

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS EN UNA
MUESTRA DE 254 MELONOMAS MALIGNOS EN EL
ÁREA SANITARIA DE LA CORUÑA (1974-1989)**

**Memoria que, para optar al grado de Doctor,
presenta la licenciada en Medicina y Cirugía
D^a. María Magdalena Vereas Hernando.**

DIRECTOR:

Prof. Dr. D. Alfredo Robledo Aguilar

CODIRECTOR:

Dr. D. Manuel José Cruces Prado

JUNIO, 1992

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

EL TRABAJO DE INVESTIGACION TITULADO: *ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE UNA MUESTRA DE 254 MELANOMAS MALIGNOS, EN EL AREA SANITARIA DE LA CORUÑA (1974-1989)*, NOS PARECE DE SUFICIENTE INTERES CIENTIFICO COMO PARA SER MOTIVO DE SU TESIS DOCTORAL.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(fecha y firma)
N.I.F.:

Madrid, 10 Junio 1992

Fdo.: A. Robledo Aguilar
(fecha y firma)
N.I.F.: 15.529.522-2-

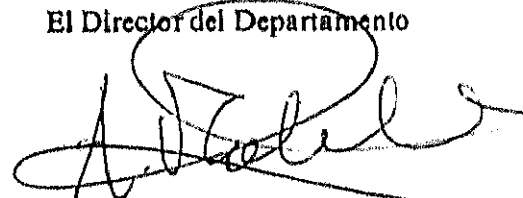
INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

REUNIDO EL CONSEJO DEL DEPARTAMENTO EL DIA 27 de Marzo de 1992 CONSIDERO QUE EL TRABAJO PRESENTADO POR LA LICENCIADA MARIA MAGDALENA VEREA HERNANDO, PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR, REUNE LAS CONDICIONES CIENTIFICAS NECESARIAS:

Fecha reunión
Consejo Departamento

27 Marzo 1992

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. A. Robledo Aguilar
(fecha y firma)

Madrid, 10 Junio de 1992

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. *Alfredo Robledo Aguilar*, director de esta tesis, por todo su apoyo, confianza y amistad.

Al Dr. *Manuel José Cruces Prado*, codirector de este tesis por todo su animo

Al Profesor Dr. *Evaristo Sanchez Yus*, por su asesoramiento y sugerencias.

A la Dra. *M^o Teresa Yebra-Pimentel*, compañera y amiga, por toda su ayuda y enseñanzas en el estudio anatomopatológico.

Al Dr. *Salvador Pita*, epidemiólogo, por su contribución al análisis estadístico.

A los Drs. *Pilar Iglesias, M^o José Lorenzo y Luis Valbuena* por poner a mi alcance gran parte del material anatomopatológico revisado en este estudio.

A los Drs. *Arturo Candal, Pilar Togores, Francisco Martelo, Pedro de Llano y Manuel del Jesús*, que han contribuido al estudio clínico de los pacientes.

A *Carlos González Guillian* y demás miembros de la Biblioteca del Hospital «Juan Canalejo».

A los Laboratorios *Shering-Plough* y *Sereno*, por su ayuda bibliográfica.

Al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, que ha contribuido a la financiación del proyecto mediante la concesión de una beca de investigación.

A la memoria de Vicente

« El melanoma maligno escribe un mensaje en la piel con su propia tinta, para que todo el mundo pueda verlo. Algunos lo ven pero no lo comprenden.»

Neville C. Davis

ABREVIATURAS

UV :	Ultravioleta
UVA :	Ultravioleta A
UVB :	Ultravioleta B
UVC :	Ultravioleta C
NIR:	<i>Near infrared</i>
IR :	Rayos infrarojos
ND :	Nevus displásico
DS :	Desviación estandar
MLM :	Melanoma léntigo maligno
MES :	Melanoma de extensión superficial
MN :	Melanoma nodular
MLA :	Melanoma lentiginoso acral
Inclasif.:	Melanoma inclasificable
Cels.:	Células
Log.:	Logaritmo
BCG :	Bacilo Calmette-Guérin

INDICE

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- Perspectiva Histórica: De John Hunter a Alexander Breslow	2
1.2.- Incidencia Mundial	4
1.3.- Población de riesgo.....	6
1.4.- Lesiones precursoras.....	9
1.4.1.- <i>Nevus melanocíticos comunes</i>	9
1.4.2.- <i>Nevus displásicos</i>	12
1.4.3.- <i>Nevus congénitos</i>	17
1.4.3a.- <i>Nevus melanocíticos congénitos pequeños</i> ...	19
1.5.- Patrones de crecimiento del melanoma	22
1.5.1.- <i>Melanomas con fase de crecimiento horizontal</i>	22
1.5.1a.- <i>Melanoma léntigo maligno.</i>	22
1.5.1b.- <i>Melanoma de extensión superficial</i>	23
1.5.1c.- <i>Melanoma lentiginoso acral</i>	23
1.5.2.- <i>Melanoma sin fase de crecimiento horizontal</i>	24
1.5.2a.- <i>Melanoma nodular</i>	24
2.- OBJETIVOS	23
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	25
3.1.- Población del área sanitaria de La Coruña	26
3.2.- Población a estudio	26
3.3.- Parámetros clínicos	27
3.4.- Parámetros histológicos	28
3.5.- Método estadístico	31
4.- RESULTADOS	39
4.1.- Incidencia en el área sanitaria de La Coruña	39
4.2.- Características clínicas de los pacientes	39
4.2.1.- <i>Edad</i>	39
4.2.2.- <i>Sexo</i>	40
4.2.3.- <i>Localización anatómica</i>	40

4.3.- Características de la tumoración	41
4.3.1.- Tipo histológico	41
4.3.2.- Espesor del tumor	42
4.3.3.- Niveles de invasión (Niveles de Clark)	49
4.3.5.- Tasa Mitótica	46
4.3.6.- Satélites microscópicas	46
4.3.7.- Invasión de vasos	47
4.3.8.- Infiltrado inflamatorio	48
4.3.9.- Fenómenos de regresión	50
4.3.10.- Degeneración del colágeno.....	50
4.3.11.- Presencia del pigmento melánico	51
4.3.12.- Presencia de nevus melanocítico.....	52
4.4.- Estadíos clínico-patológicos	52
4.5.- Antecedentes familiares de melanoma	52
4.6.- Tratamiento	53
4.7.- Mortalidad y supervivencia	54
4.8.- Factores pronósticos	57
5.- DISCUSIÓN	92
5.1.- Incidencia	92
5.2.- Edad	93
5.3.- Sexo	94
5.4.- Localización anatómica	95
5.5.- Tipo histológico	95
5.6.- Espesor del tumor (Índice de Breslow) y Nivel de Clark	96
5.7.- Ulceración y tasa mitótica	97
5.8.- Invasión de vasos y satélites microscópicas	98
5.10.- Infiltrado inflamatorio, fenómenos de regresión tumoral, degeneración del colágeno, presencia de pigmento melánico	98
5.11.- Nevus preexistentes	100
5.12.- Historia familiar del melanoma	100
5.13.- Tratamiento	101
5.14.- Supervivencia y factores pronósticos	101
6.- CONCLUSIONES	106
7.- BIBLIOGRAFÍA	108

INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

1.1 PERSPECTIVA HISTORICA: DE JOHN HUNTER A ALEXANDER BRESLOW.

La primera referencia en la historia moderna acerca del melanoma data de 1787, fecha en la que John Hunter (1) publicó un caso de melanoma metastásico ganglionar, aunque él no lo describió como una nueva entidad. Dicho tumor se conserva todavía en el «Hunterian Museum of the Royal Colege of Surgeons» de Inglaterra y fue filiado histológicamente en 1968 (2).

Sin embargo, fué René Laennec (3) el que reseñó por primera vez un caso de melanoma como entidad propia. En 1812, este autor utilizó el término «melanosis», palabra derivada del griego y que significa «negro». Además, diferenció las metástasis mediastínicas e hiliares, vistas en el melanoma metastásico, de los ganglios antranílicos.

En 1820, William Norris publicó el primer caso de melanoma en la literatura inglesa (4). Inicialmente lo denominó «enfermedad fungoide», y más tarde (5) adoptó el término «melanosis». Este autor sentó varios preceptos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos que siguen teniendo vigencia hoy en día.

Durante el siglo XIX, otros autores aportaron algún dato al conocimiento del melanoma maligno. David Willians (6) describió lo que en la actualidad denominamos fase de crecimiento horizontal y vertical. Robert Carswell (7) fue el primero en emplear el término «melanoma». Pemberton (8) señaló que el melanoma puede surgir en un nevus congénito, y publicó una serie de 60 casos de melanoma cutáneo y ocular. Sir Jonathan Hutchinson (9,10,11) describió el primer caso de melanoma subungüéal e ilustró una serie de casos que denominó «peca de Hutchinson» y que hoy en día conocemos como léntigo maligno. Snow (12) subrayó el beneficio que conlleva la erradicación de los ganglios linfáticos.

En 1907, Willian Sampson Handley (13) demostró, tanto la extensión anatómica de este tumor, como su permeación linfática centrifuga, recomendando una excisión local amplia, disección de los ganglios linfáticos regionales y amputación en casos seleccionados. Estas directrices se han seguido por más de 50 años hasta que las resecciones amplias de los melanomas primarios y la efectividad de las linfadenectomias han empezado a cuestionarse.

Entre los años 1940-50, Allen y Spitz (14,15,16) establecieron varios conceptos sobre el melanoma, algunos de los cuales siguen siendo válidos en la actualidad, tales como, su origen epidérmico, la diferenciación del melanoma cutáneo primario del metastásico, los criterios distintivos del «melanoma

juvenil» y del maligno, y la implicación de ciertas características histológicas y clínicas en la supervivencia de estos pacientes.

En 1938, Stout (17) observó que los melanomas pagetoides pueden permanecer confinados a la epidermis durante años, antes de penetrar en el dermis y metastizar.

Lane y cols. (18), en 1958, resaltaron el hecho de que algunos melanomas presentaban una «extensión juntural lateral», siendo considerados biológicamente menos malignos.

Mehnerty Heard (19), en 1965, introdujeron un sistema de microestadiaje por niveles de invasión para estimar el pronóstico de los pacientes con melanoma maligno cutáneo. Incluía cuatro niveles: intraepitelial (in situ), invasión del dermis papilar, invasión del dermis reticular e invasión de la grasa subcutánea.

En 1966, Clark y cols. (20) clasificaron el melanoma maligno cutáneo en cuatro tipos: melanoma maligno en asociación con léntigo maligno, melanoma maligno de extensión superficial, melanoma maligno verrucoso y melanoma maligno nodular. Posteriormente, eliminaron el melanoma verrucoso y lo sustituyeron por el melanoma lentiginoso acral (21), entidad descrita por Luprescu (22) pero denominada así por Reed (23).

En 1969, Clark y cols. (24) publicaron un trabajo sobre la profundidad de invasión relacionada con los niveles anatómicos cutáneos, y que en la actualidad conocemos como «niveles de Clark». Dicho sistema consta de cinco niveles, uno más que el descrito por Mehnert-Heard. En este estudio relacionaban el pronóstico con la profundidad de la invasión, siendo la supervivencia inversamente proporcional al nivel de invasión.

En 1970, Breslow (25) determinó que el espesor del melanoma medido con un micrométrico ocular se correlacionaba con la supervivencia. Según sus datos, aquellos pacientes con lesiones de menos de 0,76 mm de espesor tenían una supervivencia de 5 o más años libres de enfermedad. Posteriormente, también demostró (26) que la incidencia de enfermedad metastásica era directamente proporcional al grosor del tumor.

1.2. INCIDENCIA MUNDIAL

Aunque el melanoma maligno cutáneo es menos frecuente que el cancer de pulmón, de mama o de colon, en las últimas décadas se ha producido un incremento muy rápido de su incidencia, llegando a ser un tema relevante de salud pública (27,28,29,30,31,32). Ese incremento se detectó inicialmente en Estados Unidos en los años 30. En este país, la incidencia en 1935 fué de 1/100.000 habitantes y en 1980 de 6,2/100.000, lo cual significa un aumento del 600 % en un período de casi 50 años (28). También se observó que la frecuencia se está elevando de forma más rápida en los varones, un 4,8 % anual, mientras es de un 3,6 % en las mujeres (33).

Así mismo, en Europa se aprecia un fenómeno similar (34,35,36). En Dinamarca se observó un incremento desde la década de los 40 (34). En Escandinavia, se supone que en el año 2000 puede ser más frecuente que el cáncer de mama, si continua aumentando su incidencia (32). Por otra parte, en Alemania (37) al igual que en U.S.A., se observó un aumento más significativo en la frecuencia de varones afectos, durante el período comprendido entre los años 1983 a 1988.

Sin embargo, las tasas de incidencia de melanoma más elevadas del mundo se han descrito en Queensland, Australia (38). En esa zona las cifras se doblaron en menos de una década, ya que en 1966 la incidencia fue de 16/100.000 y pasó a ser en 1977 de 32,7/100.000.

La mortalidad (27) por este tumor también está aumentando, si bien, este incremento no es proporcional al de la incidencia ya cada vez se diagnóstican más lesiones de poco espesor (39). En Estados Unidos, se estima que en el año 1989 (40) el melanoma fue responsable de 6.000 muertes, incrementando la mortalidad anualmente (41) un 2,5 % y un 1,3 %, para varones y mujeres respectivamente.

En países donde la incidencia de melanoma es alta, se observó, que en los últimos años, disminuía el porcentaje de tumores de un espesor superior a 1,5 mm (37,42,43). Este hecho se asocia a una evolución favorable, pero no se observa en nuestro país donde la mayoría de melanomas detectados tienen un nivel de profundidad que conlleva un mal pronóstico (44,45).

En ese aumento de la incidencia parece jugar un papel importante la luz solar (46). El mecanismo por el cual podría inducir al melanoma es poco claro. Las quemaduras solares son causadas por la luz ultravioleta, especialmente UV-B, y es muy probable que sean éstas las que determinen un papel importante en el desarrollo del tumor (47), sobre todo la exposición solar intensa y esporádica que se asocia a actividades de recreo. Sin embargo, un estudio comparativo realizado en el Oeste de Australia no sostiene esta hipótesis (48).

Por otro lado, no existe un modelo reproducible de melanoma en animales, inducido únicamente por luz ultravioleta. Tampoco hallamos evidencias que contradigan el papel de otras longitudes de onda de la emisión solar. De todas formas, Eddy y Loggie (49) creen que la acción-espectro para el melanoma puede estrecharse considerablemente, pero no confinarse a una banda de emisión solar. Algunos factores físicos eliminan algunos posibles agentes solares, excepto la luz ultravioleta, visible y radiación NIR. Las radiaciones ionizantes no encajan ni en los datos epidemiológicos ni en las consideraciones físicas. Longitudes de onda más bajas que las NIR, aunque teóricamente podrían causar melanoma en zonas corporales cubiertas por la ropa, llevan tan poca energía que seguramente son muy poco importantes. Aquellos estudios epidemiológicos, que tienen en cuenta la pigmentación cutánea, se inclinan más a favor de la luz ultravioleta o de la radiación visible. Una distinción entre estos dos componentes no es obvia; los fotones UV-C y UV-B llevan más energía y probablemente induzcan más efectos bioquímicos cutáneos, pero el flujo total de UV-A y radiación visible es mucho mayor.

Tal vez, en un futuro próximo esto se pueda llegar a discernir si se toma como referencia la altitud, que tiene un efecto diferencial fuerte en la transmisión de la luz de diferentes longitudes de onda y que puede servir como variable discriminante importante. Si la radiación ultravioleta está implicada en el desarrollo del melanoma, entonces la altitud debería emerger como un factor significativo, en los estudios epidemiológicos. Si por el contrario, es la radiación visible o IR, entonces las diferencias en base a la altitud deberían ser pequeñas o insignificantes.

Se han detectado picos de mayor incidencia del melanoma (50,51) cada período de 11 años que no se explican por las variaciones intrínsecas causadas por la actividad de las manchas solares. No obstante, podrían traducir los efectos atmosféricos secundarios a la disminución de la capa de ozono estratosférico, como consecuencia del incremento experimentado en los últimos diez años, de los contaminantes industriales (52,53,54). Pero, las mediciones realizadas a través de un ciclo solar total del flujo de UV-B, en ocho puntos geográficos de Estados Unidos (55), no demuestran un incremento en la intensidad de UV-B. Esto probablemente se deba al papel atenuador del ozono troposférico, que no se había tenido en cuenta inicialmente. Por el contrario, en Jungfrauoch (Suiza) (56) sí se detectó, por primera vez desde 1981, un incremento en la radiación UV-B. En esta región, la disminución de la capa de ozono es del 44 % y seguramente guarde relación con la altitud. Sin embargo, los autores sostienen que en zonas más bajas, donde suele habitar la población, el peligro no es tan importante porque aumenta la concentración del ozono troposférico (57).

1.3. POBLACION DE RIESGO

Todos los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora, demuestran que el melanoma maligno cutáneo tiene una incidencia más alta en la raza blanca. Así, un análisis de 4.545 pacientes realizado en 1986, en 614 Hospitales de Estados Unidos, reveló que el 98 % eran de raza blanca (58). No obstante, aún en esta misma raza existen variaciones de la incidencia que se correlacionan con la pigmentación cutánea (59,60). En un trabajo realizado en Australia, en el que se midió el color de la piel del brazo mediante un reflectómetro, se comprobó que había una mayor afectación en pieles claras que en aquellas morenas (61). Otros autores (62) corroboraron este mismo hecho.

Gellin y cols. (63) demostraron que los pacientes de melanoma tenían una constitución cutánea, ojos y pelo más claros y se bronceaban menos que los del grupo control. También se observó, que un porcentaje muy alto de pacientes con melanoma posee un tipo de piel I y II, es decir, tienden a sufrir quemaduras solares y no suelen broncearse (64). Algunos autores (65,66) opinan que es más importante la tendencia individual a quemarse que una historia personal de quemaduras solares, hipótesis defendida por otros (67). Por tanto, las personas con el fenotipo pelo rubio o rojo, pigmentación clara y lentigines, tienen un mayor riesgo a sufrir melanoma (65,68,69,70,71).

Por otro lado, estos enfermos, cualquiera que sea el tipo de piel, tienen unas dosis mínima eritema más bajas que los controles (64). Asimismo, la edad media, en el momento del diagnóstico, se eleva conforme aumenta la pigmentación cutánea (64). Algunos autores (72,73) demostraron una prolongación significativa del eritema después de la irradiación con UV y que los leucocitos de estos pacientes poseían un número mayor de intercambio de cromátides hermanas espontáneas e inducidas por UVC, sugiriendo así que existe una mayor susceptibilidad al daño inducido por la radiación ultravioleta.

En naciones con una población predominantemente blanca, la incidencia del melanoma es más alta conforme nos acercamos al ecuador (74,75). Sin embargo, algunos estudios realizados en Europa no han podido demostrar tal relación (75,76). Así, la incidencia en Suecia es más alta que en el sur de Europa, tal vez porque los suecos son una población homogéneamente de piel más clara que los mediterráneos. En Escandinavia sí se observó una correlación de la incidencia con la latitud (77,78), pero algunos autores opinan que esas diferencias se deben al grado de urbanización (79), siendo la incidencia más elevada en las ciudades que en las zonas rurales.

Otras observaciones epidemiológicas revelan que las personas susceptibles que pasaron toda su vida en países soleados, tienen una incidencia más alta que aquellas que emigraron de países más fríos a esas mismas áreas (80). Asimismo, la incidencia es más alta en regiones costeras que en zonas interiores, probablemente al existir una mayor facilidad para practicar deportes al aire libre (81,82).

También se describieron casos de melanoma maligno cutáneo que aparecieron después del uso de lámparas solares (83), exposiciones profesionales (84), o de cumplir el servicio militar en regiones tropicales (85).

Las localizaciones anatómicas más frecuentes del melanoma son: las piernas en las mujeres y la espalda en los varones (58,86,87). Esta distribución, probablemente guarde relación con una exposición solar intermitente (88,89,90) y la diferencia observada entre ambos sexos seguramente se deba a la forma de vestimenta. La localización en cara y cuello se relaciona con una exposición solar crónica (88,91,92,93). Los melanomas que aparecen en individuos negros y en japoneses tienen una distribución corporal completamente distinta, y suelen presentarse en piel plantar (94,95), zona generalmente no expuesta a la luz y además protegida por una gruesa capa de queratina, por lo que seguramente estén implicados otros agentes etiológicos diferentes a la luz (96,97).

El melanoma muestra una mayor incidencia en personas de un status socio-económico alto. Las tasas son más bajas en personas cuya ocupación se realiza principalmente en el exterior, aún dentro de la misma categoría socio-económica (70,98,99,100,101,102). Aquellas ocupaciones que conllevan una exposición solar crónica tienen más riesgo a sufrir melanoma léntigo maligno; en cambio, las personas que trabajan en «interiores» pero que se exponen de forma intermitente al sol, tienen más riesgo a sufrir melanoma de extensión superficial y melanoma nodular (91,103). Se ha visto, por tanto, que existe un mayor riesgo de desarrollar este tumor en la sociedad industrializada, que tiene una historia de exposición solar intermitente y aguda en épocas vacacionales (104,105).

Por otro lado, se describieron variaciones en la incidencia según la estación del año, con un incremento de la tasa en los meses de verano, en ambos hemisferios (106, 107, 108). Pero este hecho es de difícil interpretación y puede sugerir un efecto promotor de la luz solar o representar simplemente un incremento en la detección, aunque algunos autores encontraron también variaciones en el grado de «actividad juntural» de los nevus, siendo ésta mayor en los meses de verano (109).

Así mismo, existe una fuerte asociación entre riesgo a sufrir melanoma y el número de nevus adquiridos benignos. La mayoría de estudios muestra un riesgo relativo de 10 o más, comparando sujetos que tienen un mayor número de nevus con aquellos que tienen menos (61, 68, 69, 70, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119). Los pacientes con melanoma cutáneo esporádico tienen mayor número de nevus, tanto banales como irregulares, y mayores a 5 mm comparados con sujetos controles (120). Además, aquellos con nevus displásicos e historia familiar de melanoma tienen un riesgo todavía mayor a sufrir melanoma (121, 122, 123).

Los pacientes afectados de Xeroderma pigmentoso, enfermedad autosómica recesiva en la que existen defectos en la reparación del DNA dañado por la luz ultravioleta (124,125,126,127), tienen gran facilidad para desarrollar tumores cutáneos, y entre ellos el melanoma maligno. Aproximadamente un 5% de estos pacientes desarrolla esta tumoración antes de los 20 años de vida, lo que representa un riesgo 2000 veces mayor que el de personas no afectas (128,129). Se ha podido comprobar que los melanocitos, células névicas y fibroblastos de estos enfermos tienen una disminución en la reparación del DNA (130).

La inmunosupresión es otra de las causas de un aumento de riesgo de melanoma, describiéndose casos en síndromes de inmunodeficiencia genética (131), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (132,133,134), enfermedad de Hodgkin (135), y en transplantados de órganos que han recibido tratamiento inmunosupresor (136, 137, 138, 139, 140).

1.4. LESIONES PRECURSORAS

Existen datos muy convincentes de que algunos melanomas malignos surgen en nevus melanocíticos preexistentes. La controversia se ha centrado fundamentalmente, respecto a si el melanoma se desarrolla en un «precursor» formal, tal como el nevus «displásico» o el «congénito», o si es debido a la existencia de un mayor número de células diana concentradas en este tipo de lesiones. Sería muy importante relacionar la verdadera contribución de estos posibles «precursores» con el aumento de la incidencia y tasa de mortalidad del melanoma maligno. De esta forma se podrían decidir estrategias terapéuticas apropiadas, basadas en la valoración segura del riesgo a desarrollar melanoma en un precursor particular. Desafortunadamente, en el momento actual no existen datos suficientes para ello y una recomendación dogmática concerniente al manejo de pacientes con tales lesiones puede ser prematura.

1.4.1. Nevus melanocíticos comunes

Schaffer (141) sugirió que el término más apropiado para designar esta lesión era «nevus melanocítico» aunque, como él también apuntó, no todos ellos son pigmentados. Se ha criticado mucho la utilización de ese término y en ocasiones ha sido incorrectamente empleado. Pinkus y Mehregan (142) lo definieron como una malformación estable circunscripta de la piel, no debida a causas externas y consistente en un exceso local de uno o varios constituyentes maduros de la piel. Es, por lo tanto, sinónimo de «hamartoma», término que se usa para definir lesiones de similar patogénesis en otros órganos.

Pack y Davis (143), han formulado la posibilidad de que todos los nevus melanocíticos sean congénitos, pero que solo se aprecien clínicamente cuando se pigmenten. Esta opinión probablemente no sea correcta, en vista de las diferencias morfológicas distintivas que se observan histológicamente entre nevus melanocíticos clasificados históricamente como congénitos o adquiridos (144).

Whimster (145) definió al nevus melanocítico como un área localizada de la piel en que las células pigmentadas, melanocitos o células névicas, muestran anormalidades persistentes de conducta, afectando a su crecimiento, densidad de población, morfología y melanogénesis. En su descripción precisa que las células névicas son características de este tipo de lesiones.

La mayoría de autores han distinguido las células névicas de los melanocitos normales, aunque en un sentido amplio, aquellas sean una clase de melanocitos (146). El melanocito es un célula dendrítica que se localiza en la epidermis entre los queratinocitos basilares. En las secciones histológicas rutinarias tiene un pequeño núcleo oscuro y una retracción citoplasmática artefacta característica que resulta en un espacio claro alrededor de la célula. Su función es la síntesis de melanina y posterior transferencia a los queratinocitos circundantes, por lo tanto, raramente contiene cantidades

apreciables de melanina en su propio citoplasma. Los melanocitos normales están separados unos de otros por queratinocitos, si bien, pueden interactuar con sus vecinos a través de las dendritas y aunque no contengan pigmento, se protegen de la luz ultravioleta por la melanina de los queratinocitos. En individuos de piel muy clara esta protección es menos eficiente que en los morenos. En pelirrojos, la presencia de feomelanina podría exacerbar los efectos de la luz ultravioleta generando radicales libres (147). Por lo tanto, el DNA de los melanocitos puede sufrir un efecto mutagénico o fototóxico inducido por la luz ultravioleta que podría actuar como agente promotor o agente carcinogénico completo (148).

Las células névicas en la epidermis son generalmente más grandes que los melanocitos normales y sin dendritas. Los núcleos son más grandes y pueden tener nucleólos. El citoplasma es abundante y puede contener gránulos de pigmento. Las células generalmente se agregan en nidos o «tecas». Sin embargo, cuando no lo hacen y es una proliferación importante decimos que es de carácter lentiginoso. Este tipo de crecimiento se ve en las lentiginos simples, que son consideradas por algunos como los precursores de los patrones de crecimiento en nidos (nevus incipiens)(149).

Las células névicas en el dermis fueron clasificadas por Miescher y Albertini (150) en tres tipos: A, B y C (epiteliodes, pequeñas o linfocitoides, y neuroides respectivamente). La proporción relativa de estas células cambia con la edad del paciente (151, 152), de forma que las células epitelioides pueden dar lugar a elementos neuroides por un proceso de maduración a través de las células de tipo pequeño. Masson (153) propuso un origen dual de las células névicas del dermis, sugiriendo que las de la porción superficial del componente dérmico proceden de los melanocitos intraepidérmicos, mientras las de las porciones más profundas lo harían de estructuras nerviosas del dermis. Los estudios de Mishima (154) han demostrado sin embargo, que hay una transición continua en la morfología y en la actividad colinesterasa de las células intraepidérmicas y dérmicas de tipo A, a las dérmicas de tipo C. Estas últimas células no contienen melanosomas y son tirosinasa negativas, pero las células de tipo B transicionales pueden tener tanto colinesterasa y enzimas de la melanogénesis. Estos resultados sugieren que las células neurotizadas de los nevus dérmicos proceden de las células névicas epidérmicas por un proceso de «abtropfung» y de subsecuente maduración, un concepto que había llevado previamente a la clasificación de los nevus melanocíticos en junturales (intraepidérmicos), dérmicos y compuestos (155).

Los nevus melanocíticos comunes son omnipresentes en el ser humano. El número promedio en individuos normales de raza blanca es de 15 a 30 al final de la adolescencia (156). La lesión más precoz se denomina léntigo simple, mide menos de 2-3 mm de diámetro, es simétrica, circunscripta y de un color marrón uniforme, o algunas veces, casi negra; puede permanecer completamente estable por años, o «madurar» formando nidos entre los melanocitos del léntigo, resultando en un nevus juntural. Esta lesión es

ligeramente elevada si se mira con una luz oblicua, pero no es palpable, suele medir alrededor de 4 mm de diámetro, es uniformemente parduzca o marrón (casi nunca negra), con un borde bien delimitado y una forma circular u ovoide. La siguiente fase es la migración de las células névicas al dermis, con una elevación progresiva con respecto a la piel circundante, dando lugar al nevus compuesto. Esta lesión es todavía marrón o parduzca, simétrica, y bien delimitada. Finalmente, los nidos de células névicas desaparecen de la epidermis, la lesión no aumenta de tamaño, ni se eleva y se denomina nevus intradérmico.

Elder (149) formuló una hipótesis sobre la progresión tumoral en el sistema melanocítico, sugiriendo que el nevus común (y su precursor, el léntigo) era la respuesta inicial promovida por un estímulo carcinogénico, que se supone que casi siempre es, la luz ultravioleta. Sin embargo, la evidencia clínica sugiere que es muy raro que un melanoma se desarrolle directamente en un nevus común, y se supone que existe un paso intermedio, la displasia melanocítica.

Existen al menos tres artículos en la literatura que discuten la aparición del melanoma maligno en un nevus intradérmico adquirido banal (157,158,159). Sin embargo, los porcentajes de asociación de melanoma y nevus melanocíticos varían de un 4 % a un 72% (20, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168). Dichas cifras pueden estar infravaloradas si proceden de estudios en los que el tumor y la piel adyacente fueron incorrectamente seccionados, o ser melanomas de gran espesor que destruyan el nevus preexistente, o existir regresión de la displasia melanocítica. En otros casos pueden estar sobrevaloradas por la dificultad que existe en distinguir entre melanoma «in situ» y displasia melanocítica atípica, o confundir las células pequeñas profundas del melanoma con residuos de un nevus benigno.

Recientemente, Friedman y cols. (169) observaron que el 17% de los melanomas estaban en relación con un nevus intradérmico adquirido, pero después de un seccionamiento seriado, más del 40 % de estas lesiones tenía una o más características del llamado nevus «displásico». Sin embargo, Stolz y cols. (170) estudiando solo aquellos melanomas de un espesor inferior a 1,5 mm, apreciaron una asociación del orden del 22 % aunque la relación con nevus displásicos no era especialmente relevante. No obstante, Clark y cols.(171) apoyan la hipótesis de que es necesario un paso previo antes de la evolución de un nevus común a melanoma que es la displasia melanocítica.

Aunque los nevus comunes probablemente no sean los precursores del melanoma, sí parecen ser marcadores de un aumento de riesgo para padecerlo (68,110,113,114,115,116,117) y esto se puede apoyar después de revisar varios estudios caso-control (61,69,111,112,117,118). Holman y Armstrong (61) contando solo los nevus palpables del brazo, calcularon un riesgo de 2,0 si la persona tenía de 1-4 nevus, y un 11,3 si eran más de 10. No obstante, tanto éste como otros estudios han sido criticados porque los recuentos de nevus

eran efectuados por personal de enfermería o por el propio paciente, pero otras investigaciones en las que estos recuentos fueron realizados por médicos expertos, apoyan esta hipótesis. Así, Green y cols. (111) para nevus mayores de 2 mm de diámetro, calcularon un riesgo de 15,7 si poseían 2-4 nevus y un 20,1 cuando era superior a 10. También Swerdlow y cols. (112) corroboraron este hecho en un estudio en el que contabilizaron todos los nevus corporales superiores a 2 mm de diámetro, y además puntualizaron que existía más riesgo si los bordes y la coloración de estos nevus eran irregulares.

Por otro lado, existen datos (172,173,174,175) que indican que el número de nevus depende de la constitución del individuo, siendo los de piel más blanca los que poseen mayor número. Kopf y cols. (176) estudiaron la prevalencia de estas lesiones en los brazos de individuos blancos y negros, y encontraron que solo el 9,2 % de estos últimos los tenía comparado con el 30,2 % de los blancos. Rampen y cols. (173,177) publicaron datos similares después de estudiar a niños y jóvenes de edades comprendidas entre los 6 a 30 años, concluyendo que no solo los individuos de piel más clara tenían un promedio más alto de nevus que los de piel más oscura, sino que su número aumentaba con la edad, que los niños poseían un mayor número de nevus melanocíticos en el tronco si se confrontaba con las niñas y éstas más nevus en las piernas. Estas opiniones contrastan con la de English y cols. (178) y Armstrong y cols. (179) que hallaron una preponderancia de nevus melanocíticos en personas con un tipo de piel III y IV, comparada con aquellos de tipo I y II. Para Gallagher y cols. (180,181) la distribución de los nevus en adolescentes guarda relación con una exposición solar aguda e intermitente. Asimismo, Larsen y cols. (182,183) comprobaron que las personas que sufrieron quemaduras solares, tenían con más frecuencia nevus atípicos.

1.4.2. Nevus displásicos

Willian Norris en 1857 (5) hizo alusión acerca de la existencia de numerosos nevus en pacientes con melanoma y en sus familiares. Posteriormente, Cawley, en 1952 (184), observó las mismas características en otra familia y más recientemente Munro (185) publicó la asociación de melanoma maligno cutáneo familiar con múltiples nevus que tenían tanto clínica como histológicamente unas peculiaridades. Sin embargo, no fue hasta 1976, en que Clark y cols. (121) describieron un fenotipo cutáneo asociado al melanoma maligno familiar, como un síndrome hereditario de unos nevus melanocíticos distintivos, que inicialmente denominaron «The B-K Mole Syndrome», en recuerdo a sus dos primeras familias diagnosticadas. En 1978, Lynch y cols. (186) publicaron un cuadro similar con el nombre de «Familial atypical multiple mole melanoma syndrome» (FAMMM). En 1980, Greene y cols. (187) propusieron el término de «nevus displásico» y las personas que los poseyeran, padecerían el «síndrome del nevus displásico». En 1980, Elder y cols. (120) definieron por primera vez el síndrome fuera del contexto familiar del melanoma maligno.

Clínicamente los nevos displásicos (120, 121, 122, 131, 146, 149, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 193) se diferencian de los comunes por ser generalmente, aunque no necesariamente, más grandes, oscilando de 5 a 12 mm de diámetro. Pueden ser maculares o con una elevación central (aparición en huevo frito), de superficie irregular (en empedrado), con un borde desigual y mal definido que se pierde imperceptiblemente con la piel que lo rodea. El color varía de tonos pardos, marrones o negros, a veces con un fondo o borde eritematoso. Suelen desarrollarse en la pubertad, aunque algunas lesiones pueden aparecer durante la vida adulta (194). Generalmente, se localizan en zonas expuestas como la espalda y las extremidades, siendo consistentes con la idea de que pueden estar inducidos por el sol, pero también pueden localizarse en zonas cubiertas, como nalgas, pechos y cuero cabelludo (195). Tienen a ser más numerosos que los comunes, oscilando de 25 a 75 nevos en un mismo individuo, aunque en ocasiones son más de 100.

Histológicamente, los nevos displásicos difieren de los comunes en sus características arquitecturales, en la presencia de atipia citológica en una minoría de células, y en la existencia de un infiltrado linfocítico (120, 121, 146, 171, 196, 197, 198, 199, 200, 201). Clark y cols. (121) describieron al nevus B-K como «compuesto» al que le añadían unas peculiaridades distintivas como la hiperplasia melanocítica atípica, cambios mesenquimales en el dermis papilar y un infiltrado linfocítico. Si no observaban un nevus compuesto, decían que se trataba de un nevus B-K «de novo». En 1980, Elder y cols. (120) definieron dos tipos de displasia melanocítica: «displasia melanocítica de células epiteloides» y «displasia melanocítica lentiginosa». La primera fue la descrita originalmente en el síndrome familiar B-K y la segunda se creía que era prioritaria de aquellos casos esporádicos. Sin embargo, posteriormente se ha visto que pueden concurrir ambos tipos en una misma lesión y en lesiones distintas de un mismo individuo, tanto en aquellos casos familiares como esporádicos. Más tarde, estos autores (146) delimitaron ciertas características histológicas del síndrome del nevus displásico como obligatorias o criterios absolutos, entre los que incluían la atipia nuclear y la respuesta mesenquimal y linfocítica, y hallazgos frecuentes o criterios relativos (Tabla I).

Sin embargo, autores como Ackerman y Mihara (202) y otros (203,204) opinan que la atipia citológica no es necesaria para diagnosticar un nevus displásico. Para Maize y Ackerman (205) el criterio «sine qua non» para definir un nevus displásico de tipo compuesto sería la extensión de los nidos de melanocitos y melanocitos solitarios dentro de la epidermis, en los «hombros» del nevus.

TABLA I

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DE LOS NEVUS DISPLASICOS

1. Características obligatorias (criterios absolutos)

- Atíпия nuclear
- Respuesta mesenquimal linfocítica

2. Hallazgos frecuentes (criterios relativos)

- Hiperplasia lentiginosa (basal discontinua)
- Hiperplasia irregular elipsoide en nidos
- Células epiteloides (cuboidales) aisladas o en grupos
- Células melanocíticas dérmicas pequeñas con compromiso de la maduración y síntesis de pigmento
- Actividad de unión relevante, a menudo en los «hombros» del componente papular donde la displasia también suele ser más evidente

Fuente: Elder y cols. (146)

Muchos autores (198, 206, 207, 208, 209) consideran que los criterios histológicos para diagnosticar el nevus displásico son poco claros y también es poco clara la correspondencia entre el diagnóstico clínico y los hallazgos histológicos (198, 204, 210, 211), y por tanto no son válidos para separar aquellas personas con un riesgo más alto a sufrir melanoma. Steijlen y cols. (212) piensan que los criterios descritos por Elder y cols. para diagnosticar los nevus displásicos tienen una baja sensibilidad, una baja especificidad y un bajo valor predictivo. Sin embargo, describen como características discriminantes la presencia de melanina pulverulenta, la existencia de nidos nevoides irregulares y de un aumento de la actividad juntural, y que el tamaño nuclear de los melanocitos sea igual o más grande que el de los queratinocitos circundantes. Usando dos o más de estas normas, junto con el infiltrado linfocítico como criterio obligatorio se llegaría, en la mayoría de los casos, a un diagnóstico correcto. Piepkorn (213), después de haber utilizado estos criterios, llega a la conclusión que el patrón histológico asociado con el nevus displásico no indica displasia sino que representa la fase hiperplásica del desarrollo biológico del nevus melanocítico, y sería el elevado número o tamaño de estas lesiones lo que constituiría un marcador significativo de riesgo de melanoma.

Morfológicamente, los nevus displásicos son intermedios entre los nevus adquiridos comunes y el crecimiento radial del melanoma (214, 215). Estudios morfométricos han demostrado esa posición intermedia. Rhodes y cols. (216) determinaron el porcentaje de melanosomas anormales de los nevus displásicos, de los nevus comunes, de los melanomas y de la piel normal. El porcentaje de

melanosomas anormales era siete veces mayor en los nevus displásicos que en los nevus comunes, pero casi no había diferencia con los melanomas de extensión superficial.

Desde el punto de vista inmunopatológico se ha intentado correlacionar algunos antígenos específicamente con malignidad, mediante anticuerpos monoclonales (217,218,219). Sin embargo, se ha demostrado que al menos cuatro antígenos que reaccionaban preferencialmente con células de melanoma, también reaccionan con algunas lesiones benignas, especialmente, nevus displásicos (220,221,222). El perfil antigénico de los nevus displásicos encaja en una categoría intermedia entre los melanocitos normales y nevus comunes en un extremo, y el melanoma en otro (223,224).

La atipia aparentemente refleja anormalidades a nivel del DNA. Bergman y cols. (225) encontraron que la expresión antigénica HLA clase I en los nevus displásicos se correlacionaba con el contenido de DNA y con la atipia histológica.

De acuerdo con la hipótesis de progresión tumoral, las células de nevus displásicos muestran anormalidades cromosómicas en cultivos tisulares. Balaban y cols. (226,227) detectaron en dos de 6 nevus displásicos, clones cromosomalmente anormales con una única alteración cariotípica y múltiples anormalidades cariotípicas en 36 melanomas primarios y metastásicos. Parmiter y cols. (228) demostraron clones citológicamente anormales en 2 de 10 nevus displásicos, uno de los cuales mostraba una delección del cromosoma 10, que también se encontró en 18 de 51 melanomas.

Más recientemente, Bale y cols. (229) han identificado mediante técnicas de genética molecular al gen determinante para la susceptibilidad al melanoma maligno-nevus displásico en el brazo corto del cromosoma 1, localizado entre un marcador DNA anónimo (D1s47) y el locus del gen para la pronatrodilantina, un gen de referencia frecuentemente usado en la banda cromosómica 1p36.

También se observó que los individuos afectados de nevus displásicos tienen una sensibilidad celular anormal a la radiación ultravioleta. Smith y cols. (230) estudiaron la supervivencia in vitro de fibroblastos después de la irradiación con UV en personas con nevus displásicos D2, pacientes con xeroderma pigmentoso y controles sanos, y encontraron una disminución de la supervivencia de estas células aunque no tan intensa como se ve en el xeroderma. Asimismo, se determinó un incremento en las mutaciones inducidas por UV en células linfoides de miembros de algunas de estas familias (231,232,233).

Existen numerosas evidencias para sostener la hipótesis de que los nevus displásicos son precursores del melanoma maligno (121,234,235,236,237,238,239,240). La mejor prueba es la obtenida por el

«Pigmented Lesion Study Group» de Pensilvania después de estudiar 401 miembros de 14 familias, 111 de los cuales tenían el síndrome y 67 desarrollaron un melanoma. De este estudio se concluye, primero que los nevos displásicos son morfológicamente intermedios entre los nevos comunes y los melanomas malignos. Segundo, que los nevos displásicos aparecen con frecuencia en contigüidad con los melanomas, hecho que comprobaron estos autores en un 36% de los casos (239), y que posteriormente se confirmaron en otros trabajos (236,241,242,243,244,245). Tercero, en pacientes que se revisaban regularmente, se pudieron fotografiar melanomas que surgían en nevos displásicos preexistentes (236,240,241,242,243,246). Por último, la presencia de nevos displásicos en familias con melanoma maligno cutáneo, marca a aquellos pacientes con más riesgo de padecer un melanoma, (234,235,237,247) tanto en nevos previos como en piel sana, y además, en ocasiones, estos enfermos desarrollan múltiples melanomas primarios (234,248,249). Asimismo, aquellos pacientes con melanoma cutáneo no-familiar tienen una prevalencia más alta de nevos displásicos (191, 250, 251, 252).

Kraemer y cols.(123,235) propusieron una clasificación (Tabla II) para los nevos displásicos tanto familiares como esporádicos. En las familias con el Tipo D-2, el rasgo nevus displásico-melanoma se heredaría de forma autosómica dominante con alta penetrancia (253, 254), con un riesgo relativo de sufrir melanoma de 148 veces más en aquellos miembros de la familia que tuviesen nevos displásicos sin un melanoma previo. En aquellos individuos ya afectados por melanoma, el riesgo subsecuente de sufrir otro sería de 500 veces más. Familiares sin nevos displásicos tendrían un riesgo casi igual que la población normal. Los tipos A, B y D1 tendrían un riesgo siete veces mayor que la población normal.

Dada que la prevalencia de nevos displásicos en la población normal es relativamente alta y oscila del 2 al 17% (promedio 5% - 10%) (113,123,250,255), el riesgo relativo para sufrir melanoma según Holly y cols. (113) es de 4,6 para individuos con 1 a 5 nevos displásicos y de 17,0 para aquellos con 6 o más.

En conclusión, se cree que el nevus displásico es tanto un marcador de riesgo, como un precursor potencial del melanoma maligno esporádico o familiar. Sin embargo, ese riesgo es heterogéneo y en algunos casos solo es ligeramente superior o igual al de la población general.

TABLA II

CLASIFICACION DEL SINDROME DEL NEVUS DISPLASICO

Tipo	Nombre	Características
A	ND esporádico	Solo un miembro de la familia tiene ND
B	ND familiar	Dos o más miembros tienen ND
C	ND esporádico y melanoma	Solo un miembro de la familia tiene ND y melanoma
D1	ND familiar y melanoma	Dos o más miembros familiares tienen ND. Solo uno tiene melanoma
D2	ND familiar y melanoma	Dos o más miembros de la familia tienen ND y melanoma

Fuente: Kraemer KH y cols. (235)

1.4.3. Nevus congenitos

Un nevus melanocítico congénito es una lesión pigmentada aparente en el momento de nacer y que consta de células névicas en la epidermis y/o dermis. Existen, sin embargo, variedades raras de nevus melanocíticos grandes que aparecen después del nacimiento, pero que muy probablemente sean congénitas si nos basamos en su gran tamaño, son los llamados nevus melanocíticos congénitos «tardíos» (256).

El 2,5 % de recién nacidos tiene algún tipo de lesión pigmentada, pero solo uno de cada 100 presenta un nevus melanocítico congénito confirmado histológicamente, y en la mayoría de casos éstos son de pequeño tamaño (257,258). La incidencia de nevus melanocíticos congénitos gigantes se estima que es del orden de 1/20.000 nacimientos (259).

1.4.3a. Nevus melanocíticos congénitos gigantes

Existen muchos datos en la literatura que apoyan que el melanoma maligno puede surgir en un nevus melanocítico congénito gigante. Ya en 1897, Jablokoff y Klein apuntaban dicha posibilidad (260). Posteriormente, en 1939, Conway (261) publicó una revisión de 40 casos y, en 1959, Russell y Reyes (262) otros 53 casos.

Sin embargo, en muchos casos, el riesgo de transformación maligna se ha dado, sin existir una delimitación clara para clasificar a los nevos melanocíticos según su tamaño. Pilney y cols. (263) definieron al nevus melanocítico gigante como «un nevus tan grande que no puede ser extirpado completamente y su defecto no puede ser cerrado primariamente por acercamiento de los tejidos adyacentes en una sola operación». Pers (264) lo perfiló como «un nevus que mide como una palma de la mano, si está localizado en la cara, y dos palmas si está localizado en otras áreas». Greeley (265) utilizó el término cuando «la lesión cubre un área mayor a 144 pulgadas cuadradas». Kaplan (266) lo usó en lesiones «que no pueden extirparse sin causar una deformidad importante». Kopf y cols. (267) sugirieron un tamaño arbitrario de 20 o más centímetros. En la Conferencia de Consenso, del National Institutes of Health, celebrada en U.S.A. en Octubre de 1983 (203), se aceptó como nevos congénitos gigantes los que miden más de 20 cm de diámetro, pequeños los que son inferiores a 1,5 cm de diámetro y medianos los que miden entre 1,5 y 20 centímetros.

Por otro lado, la magnitud del riesgo de transformación maligna es objeto de controversia. Pack y Davies (268), después de revisar la literatura calcularon una incidencia del 17,5 % y Reed y cols. (269) del 31 %. Greeley y cols. (265), durante un período de 25 años, detectaron 6 casos de malignización en 56 pacientes, y Verné Lanier y cols. (270) durante 30 años, vieron 5 transformaciones malignas en 67 pacientes con nevos congénitos gigantes.

Tales estimaciones están sobrevaloradas debido al método que estos autores utilizaron para la selección de sus casos. Es más posible que se publiquen aquellos casos que sufran malignización, que aquellos que no. Por otra parte, es muy probable que algunos pacientes con nevos congénitos gigantes no busquen atención médica, o sí lo hacen pueden interrumpir el seguimiento. Por tanto, Swerdlow y cols. (271) proponen dos formas de estudio más fiables, una de las cuales ya había sido realizada por Lorentzen (272). Dicho autor se basó en el registro danés de salud, detectando, en un período de 60 años, tres pacientes con melanoma de los 151 registrados con estos nevos, lo que resultaba en una incidencia de transformación maligna del 4,6 %. Un inconveniente de este estudio es que no fueron reflejados los años de seguimiento por persona, ni tampoco fué determinado el riesgo relativo de melanoma en cohortes. Además, al menos 26 de los casos habían sufrido una resección total o parcial del nevus durante el período de observación. Posteriormente, Rhodes y cols. (273) utilizando los mismos datos que el grupo danés, calcularon un riesgo tiempo-vida del 6,3 %, que resultaba ser 17 veces más alto que en la población general, e incluso postularon que esta cifra podría ser todavía baja. Más recientemente, Quaba y Wallace (274) estimaron una incidencia del 8,52 % en los primeros 15 años de vida.

Basados en los casos publicados en la literatura, la malignidad en los nevos melanocíticos congénitos gigantes se presenta con más probabilidad en la primera década de la vida (265,269,273). Kaplan (266) observó que casi el

60% de las malignizaciones aparecían durante los 10 primeros años de vida, alrededor de un 10 % entre los 10 y 20 años y un 30% en edades más tardías. Los casos publicados por Lorentzen y Pers (272) estaban comprendidos entre los 28 años y los 40, pero dicho estudio comenzaba a los 8 años, pudiendo haberse perdido aquellos melanomas desarrollados en edades más precoces. Incluso existen casos que surgen en vida intrauterina y con la madre totalmente sana, como es el caso publicado por Schneiderman y cols. (275).

Los nevus melanocíticos congénitos gigantes generalmente tienen una morfología histológica compleja, en la que se pueden distinguir tres patrones: un nevus compuesto o intradérmico, un nevus neural y un nevus azul. En algunos casos predomina el componente compuesto o intradérmico, mientras que en otros casos predomina el nevus neural (269).

Cuando el melanoma maligno surge en un nevus melanocítico congénito gigante, generalmente lo hace a nivel de la unión dermo-epidérmica, pero ocasionalmente, y en contraste con otros melanomas cutáneos, puede aparecer profundamente en el dermis (269,276,277). Cuando ocurre esto último, consiste de células indiferenciadas que recuerdan a los linfoblastos y que contienen poca o ninguna melanina (269). Si aparece en el área neuroide tiene el aspecto de un neurosarcoma (278). En casos mucho más raros, el melanoma brota en un área de nevus azul, representando un nevus azul maligno (268).

El tratamiento de los nevus gigantes es muy complejo y controvertido. En la Conferencia de Consenso (279) se llegó a la conclusión de que se debía individualizar cada caso valorando la dificultad técnica y el resultado cosmético de la intervención quirúrgica. Como los datos sobre la incidencia de malignidad en estos nevus son tan contradictorios, se recomienda un tratamiento conservador con revisiones periódicas, donde se tendría en cuenta toda alteración en tamaño, forma, color o topografía, y en caso de encontrar alguna zona sospechosa, se aconseja biopsiar ésta. No se recomienda la dermoabrasión, que aunque mejora el aspecto cosmético, deja células névicas que posteriormente pueden dar lugar a melanomas.

1.4.3a. Nevus melanocíticos congénitos pequeños

Respecto al potencial maligno de los nevus melanocíticos congénitos de pequeño tamaño todavía existe más controversia. Por un lado, estos nevus pueden ser totalmente obliterados por el melanoma que surge en ellos, la historia sobre su existencia previa en el sitio del melanoma no es muy fiable y es muy raro que exista una evidencia fotográfica o documental de que ese nevus sea congénito, y finalmente, el diagnóstico clínico e histológico es más problemático que el de los nevus melanocíticos congénitos gigantes.

La prevalencia de los nevus melanocíticos congénitos pequeños en el neonato es para Walton y cols. (257) del 0,83%, para Castilla y cols. (259) del 0,2% y para Alper y cols. (258) del 1,1, habiendo confirmado estos últimos autores, el diagnóstico histológicamente. La verdadera prevalencia en adultos se supone que no sea mayor que en los recién nacidos.

Marks y cols. (144) describieron algunas características distintivas que permitirían diferenciar estos nevus de los adquiridos. El 100 % de sus casos estaban bien delimitados, pero otras características clínicas, que se consideraban específicas, como la variabilidad en la coloración, pilosidad, y elevación sobre la piel normal, solo se cumplían en el 56-75% de las lesiones y, por otro lado, un 15% de estos nevus tenían un tamaño inferior a 1,5 cm. Por tanto, ya que los adquiridos pueden tener estas mismas características, no hay un criterio clínico absolutamente diagnóstico de estos nevus.

Existe una gran discrepancia sobre el riesgo de transformación maligna de unos autores a otros. Kopf y cols. (267,280) dieron una incidencia de 1,1 %, pero en su serie también incluían nevus congénitos medianos. Para Illig y cols. (281), en nevus inferiores a 10 cm, fué del 3%. Rhodes y cols. (282) calcularon una incidencia del 2,6 al 8,1%, con un riesgo de transformación maligna que oscilaba de 3 a 10 veces más que las personas sin estos nevus. Más recientemente, Friedman y cols. (169) observaron que solo el 0,1% de los melanomas estudiados en su serie, tenían una o más características histológicas de un nevus melanocítico congénito pequeño.

Esa gran variabilidad en la asociación de nevus melanocíticos congénitos pequeños y melanoma, se puede explicar por la pérdida de especificidad de los criterios histológicos de los nevus congénitos, que generalmente son aquellos de Mark y cols. (144). Estos autores, después de estudiar 60 casos de nevus congénitos pequeños y 60 adquiridos, formularon unos criterios para distinguir ambos, que consideraban específicos y sensibles. El criterio más importante era el hallazgo de células névicas entre los haces de colágena en los dos tercios inferiores del dermis reticular y en el subcutis, que ocurría en 59 de sus 60 casos (sensibilidad del 98,3% y especificidad del 96,7%). La existencia de células névicas dentro de glándulas sebáceas, nervios o paredes de los vasos sanguíneos se consideraba 100% específica. También estimaron patognomónica la afectación de dos o más tipos de estructuras anexiales. Cuando Stenn y cols. (283) aplicaron estos criterios, consiguieron una sensibilidad del 36 %. Walsh y Mackie (284), opinaban que es muy fiable la aparición de melanocitos entre las fibras de los músculos arrectores del pelo, alrededor de glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas ecrinas y paredes de los vasos sanguíneos y que es patognomónica la no afectación del dermis papilar.

También hay que tener en cuenta que con la edad, pueden verse alteradas las características morfológicas de los nevus congénitos. Christa Kuehnl-Petzoldt y cols. (285) después de biopsiar nevus congénitos en niños menores de un año, encontraron paradójicamente que un cuarto de sus casos

respetaba el estroma perianexial. Walton y cols. (286), estudiando niños menores de 72 horas de vida, observaron que existía un predominio de los melanocitos en una localización juntural. Estos datos contrastan con los obtenidos por Nickoloff y cols. (287), que además de emplear tinciones convencionales en su estudio, utilizaron inmunoperoxidasa S100, pudiendo demostrar que todos sus casos tenían una afectación focal de la adventicia de las glándulas ecrinas o del epitelio folicular en el dermis medioreticular o inferior y solo el 21 % de los casos mostraba una infiltración del dermis reticular profundo.

Friedman y cols. (169) opinan, que los criterios de Marks, tienen un alto grado de sensibilidad, pero bajo grado de especificidad, para diferenciar los nevus melanocíticos congénitos pequeños de los adquiridos, cuya prevalencia es más elevada, y están de acuerdo con Cage (288) que considera que la cifra dada por Rhodes estaba sobreestimada ochenta veces por encima de su valor real.

1.5. PATRONES DE CRECIMIENTO DEL MELANOMA

La zona invasora del melanoma es similar en todos los patrones de crecimiento, por tanto, su clasificación se realiza teniendo en cuenta su componente no invasivo. Clark y cols. (24,171,289) catalogaron a los melanomas malignos cutáneos en dos grupos generales. Un grupo, incluye aquellos que se extienden lateralmente durante meses o años y que clínicamente se evidencian como máculas antes de volverse invasivas, es decir, los llamados melanomas con fase de crecimiento horizontal o radial, y que a su vez se clasifican como: melanoma de extensión superficial, melanoma léntigo maligno y melanoma lentiginoso acral. Algunas de estas máculas pueden desarrollar nódulos después de un período de tiempo, y entonces se dice que entran en una fase de crecimiento vertical. El segundo grupo, incluye aquellos melanomas que carecen de una fase de crecimiento radial o ésta es difícil de detectar, y consta sólo del melanoma nodular. Según Clark, los nodulares crecen verticalmente desde su inicio, cosa que es puesta en duda por otros autores (290).

A pesar de que para muchos autores (291,292,293,294,295, 296) esta clasificación no es significativa desde el punto de vista pronóstico, el reconocimiento histopatológico de la fase de crecimiento vertical en el desarrollo de los melanomas tiene un gran valor, ya que expresa la evolución clonal de una población de melanocitos neoplásicos, con una actividad proliferativa marcada y con capacidad para metastizar (171,297,298).

1.5.1. Melanomas con fase de crecimiento horizontal

1.5.1a. Melanoma léntigo maligno

Este tipo de melanoma representa un 4% - 10% de la mayoría de las series (24,289,299,300,301,302). Se presenta en zonas descubiertas como la cara, cuello, dorso de manos y con menos frecuencia en las piernas. Las lesiones son generalmente grandes (mayores a 3 cm), planas, suelen afectar a personas de más de 50 años, y son más frecuentes en la mujer. La fase de crecimiento horizontal es muy larga y puede durar diez o más años. En esa fase la lesión es macular, de bordes geográficos, coloración abigarrada parduzca, con un moteado o retícula más oscura e incluso negra. Algunas de estas lesiones sufren un crecimiento vertical con aparición uno o varios nódulos (289,299).

Histológicamente, la fase de crecimiento radial se caracteriza por un aumento en el número de melanocitos de la capa basal de una epidermis atrófica. Los melanocitos no tienen que estar necesariamente contiguos unos a otros y a veces forman nidos que cuelgan de la epidermis. La atipia de los melanocitos es variable, desde leve hasta la existencia de grandes núcleos hipercromáticos. Las células de los nidos son pleomórficas y a veces sin

cohesión. Tanto los folículos pilosos como las glándulas sudoríparas pueden estar invadidas por los melanocitos atípicos. En el dermis suele apreciarse degeneración basófila del colágeno, un infiltrado en banda constituido por linfocitos, histiocitos y melanófagos, con pigmento distribuido en motas gruesas. En la fase de crecimiento vertical casi siempre se ven células de tipo fusiforme. La desmoplasia se aprecia en un 12-15% de estos melanomas y con frecuencia, se ven zonas de regresión (289,299).

1.5.1b. Melanoma de extensión superficial

Constituye el tipo más frecuente de melanoma, ya que representa un 70 % en la mayoría de las series (24, 289, 299, 301, 302). Se puede localizar en cualquier parte de la superficie cutánea, pero lo hace preferentemente a nivel de las extremidades inferiores en las mujeres, y en la espalda en los hombres (24). Puede aparecer a cualquier edad después de la pubertad, pero con una incidencia más alta a los 50 años. Esta lesión puede surgir en un nevus preexistente.

En la fase de crecimiento radial, la lesión se presenta como una mácula irregularmente pigmentada, de bordes sinuosos, bien delimitados. El color oscila entre tonalidades marrones, parduzcas, azules o negras. Con frecuencia también se aprecian áreas blancas o rosadas de regresión. Cuando entra en fase de crecimiento vertical una o varias zonas de la lesión se sobreelevan hasta formar una masa tumoral de color negro o rojizo. En ese momento la lesión suele medir 2 cm de diámetro, y puede tener la superficie escamosa o costrosa (303).

Histológicamente (24,171,304), la fase de crecimiento radial se caracteriza por melanocitos epiteloides grandes, con un citoplasma salpicado de melanina, que se disponen solos o formando nidos, a todos los niveles de la epidermis. A veces esta disposición es continua, reemplazando los queratinocitos basales, aunque dicho patrón es menos distintivo de este tipo de melanoma. La fase de crecimiento vertical se caracteriza por células generalmente epiteloides que forman uno o más acúmulos de un tamaño mayor a aquellos de la fase radial. Se ve desmoplasia y neurotropismo en un 2% de los casos y pueden existir áreas de regresión (171).

1.5.1c. Melanoma lentiginoso acral

Este tipo aparece en un 2%-8% de pacientes blancos (305) pero es la forma más frecuente de melanoma en enfermos de piel oscura (35% - 60%) tales como negros, orientales e hispánicos (306,307). Se localiza, de forma característica en palmas de manos, plantas de pies, regiones interdigitales y distales de los dedos (subungueal o periungueal) (307,308,309,310,311,312). En un porcentaje alto se sitúan en planta del pie y miden por término medio 3 cm (308). Suele afectar a pacientes con edades superiores a los 60 años. Su evolución es relativamente corta oscilando de unos pocos meses a varios años, con un promedio de 2,5 años.

Las lesiones inicialmente son muy semejantes a las del léntigo maligno melanoma, apareciendo como una mancha parduzca o marrón, de coloración poco uniforme y bordes irregulares. Una minoría de lesiones toman un aspecto rojizo que puede confundirse con un granuloma piogénico (313). En un principio son planas, y posteriormente pueden elevarse mínimamente o hacerse tumorales. La superficie puede ser hiperqueratótica y con bastante frecuencia se ulcera. A pesar de su semejanza con las lesiones del melanoma léntigo maligno, este tipo es mucho más agresivo y metastatiza con mucha más probabilidad que el primero.

Histológicamente, la fase de crecimiento radial se caracteriza por unos melanocitos grandes, generalmente con dendritas muy pigmentadas que se localizan en la capa basal de la epidermis. La mayoría de las veces, la formación de nidos no es muy llamativa, pero sí existe, se dispone más bien en las puntas de las papilas. Tal vez, la característica más prominente de los melanomas de este tipo es el infiltrado inflamatorio linfocítico liquenoide que tiende a oscurecer la interfase dermoepidérmica (171). El pigmento suele ser grueso, aunque en ciertas lesiones es escaso o no existe. Las células de la fase de crecimiento vertical suelen ser fusiformes y en ocasiones existen áreas de regresión.

1.5.2. Melanomas sin fase de crecimiento horizontal.

1.5.2a. Melanoma nodular.

Este tipo, es el segundo más común (24,171 ,289, 300, 301, 302), representando un 15-30 % en la mayoría de las series. Es uno de los melanomas más agresivos, y suelen tener un curso clínico corto. Aparecen a cualquier edad, pero la edad media de los pacientes suele situarse alrededor de los 50 años. Afecta con más frecuencia a hombres que a mujeres. Se puede localizar en cualquier parte del cuerpo, pero generalmente lo hace en tronco, cabeza y cuello.

Las lesiones son elevadas o hemiesféricas, muy oscuras y generalmente con una coloración uniforme que, casi siempre, es negro-azulada, aunque puede ser roja, gris o púrpura. Alrededor de un 5% de los melanomas nodulares no tiene pigmento y son amelanóticos. Algunas lesiones son simétricas y hemiesféricas, otras tienen forma de placas irregulares y otras pueden ser polipodes. Suelen medir 1-2 cm de diámetro. Generalmente surgen «de novo» pero en algún caso han aparecido en un nevus preexistente.

Microscópicamente, está formado por un nódulo de células cuboides o fusiformes. La epidermis está adelgazada, y la permeación por células tumorales se limita a la zona suprayacente al tumor dérmico. No hay componente intraepidérmico lateral o se limita a menos de tres papilas. Puede existir ulceración de la epidermis y en ese caso es difícil distinguirlo de una metástasis. El infiltrado inflamatorio suele ser escaso o ausente (301, 304).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El melanoma maligno se considera el tumor cutáneo más importante, debido a su elevada incidencia y mortalidad. Las diferencias observadas en las tasas de incidencia en diversos países, apuntan a una implicación de factores raciales y geográficos. Se estima que la frecuencia de esta tumoración en países de climas cálidos y población blanca, aumenta un 7% anualmente.

En nuestro país, los datos acerca de este tumor, se han basado generalmente en estudios de población que acude a centros hospitalarios. Sin embargo, existen pocos estudios referentes a la incidencia en un área sanitaria concreta con una población definida. De ello se podrían obtener resultados muy fiables de la incidencia en esa región.

Hasta ahora, el único tratamiento eficaz del melanoma maligno cutáneo ha sido el quirúrgico, por ello todos los esfuerzos se deben dirigir hacia un diagnóstico precoz de estas lesiones. El conocimiento de los factores de riesgo, así como la supervivencia de los pacientes con este tumor, nos permitirá mejorar, en un futuro, las campañas preventivas la detección precoz del melanoma maligno cutáneo.

El presente trabajo se ha realizado en el área sanitaria de La Coruña y en un período que abarca desde 1974 a 1989. Como objetivo del mismo nos hemos planteado:

1. Determinar la incidencia anual del melanoma maligno cutáneo.
2. Conocer las características clínicas de los pacientes diagnosticados con esa tumoración.
3. Estudiar las características histológicas de los melanomas.
4. Determinar desde el punto de vista histológico si existía una lesión precursora previa (nevus melanocíticos).
5. Estudiar la supervivencia de los pacientes con melanoma maligno cutáneo invasor.
6. Conocer los factores de riesgo que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

3. METODOS

3. 1. POBLACION DEL AREA SANITARIA DE LA CORUÑA:

Se utilizaron las cifras publicados por el Instituto Nacional de Estadística de la población de derecho de los años 1974 al 1989*, de los siguientes municipios que pertenecen a esta área: Arteixo, Cabana, Camariñas, Cambre, Carballo, Carral, Cee, Cerceda, Corcubión, Coristanco, A Coruña, Culleredo, Dumbria, Fisterra, Laxe, Laracha, Malpica de Bergantiños, Muxia, Oleiros, Ponteceso, Sada, Vimianzo, Zas, Betanzos, Abegondo, Aranga, Bergondo, Cesuras, Coirós, Curtis, Irixoa, Miño, Oza dos Rios, Paderne, Sobrado, Vilasantar, Vilarmaior.

3. 2. POBLACION A ESTUDIO

Revisamos un total de 129.959 informes de los servicios de Anatomía Patológica de los centros sanitarios de la ciudad de La Coruña que se enumeran en la Tabla III. La búsqueda comenzaba en el año de inauguración de estos servicios.

TABLA III

**INSTITUCIONES HOSPITALARIAS ESTUDIADAS
DEL AREA SANITARIA DE LA CORUÑA**

Hospital "Juan Canalejo"	(de 1974 a 1989)	96.790 informes
Centro Oncológico Regional	(de 1974 a 1989)	8.414 "
Sanatorio Quirúrgico Modelo	(de 1981 a 1989)	12.864 "
S. Policlínico "Santa Teresa"	(de 1981 a 1989)	4.708 "
I. M. Q. "San Rafael"	(de 1980 a 1989)	5.675 "
Hospital Militar	(de 1983 a 1989)	1.528 "

* Datos facilitados por el Instituto Nacional de Estadística, sobre la población de derecho de los Municipios del Area Sanitaria de La Coruña, correspondiente a los años 1974 a 1989.

Desechamos todos los melanomas de vulva, mucosas y otros órganos, así como, todos los «casos consulta» enviados de otras áreas sanitarias. Revisamos todos los cortes histológicos existentes de esos melanomas, con un promedio de cinco secciones por cada tumor, y en caso de extravío, efectuamos nuevos cortes. Después de eliminar cinco lesiones, que por consenso se consideraron benignas, el número total de melanomas malignos cutáneos fué de 254, (124 del Hospital Juan Canalejo, 68 del Centro Oncológico Regional, 31 del Sanatorio Quirúrgico Modelo, 12 del Policlínico Santa Teresa, 12 del Sanatorio Médico-Quirúrgico San Rafael, 7 en el Hospital Militar). De estos, 234 eran melanomas cutáneos primitivos, 18 lesiones habían sido previamente electrocoaguladas o cauterizadas químicamente, y en 2 pacientes el tumor primitivo había regresado. Se decidió incluir estos 20 casos para no sesgar la incidencia.

3. 3. *PARAMETROS CLINICOS:*

Se buscaron en los historiales clínicos del centro donde inicialmente se habían diagnosticado, las variables que se enumeran a continuación, y al mismo tiempo, se ampliaron los datos de algunos pacientes que habían sido estudiados simultáneamente en más de un centro :

Fecha de diagnóstico, edad, sexo.

Localización anatómica del tumor primitivo :

- 1- cabeza-cuello
- 2- tronco
- 3- brazo-antebrazo
- 4- muslo-pierna
- 5- mano-pie
- 6- desconocida

Estadío clínico-patológico: Se utilizó la clasificación según el sistema original (314,315,316) y más ampliamente usado:

- 1- Estadío I, melanoma primario localizado
- 2- Estadío IA, recurrencias localizadas (satélites locales)
- 3- Estadío II, metástasis a ganglios linfáticos regionales o metástasis en tránsito
- 4- Estadío III, melanoma diseminado

Historia familiar de melanoma

Tratamiento quirúrgico:

- 1- Biopsia incisional
- 2- Biopsia excisional
- 3- Excisión y márgenes

Ampliación de márgenes.

Linfadenectomía profiláctica.

Inmunoterapia: 1- BCG; 2- Timoestimulina; 3- Alfa-interferón.

Otros tratamientos: 1- Quimioterapia; 2- Radioterapia.

Para evaluar la supervivencia y situación clínica de los pacientes se tomó como fecha límite el 30 de Diciembre de 1990. En aquellos casos en los que había una discontinuidad en el seguimiento del enfermo, se contactó telefónicamente o por carta con la familia del paciente, o con su médico, para determinar o no la mortandad del sujeto. De esta forma confirmamos que 137 personas estaban vivas, y 69 habían fallecido. En 48 casos no fue posible realizar ese contacto (incorrecta dirección, cambio de domicilio, etc.), por tanto, recurrimos a la Base de Datos de la Tesorería del Instituto Nacional de la Seguridad Social y detectamos que 5 personas habían muerto y 12 estaban vivas. A pesar de todas estas búsquedas en 31 casos no se pudo precisar su estado, por lo cual fueron excluidos del análisis de la supervivencia.

3.4. PARAMETROS HISTOLOGICOS

Todos los cortes histológicos de los melanomas malignos fueron de nuevo revisados microscópicamente y reclasificados, buscando las siguientes variables:

Patrones de crecimiento:

- 1- Melanoma «in situ»
- 2- Melanoma léntigo maligno (Lámina I)
- 3- Melanoma de extensión superficial (Lámina II)
- 4- Melanoma nodular (Lámina III)
- 5- Melanoma lentiginoso acral (Lámina IV)
- 6- Melanoma inclasificable
- 7- Primario no valorado

Hemos incluido dentro de los melanomas inclasificables aquellos en que por la técnica quirúrgica no apreciábamos correctamente los bordes, o aquellos en los que había cambios regresivos que hacían imposible detectar el componente epidérmico (317).

Espesor del tumor (Método de Breslow): Se midió la dimensión desde la parte superior de la capa granulosa a la base del tumor usando un micrométrico ocular. Si la lesión estaba ulcerada, el grosor fue tomado desde la base de la úlcera a la base del tumor. En casos en que la distancia entre el tope de la capa granulosa a la base del tumor era más grande que la distancia de la úlcera a la base, se tomó el valor más elevado (26).

Nivel de invasión : Se empleó el método de Clark (28):

- 1- Nivel I (intraepidérmico)
- 2- Nivel II (dermis papilar)
- 3- Nivel III (dermis papilar hasta la interfase con la dermis reticular)
- 4- Nivel IV (afectación de la dermis reticular)
- 5- Nivel V (tejido subcutáneo)

Ulceración: Se definió como la interrupción de la superficie epitelial que recubre al tumor (318) (Lámina V).

Sátelites microscópicas: Presencia de nidos tumorales mayores a 0,05 mm de diámetro separados del cuerpo principal del tumor por colágeno dérmico normal o grasa subcutánea (319) (Lámina VII).

Invasión vascular: Presencia de células tumorales en los canales vasculares (320) (Lámina VI).

Tasa mitótica: Se contaron las mitosis usando campos de alto poder en al menos 1,5 mm² y después fueron convertidas a 1,0 mm². El área de campo de alto poder fue determinado por πr^2 según método de Schmoeckel y Braun-Falcó (321).

Fenómenos de regresión: Se reconocían si había un aumento de la vascularización con macrófagos rellenos de melanina y dispersos por el dermis y signos de fibrosis (322) (Lámina X)

Infiltrado inflamatorio:

A. Según el grado de infiltración:

- 1- Leve: pocos linfocitos y/o células plasmáticas o pequeños grupos de estos en la perifería del tumor.
- 2- Moderado: representado por focos múltiples de linfocitos y/o células plasmáticas en los bordes o debajo de la lesión.
- 3- Intenso: cuando el infiltrado de linfocitos y/o células plasmáticas era confluyente, disponiéndose en banda.

B. Según el tipo celular :

- 1- Predominantemente linfocítico. (Lámina VIII)
- 2- Predominantemente células plasmáticas. (Lámina IX)
- 3- Mixto.

Degeneración del colágeno:

- 1- Ausente
- 2- Leve
- 3- Moderada
- 4- Severa

Presencia de pigmento melánico: Se consideró que estaba presente si las células del melanoma y/o los macrófagos contenían melanina en sus citoplasmas (Lámina XI). Se consideraba ausente si virtualmente todas las células no tenían ninguna melanina citoplasmática (318). Se graduó en:

- 1- Ausente
- 2- Escasa
- 3- Moderada
- 4- Abundante

Nevus melanocíticos benignos asociados: Se limitaba a nevus benignos claramente identificables o remanentes de nevus situados inmediatamente adyacentes o en profundidad al melanoma (170) (Lámina XII) (Tabla IV).

TABLA IV

DIFERENCIACION HISTOLOGICA ENTRE CELULAS PEQUEÑAS DE MELANOMA Y CELULAS NEVICAS DE NEVUS DERMICOS

Céls. pequeñas de melanoma

Suelen tener melanina

Patrón en nidos con fibras reticulínicas rodeando a estos pero sin penetrar entre las células

Se continúan las células pequeñas del melanoma con las suprayacentes del mismo

Suelen tener pleomorfismo nuclear e hiper cromatismo importantes; mitosis escasas; los nucleolos son relevantes

Nevus

No suelen tener melanina

Pierden el patrón en nidos en la dermis profunda; cada célula está separada por material intercelular eosinofílico

Disociación brusca entre céls. névicas y células del melanoma

No existe atípia nuclear; ausencia de mitosis

Fuente: Stolz y cols. (170)

3.5. METODO ESTADISTICO:

Realizamos un estudio descriptivo de cada una de las variables existentes en el protocolo de los pacientes. En este apartado estudiamos las frecuencias absolutas y relativas de cada una de las variables cualitativas, así como las medidas de centralización y dispersión de las variables cuantitativas. Determinamos el ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para conocer la relación de las diversas variables entre sí realizamos un análisis univariante mediante el test de chi-cuadrado, t de Student y análisis de la varianza. Cuando las variables no tenían una distribución normal empleamos pruebas no paramétricas como el test de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis.

Analizamos la supervivencia de los pacientes con melanoma maligno cutáneo, excluyendo el melanoma «in situ», mediante el método de Kaplan-Meir (323). Determinamos si existían diferencias significativas entre las diferentes curvas aplicando el test Log-rank.

Efectuamos un análisis multivariado para determinar las variables que modificaban significativamente la supervivencia y para conocer los factores pronósticos. Para este fin, transformamos el espesor del tumor medido en milímetros a logaritmo decimal. En este estudio utilizamos la regresión de Cox (324) donde la variable dependiente era la «supervivencia» y las variables independientes aquellas que en el análisis univariado mostraron una asociación estadística con el hecho de estar «vivo» o «muerto».

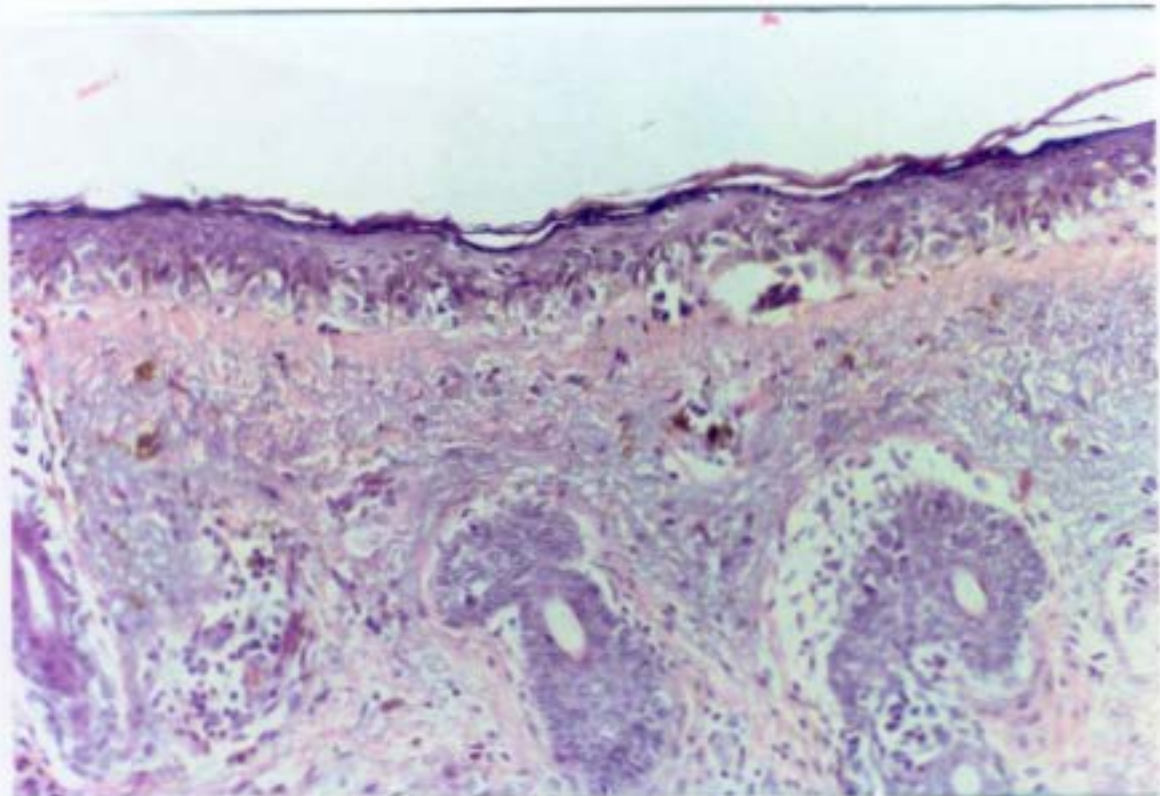


Lámina I. Léntigo maligno. Atrófia epidérmica y degeneración basófila del colágeno. H-E x 200.

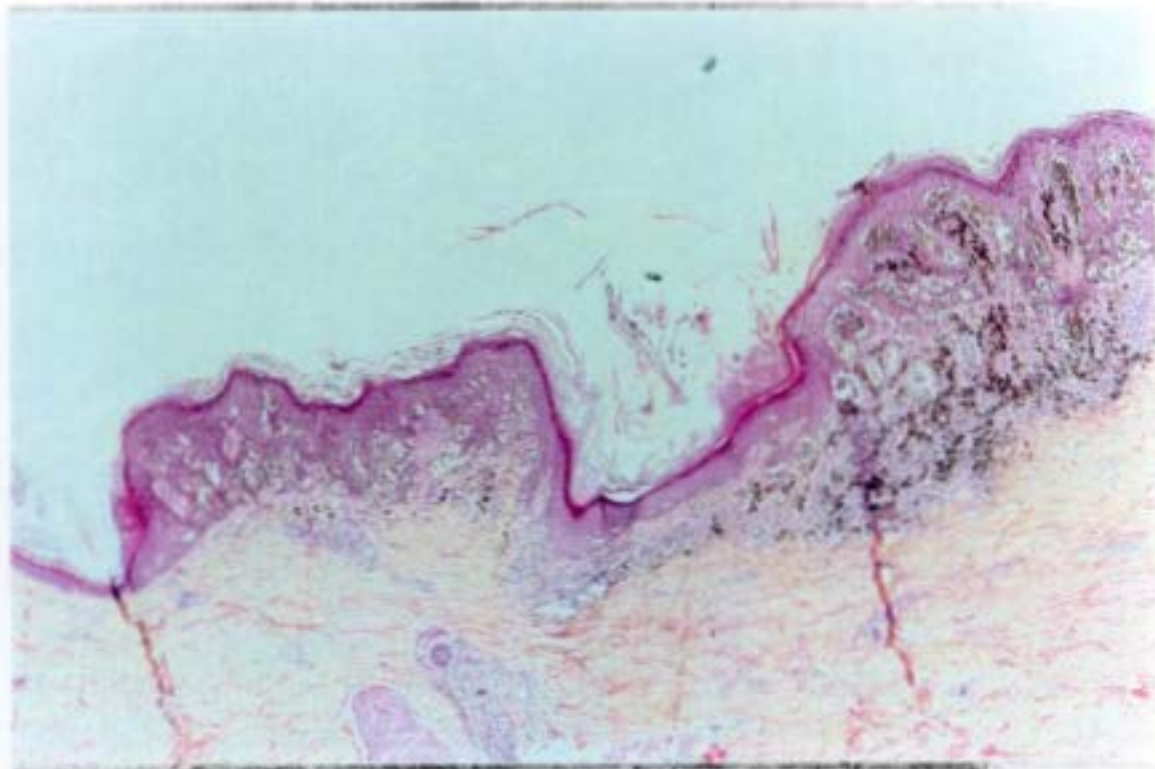


Lámina II. Melanoma de extensión superficial. H-E x 78,75.

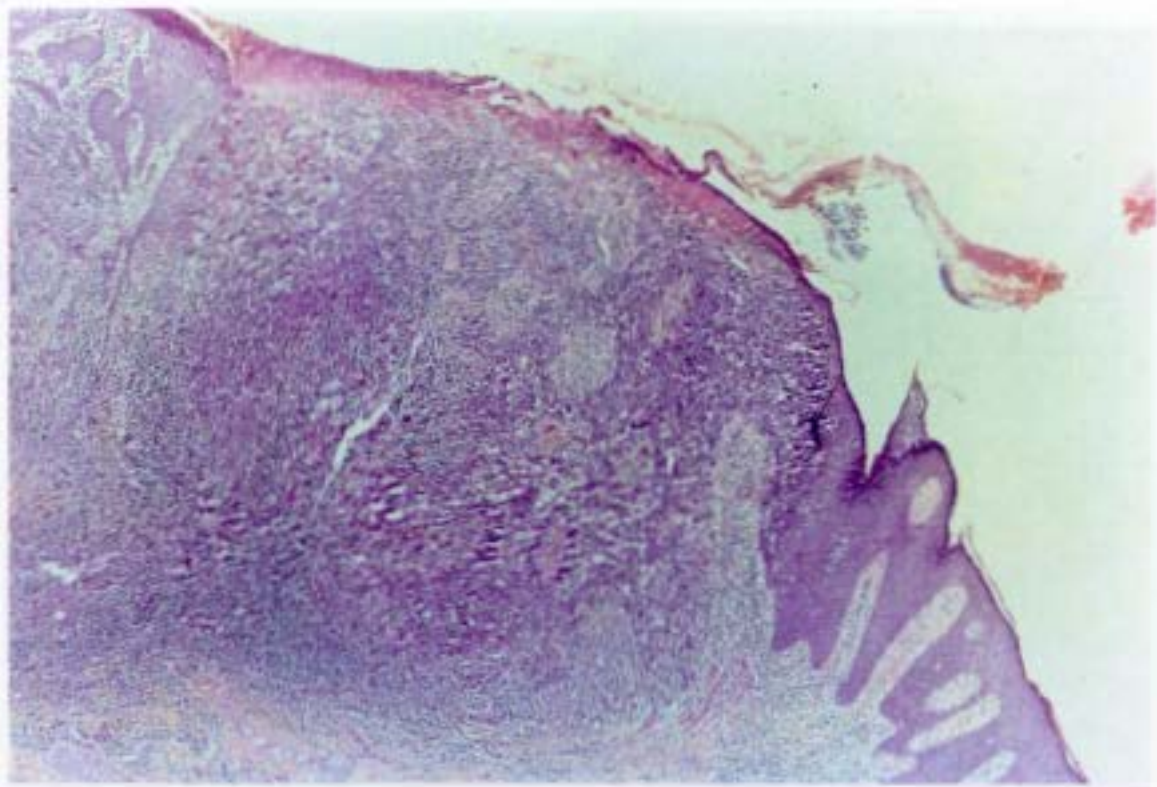


Lámina III. Melanoma nodular ulcerado. H-E x 78,75.

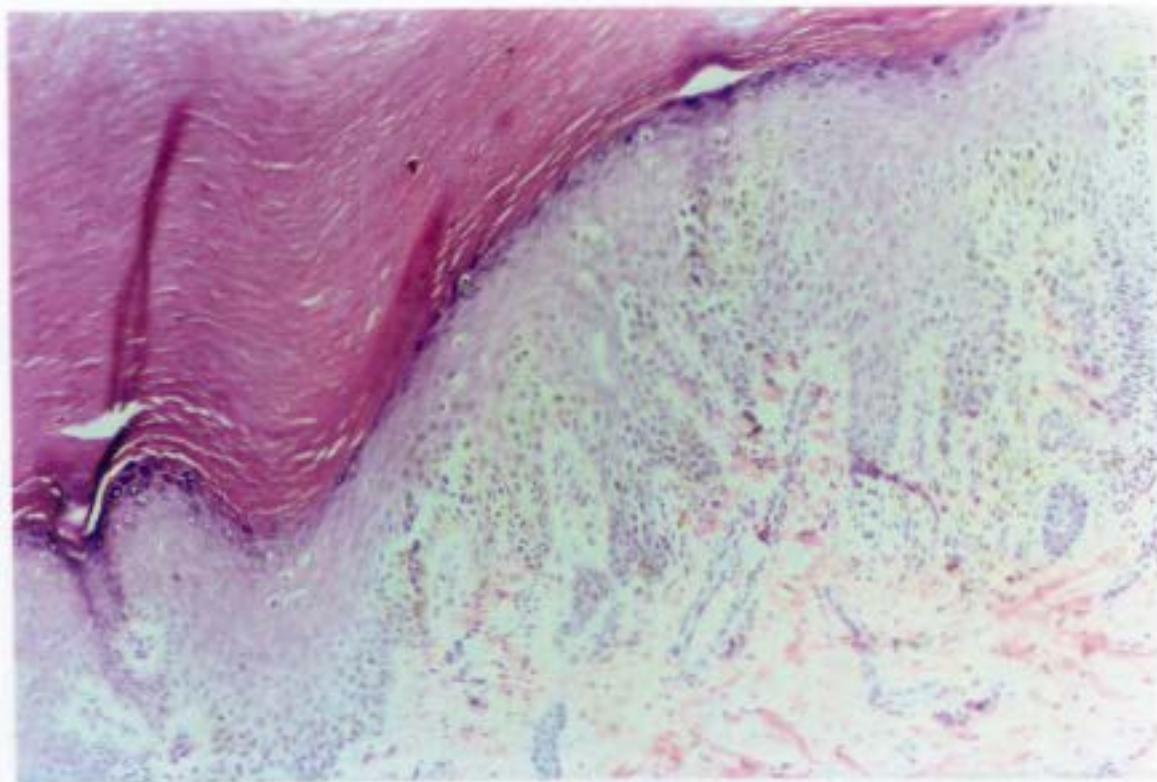


Lámina IV. Melanoma lentiginoso acral. H-E x 78,75.

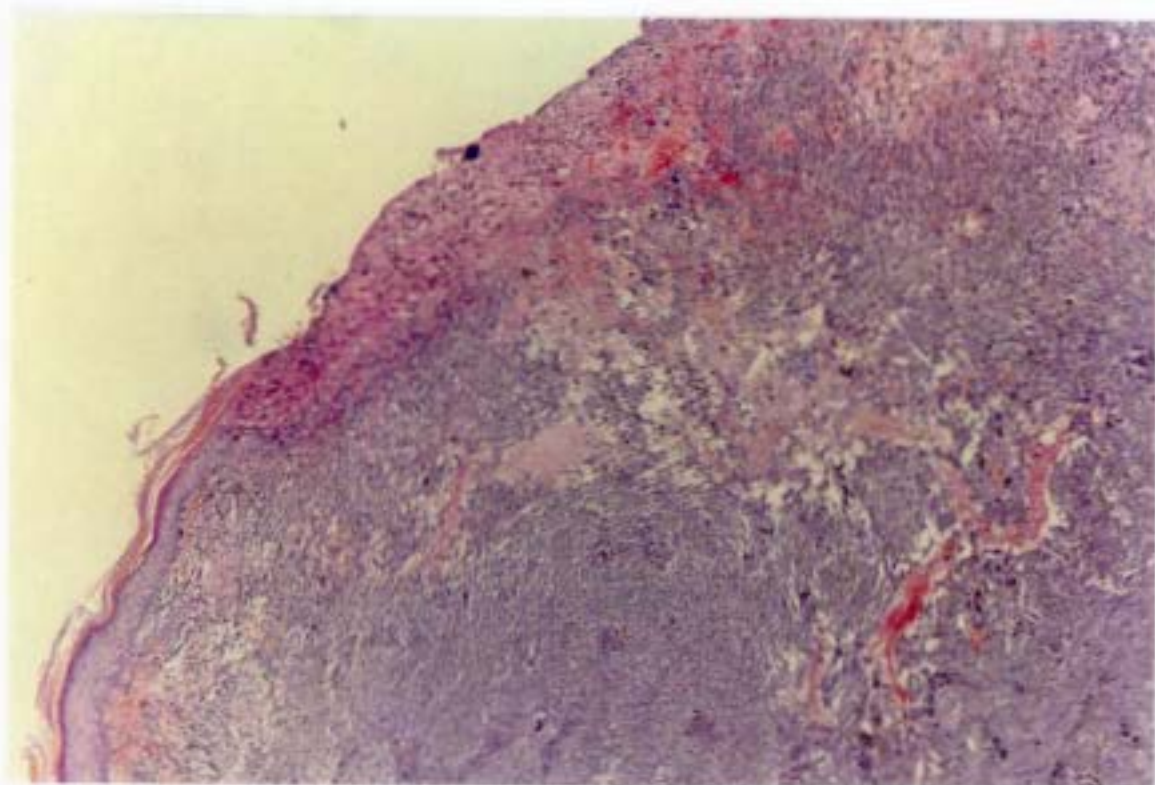


Lámina V. Melanoma ulcerado. H-E x 78,75.

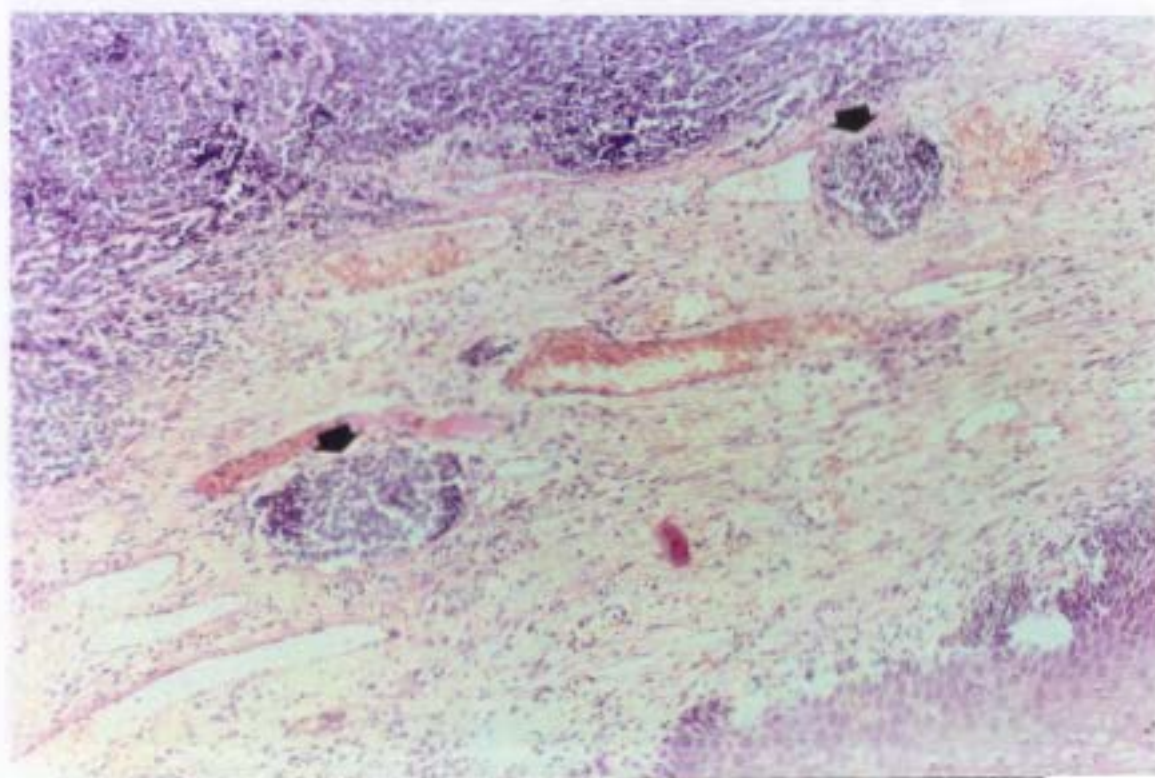


Lámina VI. Invasión de vasos a nivel dérmico. H-E x 78,75.

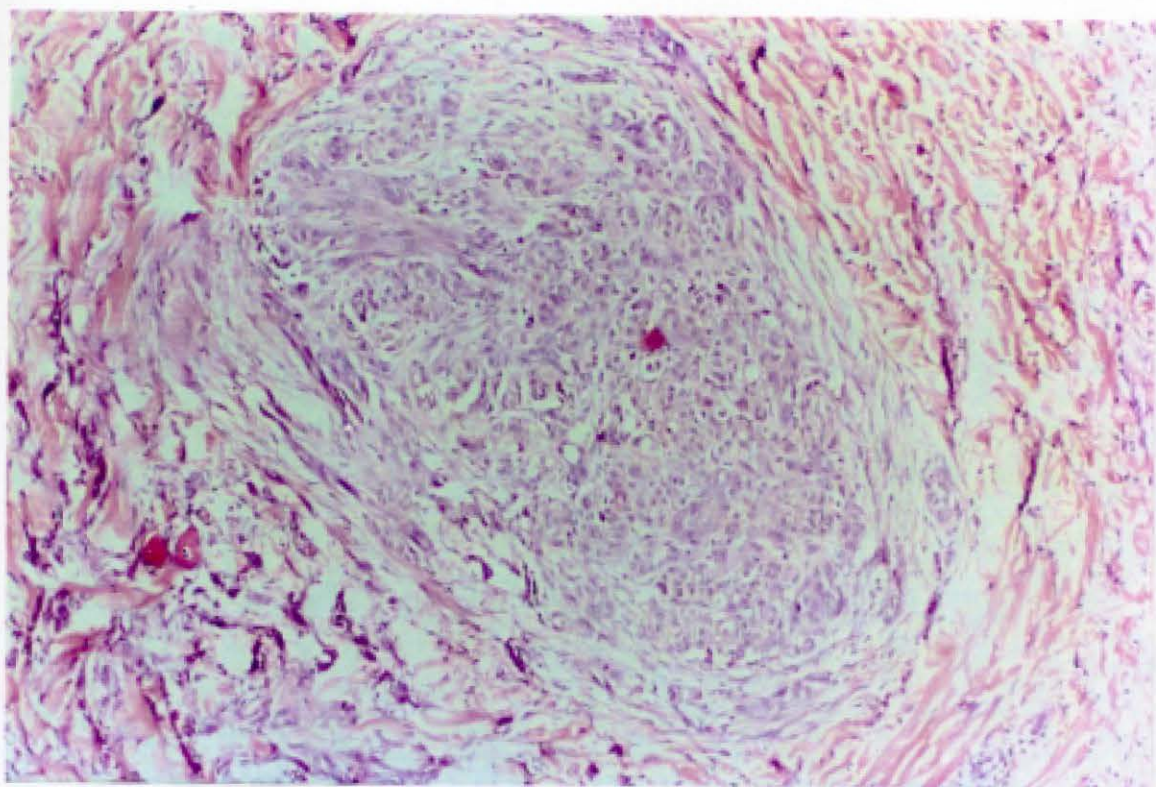


Lámina VII. Satélite microscópica. H-E x 200.

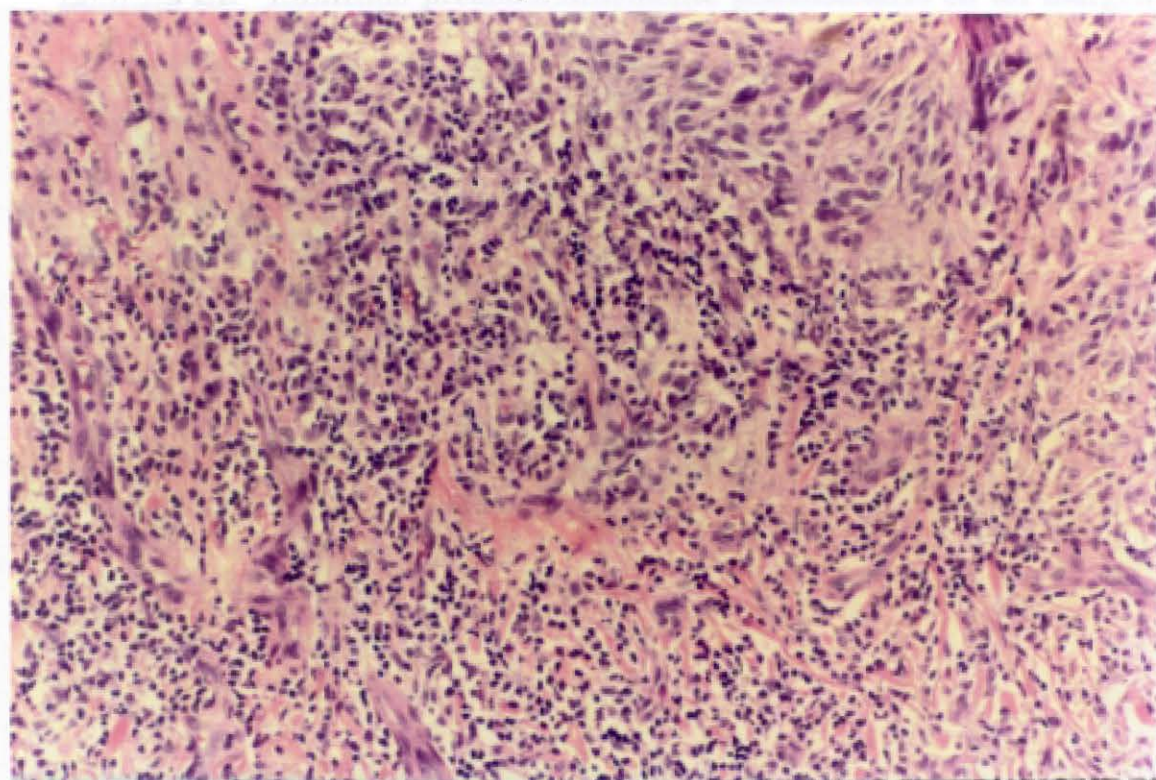


Lámina VIII. Infiltrado predominantemente linfocítico en zona invasiva del melanoma. H-E x 200.

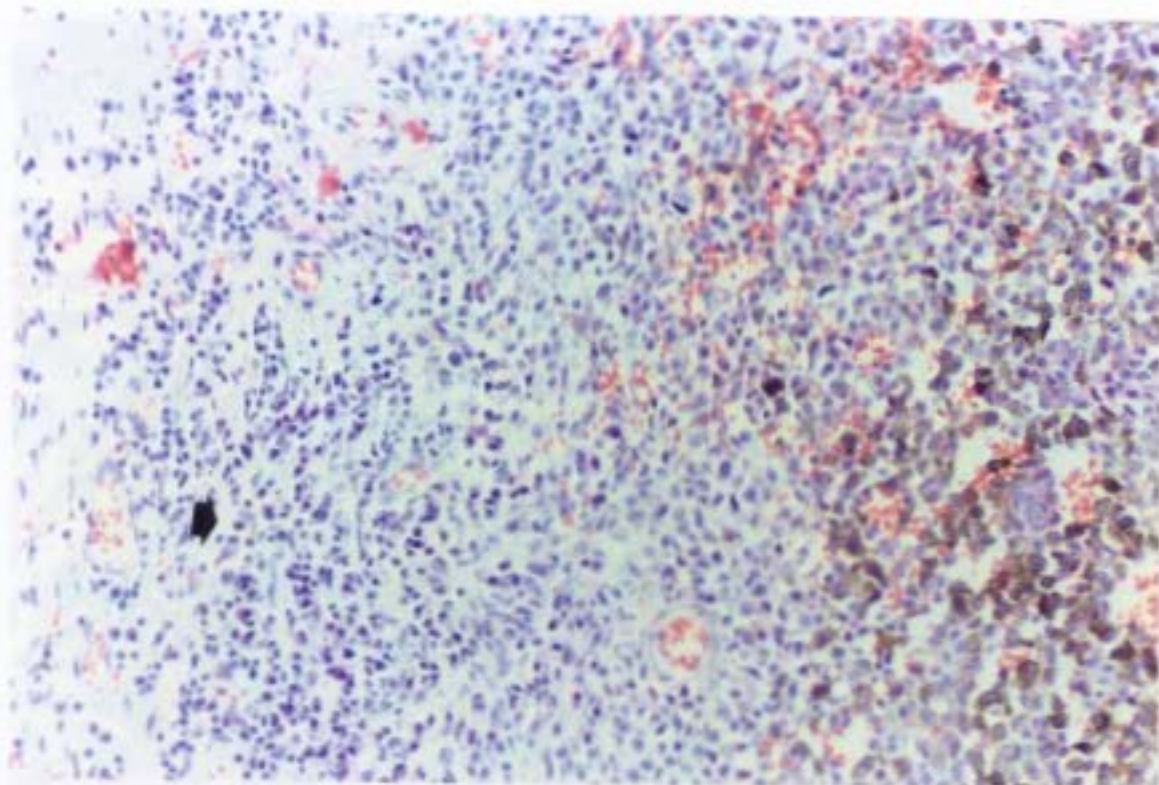


Lámina IX. Infiltrado predominantemente plasmocitario en un margen del tumor. H-E x 200.

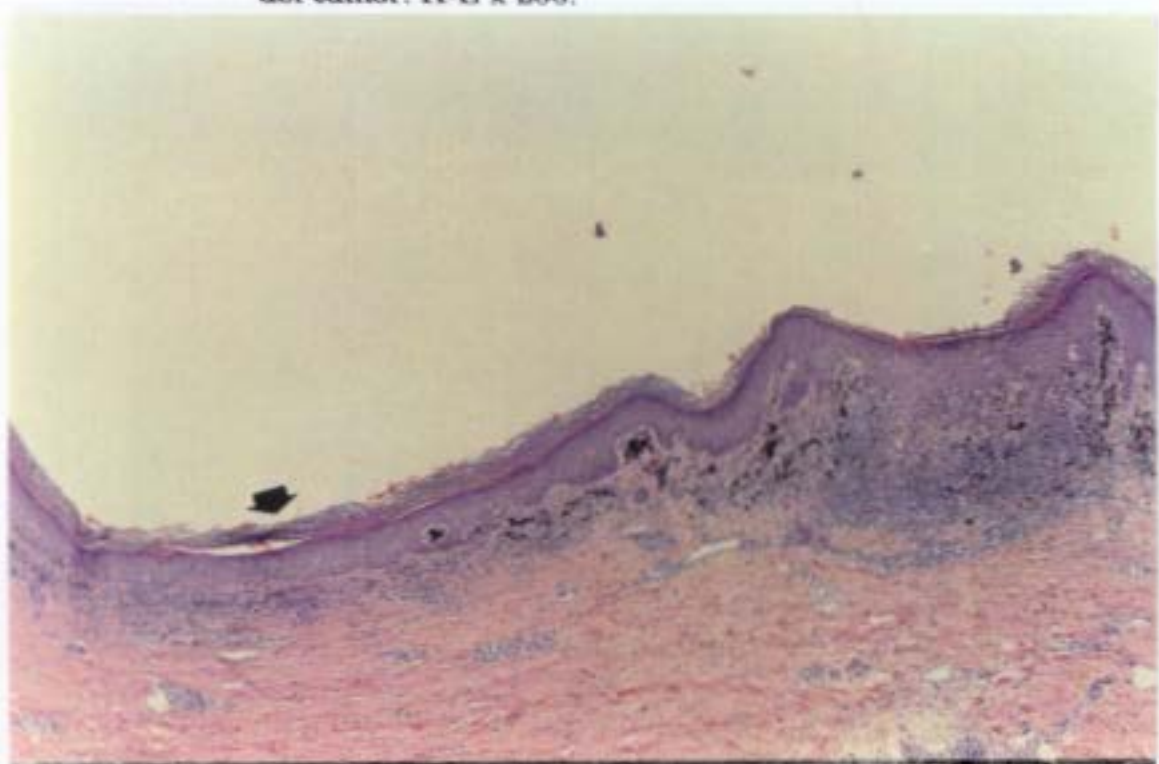


Lámina X. Zona de regresión tumoral en un melanoma de extensión superficial. H-E x 78,75.

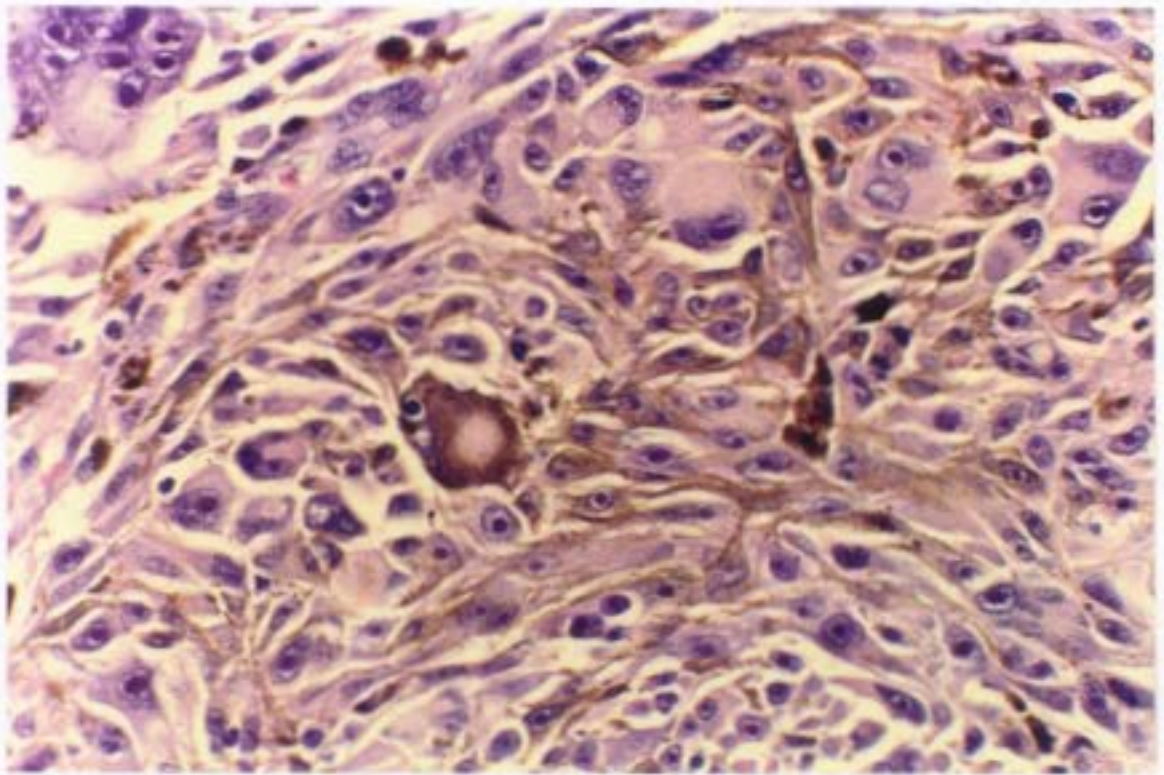


Lámina XI. Pigmento melánico a nivel de melanocitos atípicos. H-E x 200.

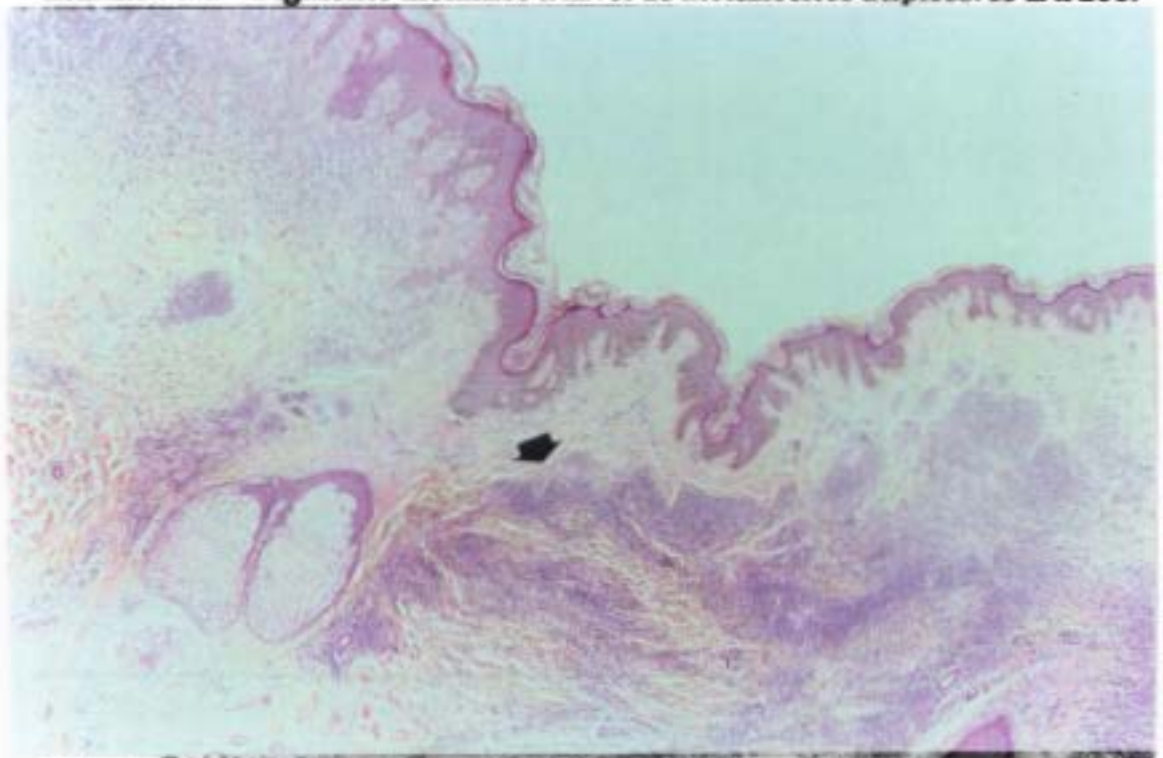


Lámina XII. Melanoma de extensión superficial asociado a un nevus congénito. H-E x 78,75.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. INCIDENCIA EN EL AREA SANITARIA DE LA CORUÑA

En la Tabla V se relaciona la incidencia anual del melanoma maligno. La incidencia media desde 1974 a 1989 fue de 3,14/100.000 habitantes-año. En los primeros ocho años fue de 1,54/100.000 habitantes-año (varones 0,64 y mujeres 0,9), y en los ocho últimos de 4,74/100.000 habitantes-año (varones 1,3 y mujeres 3,45). En el trienio 1986-89 la incidencia anual fue de 6,57/100.000 habitantes (varones 1,87 y mujeres 4,7).

TABLA V

INCIDENCIA DEL MELANOMA MALIGNO EN EL AREA SANITARIA DE LA CORUÑA DESDE 1974 A 1989

Año de diagnóstico	Número de casos		Incidencia/ 100.000 hab.
	mujeres	hombres	
1974	2	2	0,84
1975	2	5	1,52
1976	2	3	1,06
1977	1	1	0,41
1978	7	1	1,61
1979	1	3	0,78
1980	10	6	3,26
1981	10	4	2,85
1982	19	5	4,84
1983	11	8	3,77
1984	14	2	3,15
1985	6	5	2,14
1986	18	4	4,36
1987	18	9	5,31
1988	25	9	6,58
1989	30	11	7,80

4.2. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES

4.2.1. Edad

La media de edad en el momento del diagnóstico fue de $57,5 \pm 17,06$ (x \pm DS) años con una edad mínima de 18 y máxima de 94. En el período 1974-81 la media fue de 60 ± 17 años, y en los años 1982-89 de 56 ± 16 años. En los varones la media fue de $61,6 \pm 17,95$ años y en las mujeres de $55,6 \pm 16,40$ años ($p < 0,05$).

4.2.2. Sexo

De los 254 pacientes afectos 176 eran mujeres (69,2%) y 78 eran hombres (30,7%), con una razón de feminidad de 2,25:1. Esta razón era casi constante en todas las décadas excepto a la edad de 40-49 años donde el predominio de mujeres era de 6:1, en cambio a la edad de 80-89 y 90-99 años existía un predominio de hombres (razón de masculinidad 1,16:1 y 1,5:1 respectivamente). Con respecto al año en que realizó el diagnóstico las mujeres predominaban en todos, pero la diferencia era más ostensible en 1978 y 1984 siendo la relación de 7:1, mientras que en los años 1975 y 1979 existía un predominio de hombres con unas razones a su favor de 2,5:1 y 3:1 respectivamente.

4.2.3. Localización anatómica

En la Tabla VI se muestra la distribución según localización anatómica. Se aprecia un predominio de las lesiones situadas en extremidades y cabeza-cuello. En el 48,8% de mujeres las lesiones se localizaban en las extremidades mientras que solo en el 10,2% de los hombres tenían esa disposición ($p < 0.001$).

TABLA VI

DISTRIBUCION SEGUN LOCALIZACION ANATOMICA

	Total	Mujeres	Hombres
Cabeza-cuello	86 (33,8 %)	58 (32,9%)	28 (35,8%)
Tronco	37 (14,5 %)	13 (7,3%)	24 (30,7%)
Extremidades *	94 (37 %)	86 (48,8%)	8 (10,2%)
Pie-mano	34 (13,3 %)	16 (9,0%)	18 (23%)
Desconocida	3 (1,1 %)	3 (1,7%)	.

* *Excluida localización de pie-mano*

La edad media de los pacientes con afectación de brazo-antebrazo era $44,1 \pm 15,5$ años, en aquellos con lesiones en muslo-pierna era de $50,9 \pm 13,5$ años y en tronco $50,1 \pm 17,3$ años; por el contrario, la afectación de la cabeza-cuello ocurría en edades más avanzadas (media $66,7 \pm 14,4$ años), lo mismo que en la mano (media $60,6 \pm 14,3$ años); la media de afectación de pies era de $59,9 \pm 16,2$ años.

4.3. CARACTERISTICAS DE LA TUMORACION

4.3.1. Tipo histológico

En la Tabla VII se puede observar que los tipos más frecuentes son el melanoma de extensión superficial (39,7 %) y el melanoma léntigo maligno (23,2 %). Es de destacar que la proporción de melanomas nodulares y de lentiginoso acrales fue muy similar (12,2 % y 10,6 % respectivamente).

TABLA VII

DISTRIBUCION POR TIPO HISTOLOGICO

	Total	Mujeres	Hombres
«In situ»	9 (3,5 %)	6 (3,4%)	3 (3,8%)
MLM	59 (23,2%)	39 (22,1%)	20 (25,6%)
MES	101 (39,7%)	75 (42,6%)	26 (33,3%)
MN	31 (12,2%)	22 (17,6%)	9 (11,5%)
MLA	27 (10,6%)	13 (5,1%)	14 (17,9%)
Inclasificables	7 (2,7 %)	6 (2,3%)	1 (1,2%)
Primario no valorado	20 (7,8 %)	15 (5,9%)	5 (6,4%)

No había asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y el sexo.

La edad media de los pacientes diagnosticados de melanoma «in situ» era $64,4 \pm 9,4$ años, la del melanoma léntigo maligno $71 \pm 11,61$ años, la del melanoma de extensión superficial era $48,7 \pm 14,9$ años, la del melanoma nodular $54,7 \pm 18,22$ años, la del melanoma lentiginoso acral $63,2 \pm 15,6$ años y la del melanoma clasificable $57,6 \pm 16,7$ años.

La proporción de melanomas de extensión superficial aumentó de forma considerable en los últimos años del análisis. Así, en el período 1974-81 este tipo representaba el 21,6 % del total de melanomas y en 1982-89 suponía el 45,3 % ($p < 0.001$).

4.3.2. Espesor del tumor.

En la Tabla VIII se expone el espesor tumoral medido en milímetros. Se observa un predominio de las lesiones con espesor superior a 1,50 milímetros, siendo el espesor medio global de $3,13 \pm 3,19$ mm.

El 56,4 % de los hombres tenían melanomas con un espesor igual o superior a 3 mm, mientras que solo el 23,8 % de mujeres tenían tumores de ese mismo espesor ($p < 0.001$). El espesor medio en hombres fué $4,47 \pm 3,89$ mm y en mujeres $2,52 \pm 2,61$ mm ($p < 0.01$).

TABLA VIII

DISTRIBUCION SEGUN ESPESOR TUMORAL

Espesor*	Total	Mujeres	Hombres
≤ 0,75	42 (16,5 %)	33 (18,7%)	9 (11,6%)
0,76-1,49	42 (16,5 %)	37 (21,0%)	5 (6,4%)
1,50-2,99	59 (23,2 %)	45 (25,5%)	14 (56,4%)
≥ 3,00	86 (33,8 %)	42 (23,8%)	44 (56,4%)
No valorado	25 (9,8 %)	19 (10,7%)	6 (7,6%)

* *Espesor medido en milímetros*

El 72 % de pacientes de edad superior a 60 años tenían lesiones cuyo espesor era igual o superior a 3 mm y solo alcanzaban esa profundidad el 27,9 % de tumores correspondientes a pacientes de menos de 60 años ($p < 0.001$).

Los melanomas localizados en extremidades (excluyendo pie y mano) presentaban en el 44,8 % un espesor inferior a 1,50 mm y en el 21,8 % un grosor igual o superior a 3 mm ($p < 0.001$) (Tabla IX).

Los tumores situados en cabeza-cuello tenían un espesor medio de $3,8 \pm 4,3$ mm, los del tronco $3,6 \pm 3,1$ mm, los de brazo-antebrazo $2,1 \pm 1,9$ mm, los de pierna-muslo $2 \pm 1,4$ mm, los de manos $4,74 \pm 1,6$ mm y los de los pies $3,7 \pm 2,9$ mm.

TABLA IX

RELACION DEL ESPESOR TUMORAL CON LA LOCALIZACION

Espesor	< 1,50	1,50-2,99	≥ 3,00
Cabeza-cuello	32	10	34
Tronco	9	12	15
Extremidades *	39	29	19
Pie-mano	4	7	17
Desconocida	.	1	1

* *Excluída la localización pie-mano*

El 44,5 % de los melanomas de extensión superficial medían menos de 1,50 mm de espesor y el 25,7 % igual o más de 3 mm ($p < 0.001$).

Los melanomas nodulares tenían un espesor medio de $4,9 \pm 4,4$ mm, los melanomas lentiginoso acrales $3,9 \pm 2,8$ mm, los melanomas léntigo maligno $3,8 \pm 3,7$ mm, los melanomas inclasificables $2,9 \pm 1,1$ mm y los melanomas de extensión superficial $2,2 \pm 1,9$ mm de espesor.

En la Tabla X se expone el espesor de las lesiones según el año de diagnóstico. El 55,5 % de los melanomas diagnosticados en el período 1974-81 medían igual o más de 3 mm frente al 33,1 % del período 1982-89 ($p < 0.01$). Por el contrario, en años más recientes ha aumentado el número de melanomas diagnosticados de un espesor inferior a 1,50 mm (41,3% en los años 1982-89).

TABLA X

RELACION DEL ESPESOR TUMORAL CON EL AÑO DE DIAGNOSTICO

Espesor	< 1,50	1,50-2,99	≥ 3,00
1974-81	8	12	25
1982-89	76	47	61

4.3.3. Niveles de invasión (Niveles de Clark)

En la Tabla XI se expone la distribución por niveles de Clark. Destaca que el 42,3% de hombres tenía un nivel IV, mientras que el 33,5% de mujeres tenía un nivel III ($p < 0.01$).

TABLA XI			
DISTRIBUCION SEGUN NIVELES DE CLARK			
	Total	Mujeres	Hombres
Nivel I	9 (3,5 %)	6 (3,4%)	3 (3,8%)
Nivel II	33 (12,9 %)	25 (14,2%)	8 (10,2%)
Nivel III	71 (27,9 %)	59 (33,5%)	12 (15,3%)
Nivel IV	85 (33,4 %)	52 (29,5%)	33 (42,3%)
Nivel V	31 (12,2 %)	15 (8,5%)	16 (20,5%)
No valorado	25 (9,8 %)	19 (10,7%)	6 (7,6%)

Los pacientes con más de 60 años presentaban en un 64,7% niveles IV y V de Clark comparados con 39,4 % de aquellos con menos de 40 años ($p < 0.01$).

EL 42,5 % de los melanomas de extensión superficial tenían un nivel III, frente a solo el 3,9 % que presentaban un nivel V de Clark ($p < 0.001$) (Tabla XII).

TABLA XII					
RELACION DEL TIPO HISTOLOGICO CON LOS NIVELES DE CLARK					
	MLM	MES	MN	MLA	Inclasif.
Nivel II	15	15	1	2	0
Nivel III	12	43	10	6	0
Nivel IV	14	39	16	12	2
Nivel V	16	4	4	7	0

Presentaban ulceración 87 melanomas, 39 de ellos pertenecían a hombres y 48 a mujeres ($p < 0.001$).

El 64,3 % de los melanomas ulcerados correspondían a enfermos de más de 60 años, mientras que solo el 38,8 % de los no-ulcerados pertenecían a ese mismo grupo de edad ($p < 0.001$). La edad media de enfermos con melanomas ulcerados era de $64,6 \pm 15,9$ años, mientras que la de aquellos con melanomas no-ulcerados era $53,7 \pm 16,7$ años ($p < 0.01$).

Estaban ulcerados el 63,3 % de los melanomas situados en pie-mano, el 57,1 % de los localizados en tronco, el 34,6 % de los de cabeza-cuello, y el 23,2 % de los localizados en extremidades (excluyendo pie-mano). Existía una diferencia estadísticamente significativa de los melanomas localizados en extremidades ya que el 76,8 % de los casos no estaban ulcerados ($p < 0.001$).

Respecto al tipo histológico, de los 87 melanomas ulcerados, 19 eran melanomas léntigo maligno (lo que representa el 32,2 % del total de MLM), 29 eran melanomas de extensión superficial (28,7% del total de MES), 19 eran melanomas nodulares (61,2% del total de MN), 17 eran melanomas lentiginoso acrales (62,9 % del total de MLA) y 3 eran melanomas inclasificables (42,8% de estos). Había una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los melanomas de extensión superficial ya que el 71,3 % no estaban ulcerados ($p < 0.001$).

La ulceración se correlacionaba con la profundidad de la tumoración. El 72,9 % de los melanomas ulcerados tenían un espesor tumoral igual o mayor a 3 mm. Por otra parte, solo el 16,1 % de los no-ulcerados presentaban ese espesor ($p < 0.001$). El espesor medio de los melanomas ulcerados era de $5,4 \pm 3,7$ mm, mientras el de no-ulcerados era de $1,7 \pm 1,8$ mm.

El 58,3 % de los melanomas ulcerados tenían un nivel IV de Clark, mientras que solo el 23,7 % de los no-ulcerados presentaban ese mismo nivel ($p < 0.001$).

También destacaba el hecho, de que el 59,1 % de los melanomas diagnosticados en el periodo 1974-81 presentaban ulceración frente al 31,3 % de los diagnosticados en el periodo 1982-89 ($p < 0.001$) (Tabla XIII).

TABLA XIII			
RELACION DE LA ULCERACION TUMORAL CON EL AÑO DE DIAGNOSTICO			
Espesor	< 1,50	1,50-2,99	≥ 3,00
1974-81	0	8	21
1981-89	2	13	43

4.3.5. Tasa mitótica

En la Tabla XIV se exponen los datos referentes a la tasa mitótica. El 44,8 % de las mujeres tenían 1-4 mitosis por mm² frente a un 24,3 % de los hombres ($p < 0,01$).

TABLA XIV			
TASA MITOTICA			
Mitosis/mm ²	Total	Mujeres	Hombres
< 1	10 (3,9 %)	8 (4,5%)	2 (2,5%)
1-4	98 (38,5 %)	79 (44,8%)	19 (24,3%)
5-10	64 (25,1 %)	41 (23,2%)	23 (29,4%)
> 10	57 (22,4 %)	33 (18,7%)	24 (30,7%)
No valorado	25 (9,8 %)	15 (8,5%)	10 (12,8%)

No existía correlación estadísticamente significativa entre esta variable y la edad, localización anatómica del melanoma y el tipo histológico.

Encontramos que existía asociación entre la tasa mitótica y profundidad tumoral. El 85,5 % de los melanomas con un espesor menor a 1,50 mm tenían menos de 5 mitosis por mm², mientras que solo el 13,4 % de los melanomas con un espesor igual o mayor a 3 mm presentaban esa tasa mitótica ($p < 0,001$). El 90,9 % de los tumores con nivel de Clark II tenían menos de 5 mitosis por mm² frente a un 26,8 % de los de nivel IV ($p < 0,001$).

El 17,8 % de los melanomas ulcerados presentaba menos de 5 mitosis por mm², mientras que aquellos melanomas no-ulcerados tenían esa misma tasa mitótica en un 64,7 % de los casos ($p < 0,001$).

4.3.6. Satélites microscópicas

Existían 22 melanomas que presentaban satélites microscópicas: 13 pertenecían a varones y 9 a mujeres.

La edad media de estos pacientes era $70,7 \pm 16,2$ años frente a $56,3 \pm 16,8$ años de aquellos sin satélites ($p < 0,01$).

El 13,6 % de los melanomas con satélites microscópicas se localizaban en extremidades (excluyendo pie-mano) frente a un 40,6 % de aquellos sin satélites microscópicas ($p < 0.05$).

El 22,2 % de los melanomas lentiginoso acrales, el 16,1 % de los melanomas nodulares, y el 13,5 % de los melanomas léntigo maligno presentaban satélites microscópicas. Encontramos una diferencia significativa entre los melanomas de extensión superficial que tenían satélites microscópicas en el 1,9 % de los casos el 98 % no las tenían ($p < 0.01$).

El 80,9 % de lesiones con sátelites microscópicas medían igual o más de 3 mm de espesor, mientras que el 32,5 % de aquellos melanomas sin satélites microscópicas presentaba esa misma profundidad ($p < 0.001$). El espesor medio de los melanomas con satélites microscópicas era $6,3 \pm 4,6$ mm, mientras que el de aquellos sin sátelites era de $2,7 \pm 2,8$ mm.

El 54,5 % de lesiones con satélites microscópicas tenían un nivel IV de Clark y el 45,5 % un nivel V.

El 63,6 % de los melanomas con satélites microscópicas presentaban además ulceración.

El 15 % de los melanomas con satélites microscópicas tenían menos de 5 mótosis por mm^2 , mientras que el 50,2 % de los tumores sin satélites tenía esa tasa mitótica ($p < 0.01$).

4.3.7. Invasión de vasos

Observamos invasión de vasos en 37 melanomas, de los que 19 pertenecían a varones y 18 a mujeres.

La edad media de estos pacientes era $65,4 \pm 19,3$ años frente a $56 \pm 16,4$ años de aquellos sin invasión de vasos ($p < 0.01$).

El 35,7 % de los melanomas localizados en mano-pie, 28,5 % de los del tronco, y el 15,7 % de los de cabeza-cuello presentaban invasión de vasos. Existía una diferencia significativa entre los melanomas localizados en extremidades, ya que solo el 5,9 % presentaban invasión de vasos, mientras que en el 94 % no la mostraban ($p < 0.001$).

El 37 % de los melanomas lentiginoso acrales, el 22,5 % de los nodulares, y el 16,9 % de los melanomas léntigo maligno presentaban invasión de vasos. Existía una diferencia marcada entre los melanomas de extensión superficial ya que solo el 9,9 % tenían invasión de vasos, que no se evidenciaba en el 90 % de los casos restantes ($p < 0.05$).

El 72,2 % de los melanomas con invasión de vasos medían igual o más de 3 mm de espesor, con una profundidad media de $6,05 \pm 4,3$ mm frente a $2,5 \pm 2,5$ mm de aquellos sin invasión de vasos ($p < 0.001$). Además el 59,4 % de los melanomas con invasión de vasos tenían un nivel IV y el 29,7 % un nivel V de Clark.

El 75,6 % de los melanomas con invasión de vasos presentaba además ulceración.

El 5,5 % de melanomas con invasión de vasos presentaba menos de 5 mitosis por mm^2 frente a un 55,6 % de melanomas sin invasión de vasos ($p < 0.001$).

4.3.8. Infiltrado inflamatorio

En las Tablas XV y XVI se puede observar la distribución según el grado y tipo celular del infiltrado inflamatorio.

TABLA XV

GRADO DE INFILTRADO INFLAMATORIO

	Total	Mujeres	Hombres
Ausente o leve	83 (32,6%)	60 (34%)	23 (29,4%)
Moderado	99 (38,9%)	72 (40,9%)	27 (34,6%)
Intenso	52 (20,4%)	29 (16,4%)	23 (29,4%)
No valorado	20 (7,8%)	15 (8,5%)	5 (6,4%)

TABLA XVI

TIPO CELULAR DEL INFILTRADO INFLAMATORIO

	Total	Mujeres	Hombres
Linfocítico	145 (65%)	112 (73,2%)	33 (47,1%)
Plasmocitario	22 (9,8%)	8 (5,2%)	14 (20%)
Mixto	56 (25,1%)	33 (21,5%)	23 (32,8%)

No encontramos que existiese asociación estadística entre el grado de infiltrado inflamatorio y la edad, tipo histológico, ulceración, tasa mitótica, satélites microscópicas e invasión de vasos.

Existía una discreta asociación estadística entre el grado de infiltrado inflamatorio y la localización anatómica del tumor. El 52,6% de los melanomas situados en cabeza-cuello tenían un infiltrado moderado frente a un 23,6% que lo tenían ausente o escaso ($p < 0.05$)

No detectamos correlación entre el grado de infiltrado inflamatorio y el espesor de tumor o nivel de Clark. No obstante, observamos una discreta tendencia cuando individualizábamos el infiltrado inflamatorio linfocítico ($p < 0.1$). Asimismo, esa relación se hacía más relevante cuando se excluían a los varones del análisis ($p < 0.05$).

Respecto al tipo de infiltrado inflamatorio observamos que se relacionaba con el sexo, ya que un 73,2 % de las mujeres presentaban un infiltrado preferentemente linfocítico, en cambio solo un 47,1 % de los hombres tenían este tipo de infiltrado ($p < 0.001$).

El 48,6 % de pacientes de más de 60 años tenía un infiltrado predominantemente linfocítico y el 19,2 % mostraba un predominio de células plasmáticas ($p < 0.001$). La edad media de los pacientes con infiltrado linfocítico era de $53,3 \pm 16,2$ años, $75,4 \pm 9,3$ años en los de células plasmáticas, y $63,1 \pm 16,1$ años en los de un infiltrado mixto.

Con respecto a la localización del tumor, mientras que el 85,5 % de los melanomas situados en extremidades (excluida la localización de pie-mano) tenían un infiltrado predominantemente linfocítico, solo se constataba este tipo de infiltrado en el 50 % de los de cabeza-cuello ($p < 0.001$).

También apreciamos que existía asociación estadística entre el tipo de infiltrado inflamatorio y el tipo histológico. El 79,3 % de los melanomas de extensión superficial tenían un infiltrado predominantemente linfocítico frente al 2 % en el que preponderaban las células plasmáticas ($p < 0.001$).

Había correlación entre el tipo de infiltrado inflamatorio y la profundidad del melanoma. El 38,5 % de los melanomas con un espesor igual o superior a 3 mm tenían un infiltrado predominantemente linfocítico, mientras que este mismo infiltrado lo presentaban el 90% de los melanomas de un espesor inferior a 1,50 mm ($p < 0.001$). El espesor medio de los melanomas con un infiltrado linfocítico era $2,2 \pm 2,3$ mm, el de infiltrado de plasmáticas $5,2 \pm 3,1$ mm y aquellos con un infiltrado mixto $4,8 \pm 4$ mm.

El 77,6 % de los melanomas con un nivel III de Clark tenían un infiltrado linfocítico frente a un 50 % de los de nivel IV ($p < 0.001$).

Asimismo, constatamos que el 40,9 % de los melanomas que presentaban ulceración poseían un infiltrado predominantemente linfocítico frente a un 79,8 % de los no-ulcerados ($p < 0.001$). Ese mismo infiltrado lo tenían un 31,8% de los melanomas con satélites microscópicas frente a un 68,5 % de los tumores sin satélites ($p < 0.01$), al igual que un 34,2 % de los con invasión de vasos comparado con un 71,1 % de los sin invasión de vasos ($p < 0.001$).

Además, el 56,2 % de lesiones con infiltrado predominantemente linfocítico tenían menos de 5 mitosis por mm^2 frente al 23,6 % de aquellos con infiltrado mixto ($p < 0.001$).

4.3.9. Fenómenos de regresión.

Observamos fenómenos de regresión en 78 melanomas, 31 de los cuales pertenecían a varones y 47 a mujeres ($p < 0.05$).

No encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa entre los fenómenos de regresión y la edad, localización, espesor tumoral, nivel de Clark, ulceración, tasa mitótica, satélites microscópicas, invasión de vasos y tipo de infiltrado inflamatorio.

Sin embargo, existía asociación significativa entre los fenómenos de regresión y el tipo histológico. Así el 11,1% de los melanomas lentiginoso acrales presentaban fenómenos de regresión frente al 88,8% que no los mostraban ($p < 0.05$). Los tipos que con más frecuencia sufrían fenómenos de regresión eran el melanoma léntigo maligno (42,3 % de estos) y el melanoma de extensión superficial (38,6 %).

Solo el 19,7 % de los melanomas con fenómenos de regresión poseían un infiltrado inflamatorio escaso, sin embargo el 40,1 % de los melanomas sin regresión presentaban esa escasa reacción inflamatoria ($p < 0.01$).

4.3.10. Degeneración del colágeno

En la Tabla XVII se expone el porcentaje de melanomas con degeneración del colágeno.

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la existencia de degeneración del colágeno y el sexo, espesor tumoral, nivel de Clark, ulceración, tasa mitótica, satélites microscópicas, invasión de vasos, tipo y grado de infiltrado inflamatorio, y fenómenos de regresión.

Observamos relación estadística entre esta variable y la edad. El 58,5 % de los pacientes de edad superior a 60 años tenían degeneración del colágeno frente a un 24,5 % en menores de esa edad ($p < 0.001$).

TABLA XVII

DEGENERACION DEL COLAGENO

	Total	Mujeres	Hombres
Ausente	144 (56,6%)	97 (56,1%)	47 (60,2%)
Leve	23 (9%)	20 (11,3%)	3 (3,8%)
Moderada	18 (7%)	11 (6,25%)	7 (8,9%)
Severa	49 (19,2%)	33 (18,7%)	16 (20,5%)
No valorada	20 (7,8%)	15 (8,5%)	5 (6,4%)

La localización que con mayor frecuencia presentaba degeneración del colágeno era cabeza-cuello, representado el 93,4% de los situados en esta región. El 100 % de los melanomas léntigo maligno presentaban degeneración del colágeno.

4.3.11. Presencia de pigmento melánico.

En la Tabla XVIII se puede observar el porcentaje según el grado de pigmentación.

TABLA XVIII

GRADO DE PIGMENTACION

	Total	Mujeres	Hombres
Ausente	11 (4,3 %)	9 (5,1%)	2 (2,5%)
Escaso	46 (18,1 %)	28 (15,9%)	18 (23%)
Moderado	126 (49,6 %)	94 (53,4%)	32 (41%)
Abundante	51 (20 %)	30 (39,4%)	21 (26,9%)
No valorado	20 (7,8 %)	15 (8,5%)	5 (6,4%)

La presencia de melanina no se asociaba estadísticamente con el sexo, edad, localización, tipo histológico, espesor tumoral, nivel de Clark, ulceración, tasa mitótica, satélites microscópicas, invasión de vasos, tipo y grado de infiltrado inflamatorio, fenómenos de regresión y degeneración del colágeno.

4.3.12. Presencia de nevus melanocíticos.

En nueve pacientes se evidenciaba un nevus melanocítico en contigüidad con el melanoma. En tres de ellos se trataba de un nevus congénito de pequeño-mediano tamaño y seis eran nevus intradérmicos.

4.4. ESTADIOS CLINICOPATOLOGICOS

En el momento del diagnóstico, estaban en Estadio I el 71,4 % de los pacientes. El 9,7 % estaban en Estadio II y el 2,4 % en Estadio III. En 23 casos no se pudo valorar el estadio clinicopatológico por ser incompleta la información (Tabla XIX).

TABLA XIX			
ESTADIOS CLINICOPATOLOGICOS			
	Total	Mujeres	Hombres
Estadio I*	175 (71,4%)	129 (75,85)	46 (61,3%)
Estadio Ia	17 (6,93%)	11 (6,47%)	6 (8%)
Estadio II	24 (9,79%)	12 (7,05%)	12 (16%)
Estadio III	6 (2,44%)	1 (0,58%)	5 (6,6%)
Desconocido	23 (9,38%)	17 (10%)	6 (8%)

* *Excluidos los melanomas "in situ"*

4.5. ANTECEDENTES FAMILIARES DE MELANOMA

Cinco pacientes tenían antecedentes familiares de melanoma. La madre de dos hermanas incluidas en este estudio había sido diagnosticada previamente de la misma enfermedad. Otros dos pacientes incluidos en esta casuística, eran hermanos. A un quinto paciente le había fallecido un hermano a consecuencia de melanoma.

4.6. TRATAMIENTO

El melanoma primario fué tratado en 100 casos mediante extirpación total, con márgenes de 3 a 5 centímetros y cobertura de la zona con injerto. En 122 casos se realizó biopsia excisional, ampliándose posteriormente los márgenes en 59 pacientes. En 11 pacientes se efectuó una biopsia incisional pero solo se ampliaron márgenes en 7 de ellos (Tabla XX).

En las Tablas XXI y XXII se muestran otros tratamientos realizados en estos pacientes. Es de resaltar que 23 pacientes del Estadio I fueron tratados con quimioterapia. De estos, 6 tenían tumores de un espesor superior a 3 mm, 11 medían entre 1,50-2,99 mm, y 6 poseían un grosor inferior a 1,50 mm.

TABLA XX					
TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO					
Espesor	≤ 0,75	0,76-1,49	1,50-2,99	≥3.00	No valorado
Biopsia incisional	0	2	0	6	4
Biopsia excisional	31	30	33	23	1
Excisión+ márgenes	11	10	26	51	0

TABLA XXI

INMUNOTERAPIA

	BCG	Timoestimulina	Interferón
Estadio I	44	11	15
Estadio Ia	4	1	0
Estadio II	5	3	3
Estadio III	0	1	0

TABLA XXII

OTROS TRATAMIENTOS

	Quimioterapia	Radioterapia
Estadio I	23	11
Estadio Ia	2	6
Estadio II	11	1
Estadio III	2	0

4.7. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

De los 254 pacientes, a 30 de diciembre de 1990, vivían 149 pacientes y 74 habían fallecido. Desconocemos la situación de los 31 pacientes restantes, que por esa razón no se incluyeron en el estudio de la supervivencia. Esto representa una mortalidad global del 33,1 % y mortalidad por melanoma del 26,4 %.

En el 81,9 % de los pacientes, la mortalidad estuvo determinada por la propia enfermedad. Tres pacientes murieron a consecuencia del tratamiento, dos de ellos debido a una aplasia medular después de la irradiación con cobaltoterapia y una por efecto de la quimioterapia. Otros dos pacientes murieron por otras causas (uno por infarto de miocardio y el segundo por un adenocarcinoma pancreático). En ocho pacientes no se pudo determinar la causa de muerte.

La probabilidad de supervivencia global después de un año del diagnóstico era del 91 %. Al segundo año era del 81 %, al tercero del 74 %, al cuarto del 66 % y al quinto del 62 % (Gráfico 1 y tabla XXIII).

Supervivencia según Estadíos:

Un año después del diagnóstico vivía el 95% de los pacientes en estadio I, 92% del IA, 73% del II, y solo un 2% de los que estaban en Estadío III. A los dos años vivía el 87% de los pacientes en Estadío I, 78% de los de estadio IA, 60% del II, y ninguno del III. A los 5 años, vivía el 75% de los de estadio I, 43% de los IA, y 19% de los II (Gráfica 2 y tabla XXIV).

Supervivencia según sexo:

En este estudio hemos observado que la probabilidad de supervivencia de las mujeres era superior a la de los hombres. A los 5 años vivía el 73 % de las mujeres frente a el 35 % de los hombres, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Gráfica 3 y tabla XXV).

Supervivencia según grupos de edad:

La probabilidad de supervivencia de los pacientes con edades comprendidas entre los 40-60 años era mayor que la de aquellos de más de 60 años ($p < 0.05$). A los 5 años, vivía el 65 % de los comprendidos entre 40-60 años, y el 56 % de edades superiores a los 60 años. El grupo de edad inferior a 40 años no se ha seguido durante 5 años. (Gráfica 4 y tabla XXVI).

Supervivencia según la localización:

Los pacientes con melanomas situados en cabeza y cuello tenían una probabilidad de supervivencia superior a aquellos con lesiones localizadas en extremidades y a su vez que aquellos con lesiones en tronco aunque la diferencia no era estadísticamente significativa. (Gráfica 5).

Supervivencia según el tipo histológico:

Los pacientes con un melanoma lentiginoso acral eran los que tenían una menor probabilidad de supervivencia (a los 52 meses era de 21 %), siguiendole aquellos con un melanoma nodular (a los 52 meses era del 66 %) . Por el contrario, los pacientes con un melanoma léntigo maligno o un melanoma de extensión superficial eran los que tenían una probabilidad de supervivencia más elevada, siendo a los 52 meses del 79 % y 74 % respectivamente. (Gráfica 6 y tabla XXVII).

Supervivencia según espesor tumoral:

La probabilidad de supervivencia a los 5 años era del 100 % en los pacientes con melanomas de espesor inferior a 1,5 mm; del 60 % en los que tenían un grosor de 1,50 a 3,00 mm y del 44 % en los que presentaban lesiones superiores a 3,00 mm. (Gráfica 7 y tabla XXVIII).

Supervivencia según Nivel de Clark:

Al año siguiente al diagnóstico vivía el 98 % de pacientes con melanomas de nivel III de Clark, el 84 % de nivel IV, y el 83 % de nivel V. A los tres años vivía el 63,7 % de pacientes con lesiones de nivel IV y el 60,9 % de nivel V. A los 5 años, vivía el 47 % de nivel IV y el 42 % de un nivel V. (Gráfica 8 y tabla XXIX).

Supervivencia según existencia de ulceración:

Aquellos pacientes con melanomas ulcerados tenían una probabilidad de supervivencia muy inferior a aquellos que no la tenían ($p < 0.001$). Al primer año, vivía un 96 % de pacientes con melanomas no ulcerados y un 86,7% de los ulcerados. Al tercer año, la probabilidad de supervivencia en los no ulcerados era del 89,8 % y de los ulcerados del 49,9 %, y a los cinco años del 79 % en no ulcerados y del 45,5 % en los ulcerados. (Gráfica (y tabla XXX).

Supervivencia según tasa mitótica:

Los pacientes con melanomas cuya tasa mitótica era menos de 5 mitosis por mm^2 tenían una probabilidad de supervivencia mayor a aquellos con más de 5 mitosis por mm^2 ($p < 0.001$). (Gráfica 10 y tabla XXXI).

A los 12 meses, la probabilidad de supervivencia de los pacientes con melanomas con menos de 5 mitosis por mm^2 era del 96 %, frente a un 88 % en aquellos con más de 5 mitosis por mm^2 . A los tres años, era del 89,5 % en los menos de 5 mitosis por mm^2 , frente al 60,7 % de aquellos con más de 5 mitosis por mm^2 . A los 52 meses, era del 78,6% en los de más de 5 mitosis por mm^2 , frente al 54,7% de aquellos con más de 5 mitosis por mm^2 .

Supervivencia según existencia de satélites microscópicas:

Los pacientes con satélites microscópicas tenían una probabilidad de supervivencia a los 44 meses del 11 % frente a aquellos que no tenían satelitosis cuya probabilidad era del 76 % ($p < 0.001$). (Gráfica 11 y tabla XXXII).

Supervivencia según existencia de invasión de vasos:

También era muy significativa la diferencia de supervivencia de los pacientes con melanomas que no presentaban invasión de vasos frente aquellos que si la presentaban ($p < 0.001$). (Gráfica 12 y tabla XXXIII).

Al año, la probabilidad de supervivencia era de 96% para los pacientes SIN invasión de vasos, frente a un 77.4% de aquellos CON invasión de vasos. A los tres años, era del 82% en los pacientes SIN invasión de vasos, frente a un 46.4% de aquellos CON invasión. A los 5 años, la probabilidad era del 76.5% en aquellos SIN invasión y del 25% de los CON invasión.

4.8. FACTORES PRONOSTICOS

Para establecer que variables tenían un valor pronóstico independiente, realizamos un estudio de regresión múltiple según el método de Cox. Al analizar individualmente cada variable (Tabla XXXIV), el espesor tumoral, el estadio clínico-patológico y el nivel de Clark eran los que demostraban tener un riesgo relativo más elevado. Poseían un efecto protector el sexo femenino y la no-ulceración.

Al analizar diversas variables entre sí (Tablas XXXV a XLI), encontramos que el espesor tumoral, el sexo masculino, el estadio clínico-patológico y las satelites microscópicas tenían un mayor riesgo relativo. La ulceración, nivel de Clark y tasa mitótica dejaban de tener valor pronóstico independiente.

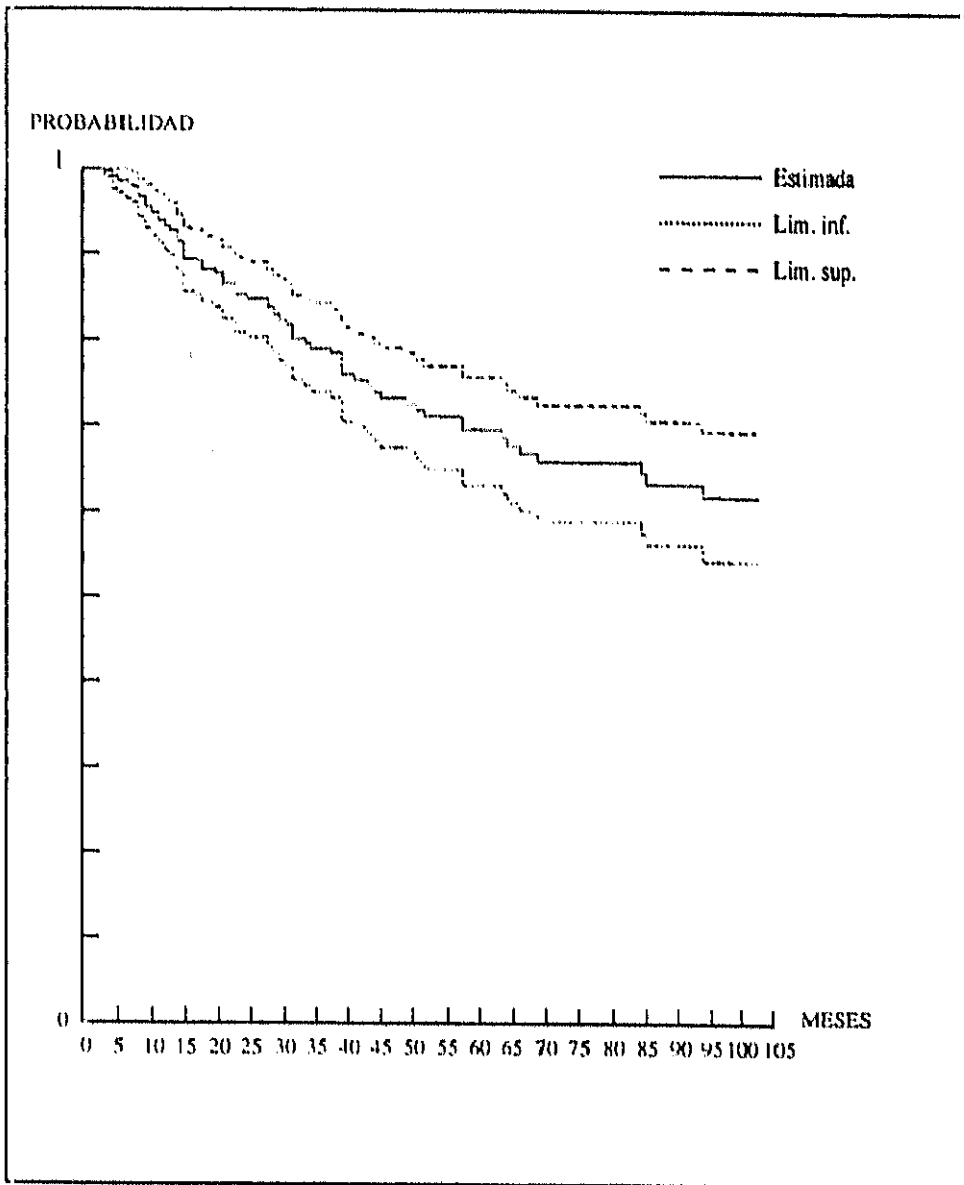


Gráfico nº 1: Supervivencia global del melanoma maligno cutaneo

TABLA XXIII
SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL MELANOMA MALIGNO CUTANEO

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.99533	0.004662	213	1	0
3	2	0	0.98598	0.0080368	211	3	0
4	1	0	0.98131	0.009258	210	4	0
5	1	0	0.97664	0.010326	209	5	0
6	1	0	0.97196	0.011285	208	6	0
7	3	0	0.95794	0.013721	205	9	0
8	3	0	0.94393	0.015727	202	12	0
9	2	0	0.93458	0.016903	200	14	0
10	2	0	0.92523	0.017979	198	16	0
11	2	0	0.91589	0.018973	196	18	0
12	1	0	0.91121	0.019443	195	19	0
13	4	1	0.89243	0.021191	190	23	1
14	5	2	0.86869	0.023133	183	28	3
16	1	9	0.8637	0.023533	173	29	12
17	2	1	0.85366	0.024307	170	31	13
19	1	4	0.84851	0.024699	165	32	17
20	3	3	0.8328	0.025854	159	35	20
22	3	6	0.81647	0.027011	150	38	26
24	1	6	0.8108	0.027412	143	39	32
27	2	7	0.79888	0.028276	134	41	39
28	2	2	0.78677	0.29114	130	43	41
29	1	4	0.78053	0.029545	125	44	45
30	1	3	0.77413	0.29988	121	45	48
31	3	3	0.75445	0.031304	115	48	51
33	1	3	0.74771	0.031741	111	49	54
34	1	4	0.74073	0.032205	106	50	58
37	1	6	0.73332	0.032723	99	51	64
39	4	6	0.70178	0.03491	89	55	70
41	1	1	0.6938	0.035412	87	56	71
43	1	1	0.68574	0.035908	85	57	72
44	1	1	0.67757	0.036396	83	58	73
45	1	1	0.66931	0.036878	81	59	74
49	1	3	0.66073	0.037391	77	60	77
51	1	4	0.65168	0.037958	72	61	81
52	1	3	0.64223	0.038565	68	62	84
58	2	6	0.62152	0.040007	60	64	90
64	1	3	0.61061	0.040764	56	65	93
65	1	1	0.59951	0.041507	54	66	94
67	1	1	0.5882	0.042237	52	67	95
70	1	2	0.57643	0.042999	49	68	97
86	1	10	0.56165	0.044364	38	69	107
87	1	1	0.54647	0.045689	36	70	108
96	1	6	0.52826	0.047659	29	71	114
106	1	7	0.50425	0.051185	21	72	121

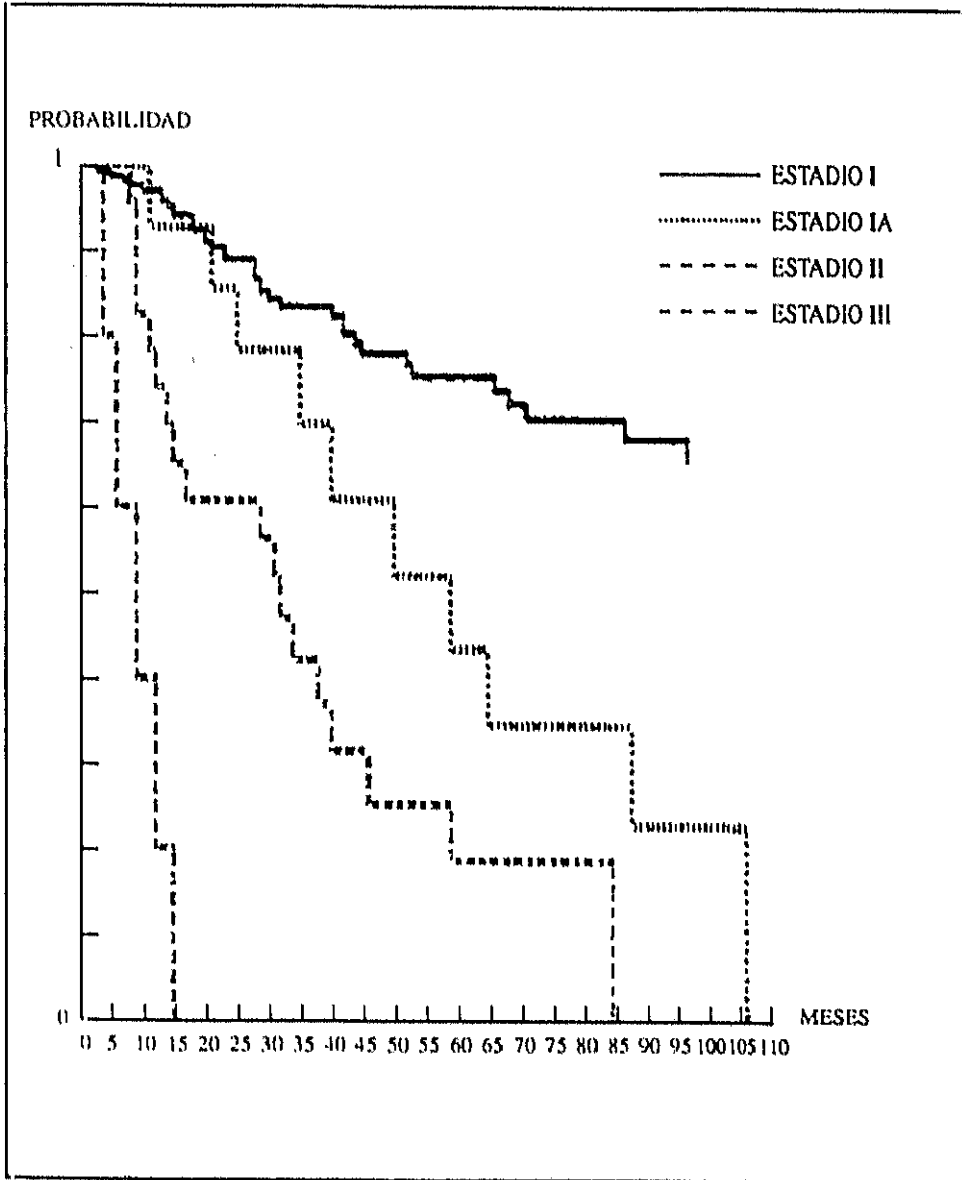


Gráfico nº 2: Supervivencia según Estadios.

TABLA XXIV
ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN ESTADIO
CLINICO-PATOLOGICO

Estadio I							
Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.99419	0.005797	171	1	0
4	1	0	0.98837	0.0081742	170	2	0
6	1	0	0.98256	0.0099819	169	3	0
7	1	0	0.97674	0.011492	168	4	0
9	2	0	0.96512	0.013991	166	6	0
12	1	0	0.9593	0.015066	165	7	0
13	2	1	0.9476	0.017002	162	9	1
14	3	2	0.92984	0.019524	157	12	3
17	2	9	0.91727	0.021195	146	14	12
19	1	5	0.91077	0.02202	140	15	17
20	2	3	0.89747	0.023621	135	17	20
22	3	6	0.8766	0.025964	126	20	26
27	2	13	0.86108	0.027725	111	22	39
28	1	2	0.85318	0.028574	108	23	41
29	1	4	0.84498	0.029454	103	24	45
31	1	4	0.83644	0.030368	98	25	49
39	2	18	0.81553	0.033013	78	27	67
41	1	1	0.80494	0.034241	76	28	68
43	1	0	0.79435	0.03539	75	29	68
44	1	2	0.78347	0.03654	72	30	70
51	1	9	0.77103	0.038018	62	31	79
52	1	2	0.75818	0.039496	59	32	81
65	1	12	0.74205	0.041821	46	33	93
67	1	1	0.72556	0.044022	44	34	94
70	1	1	0.70869	0.046119	42	35	95
86	1	8	0.68784	0.049248	33	36	103
96	1	6	0.66237	0.05361	26	37	109

TABLA XXIV
ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN ESTADIO
CLINICO-PATOLOGICO

Estadio Ia

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
10	1	0	0.92857	0.06883	13	1	0
20	1	0	0.85714	0.093522	12	2	0
24	1	0	0.78571	0.10966	11	3	0
24	1	0	0.78571	0.10966	11	3	0
34	1	2	0.69841	0.12758	8	4	2
39	1	0	0.61111	0.13831	7	5	2
49	1	0	0.52381	0.14349	6	6	2
58	1	0	0.43651	0.1437	5	7	2
64	1	0	0.34921	0.13897	4	8	2
87	1	1	0.2328	0.13273	2	9	3
106	1	1	0	0	0	10	4

Estadio II

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
7	3	0	0.86957	0.070224	20	3	0
8	1	0	0.82609	0.079034	19	4	0
10	1	0	0.78261	0.086006	18	5	0
11	1	0	0.73913	0.091561	17	6	0
13	1	0	0.69565	0.095944	16	7	0
14	1	0	0.65217	0.09931	15	8	0
16	1	0	0.6087	0.10176	14	8	0
28	1	0	0.56522	0.10337	13	10	0
30	1	1	0.51812	0.10494	11	11	1
31	1	0	0.47101	0.10544	10	12	1
33	1	0	0.42391	0.10489	9	13	1
37	1	1	0.37092	0.10431	7	14	2
39	1	0	0.31793	0.10198	6	15	2
45	1	1	0.25435	0.099453	4	16	3
58	1	0	0.19076	0.092715	3	17	2
84	1	2	0	0	0	18	3

Estadio III

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
3	1	0	0.8	0.17889	4	1	0
5	1	0	0.6	0.21909	3	2	0
9	1	0	0.4	0.21909	2	3	0
11	1	0	0.2	0.17889	1	4	0
14	1	0	0	0	0	5	0

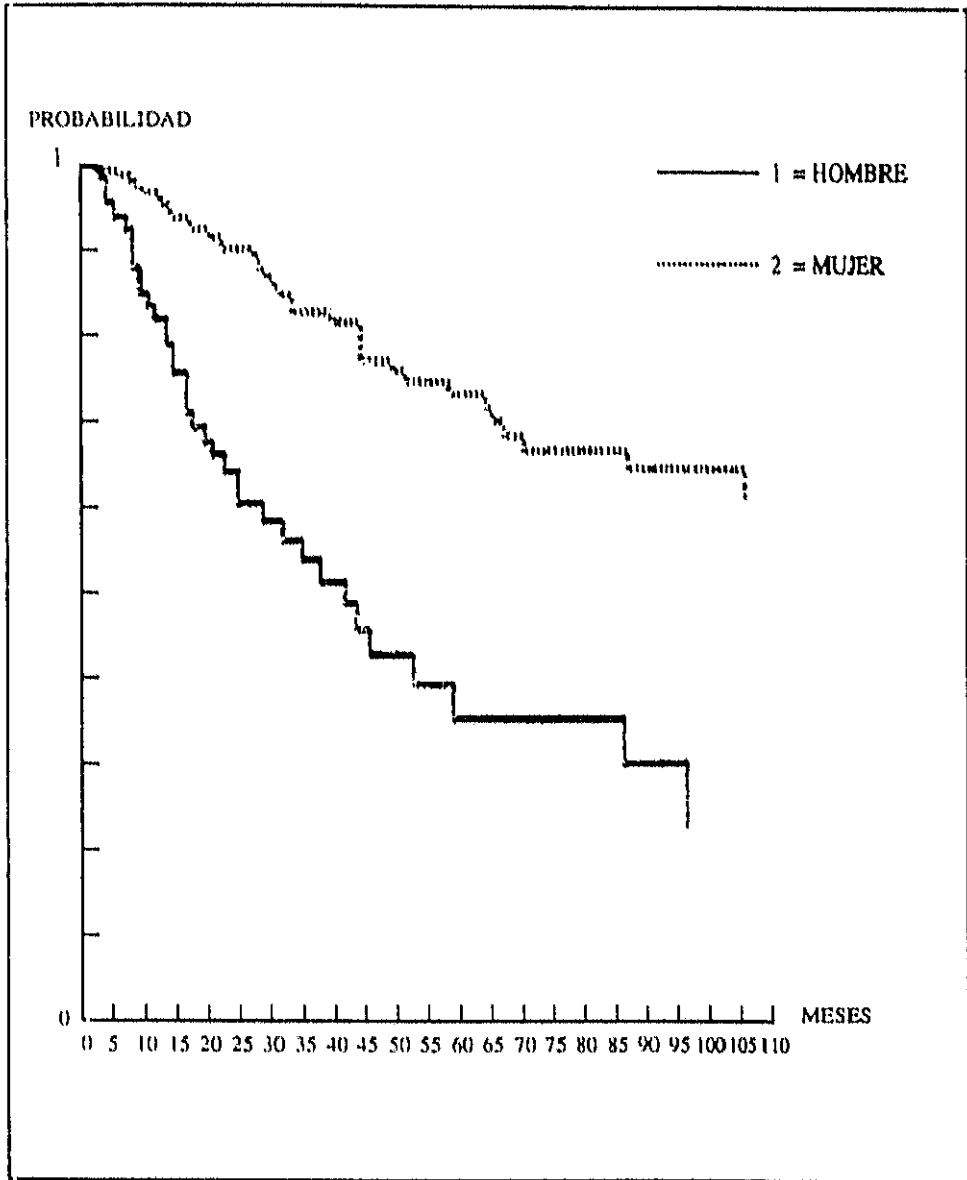


Gráfico nº 3: Supervivencia según sexo

TABLA XXV
SUPERVIVENCIA SEGUN SEXO

Supervivencia en mujeres

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.99324	0.0067339	147	1	0
6	1	0	0.98649	0.0094907	146	2	0
8	1	0	0.97973	0.011584	145	3	0
9	1	0	0.97297	0.01333	144	4	0
10	1	0	0.96622	0.014851	143	5	0
12	1	0	0.95946	0.016212	142	5	0
13	2	1	0.94585	0.01862	139	8	1
14	2	2	0.93204	0.020751	135	10	3
17	1	7	0.92476	0.021829	127	11	10
20	2	6	0.90948	0.023995	119	13	16
22	1	5	0.9015	0.025076	113	14	2
27	2	7	0.88449	0.027335	104	16	28
28	1	2	0.87582	0.02841	101	17	30
29	1	3	0.86688	0.029492	97	18	33
30	1	3	0.85766	0.030586	93	19	36
31	2	2	0.83881	0.032689	89	21	38
33	1	3	0.82905	0.033733	85	22	41
39	4	11	0.78424	0.038641	70	26	52
44	1	2	0.77271	0.039757	67	27	54
49	1	2	0.76082	0.040884	64	28	56
51	1	3	0.74835	0.042073	60	29	59
58	1	8	0.73396	0.043656	51	30	67
64	1	3	0.71867	0.045345	47	31	70
65	1	1	0.70304	0.046974	45	32	71
67	1	1	0.68706	0.048538	43	33	72
70	1	1	0.67071	0.050072	41	34	73
87	1	10	0.64907	0.052925	30	35	83
106	1	11	0.61491	0.060163	13	36	94

TABLA XXV
SUPERVIVENCIA SEGUN SEXO

Supervivencia en hombres

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
3	2	0	0.9697	0.0211	64	2	0
4	1	0	0.95455	0.02564	63	3	0
5	1	0	0.93939	0.02937	62	4	0
7	3	0	0.89394	0.037902	59	7	0
8	2	0	0.86364	0.042242	57	9	0
9	1	0	0.84848	0.044134	56	10	0
10	1	0	0.83333	0.045873	55	11	0
11	2	0	0.80303	0.048955	53	13	0
13	2	0	0.77273	0.051584	51	15	0
14	3	0	0.72727	0.05482	48	18	0
16	1	3	0.71111	0.055934	44	19	3
17	1	0	0.69495	0.056949	43	20	3
19	1	1	0.6784	0.057947	41	21	4
20	1	0	0.66186	0.058849	40	22	4
22	2	1	0.62792	0.060528	37	24	5
24	1	3	0.60945	0.0615	33	25	8
28	1	3	0.58913	0.062716	29	26	11
31	1	2	0.56731	0.064076	26	27	13
34	1	2	0.54367	0.065622	23	28	15
37	1	2	0.61779	0.067411	20	29	17
41	1	1	0.049053	0.069152	18	30	18
43	1	0	0.46328	0.070476	17	31	18
45	1	1	0.43433	0.071773	15	32	19
52	1	3	0.39813	0.07436	11	33	22
58	1	1	0.35832	0.076847	9	34	23
86	1	2	0.30713	0.081146	6	35	25
96	1	2	0.23035	0.90142	3	36	27

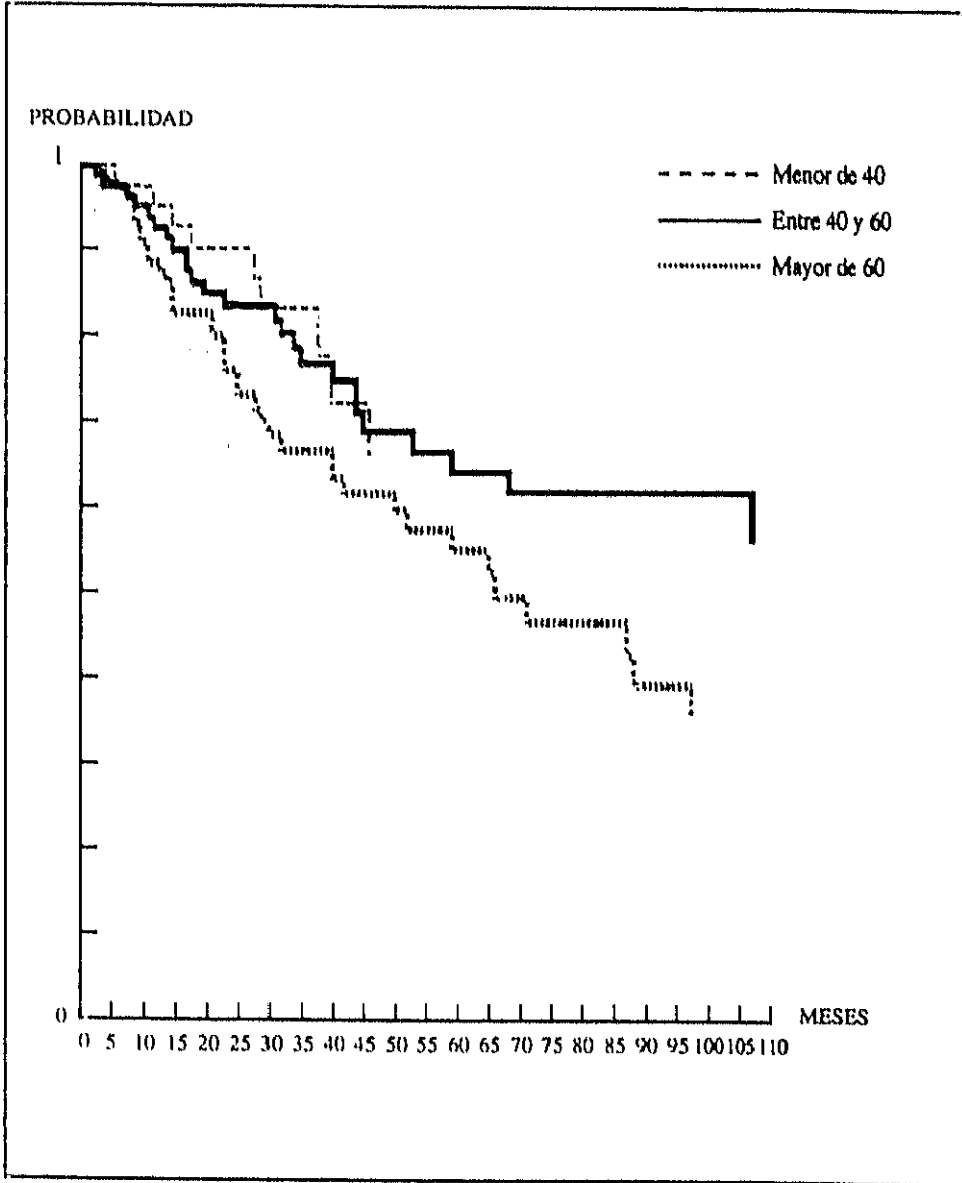


Gráfico nº 4: Supervivencia por grupos de edad

TABLA XXVI
SUPERVIVENCIA SEGUN GRUPOS DE EDAD

Pacientes menores de 40 años

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
5	1	0	0.97674	0.022984	42	1	0
11	1	0	0.95349	0.032115	41	2	0
14	1	0	0.93023	0.03885	40	3	0
17	1	4	0.90439	0.045561	35	4	4
27	1	7	0.87209	0.054186	27	5	11
28	1	1	0.83855	0.061615	25	6	12
37	1	7	0.79196	0.073729	17	7	19
39	1	2	0.73917	0.085657	14	8	21
45	1	1	0.68231	0.096104	12	9	22

Pacientes entre 40-60 años

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.98795	0.011975	82	1	0
3	1	0	0.9759	0.016832	81	2	0
7	1	0	0.96386	0.020487	80	3	0
8	1	0	0.95181	0.023509	79	4	0
10	1	0	0.93976	0.026117	78	5	0
11	1	0	0.92771	0.028425	77	6	0
13	1	1	0.9155	0.03056	75	7	1
14	2	1	0.89076	0.03438	72	9	2
16	1	3	0.87785	0.036224	68	10	5
17	1	0	0.86494	0.037922	67	11	5
19	1	0	0.85203	0.039492	66	12	5
22	1	1	0.83892	0.041003	64	13	6
30	1	9	0.82367	0.043001	54	14	15
31	1	2	0.80783	0.044997	51	15	17
33	1	1	0.79167	0.046908	49	16	18
34	1	2	0.77483	0.04884	46	17	20
39	2	5	0.73703	0.053271	39	19	25
43	1	1	0.71764	0.055287	37	20	26
44	1	0	0.69824	0.057094	36	21	26
52	1	4	0.67642	0.059333	31	22	30
58	1	2	0.6531	0.061702	28	23	32
67	1	1	0.62891	0.063982	26	24	33
106	1	13	0.58053	0.075157	12	25	46

TABLA XXVI
SUPERVIVENCIA SEGUN GRUPOS DE EDAD

Pacientes mayores de 60 años

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
3	1	0	0.98864	0.011299	87	1	0
4	1	0	0.97727	0.015887	86	2	0
6	1	0	0.96591	0.019344	85	3	0
7	2	0	0.94318	0.024677	83	5	0
8	2	0	0.92045	0.028845	81	7	0
9	2	0	0.89773	0.032301	79	9	0
10	1	0	0.88636	0.033832	78	10	0
12	1	0	0.875	0.035255	77	11	0
13	3	0	0.84091	0.03899	74	14	0
14	2	1	0.81787	0.041185	71	16	1
20	3	8	0.77892	0.044945	60	19	9
22	2	2	0.75206	0.047238	56	21	11
24	1	4	0.7376	0.048493	51	22	15
27	1	1	0.72285	0.049716	49	23	16
27	1	1	0.72285	0.049716	49	23	16
28	1	1	0.70779	0.05091	47	24	17
29	1	0	0.69273	0.052007	46	25	17
31	2	1	0.66194	0.05406	43	27	18
39	1	6	0.64405	0.05548	36	28	24
41	1	0	0.62616	0.05675	35	29	24
49	1	3	0.60659	0.058253	31	30	27
51	1	3	0.58493	0.060066	27	31	30
58	1	2	0.56153	0.062053	24	32	32
64	1	3	0.53479	0.064603	20	33	35
65	1	0	0.50805	0.066678	19	34	35
70	1	1	0.47983	0.068688	17	35	36
86	1	4	0.44292	0.072647	12	36	40
87	1	0	0.40601	0.075389	11	37	40
96	1	0	0.3691	0.077043	10	38	40

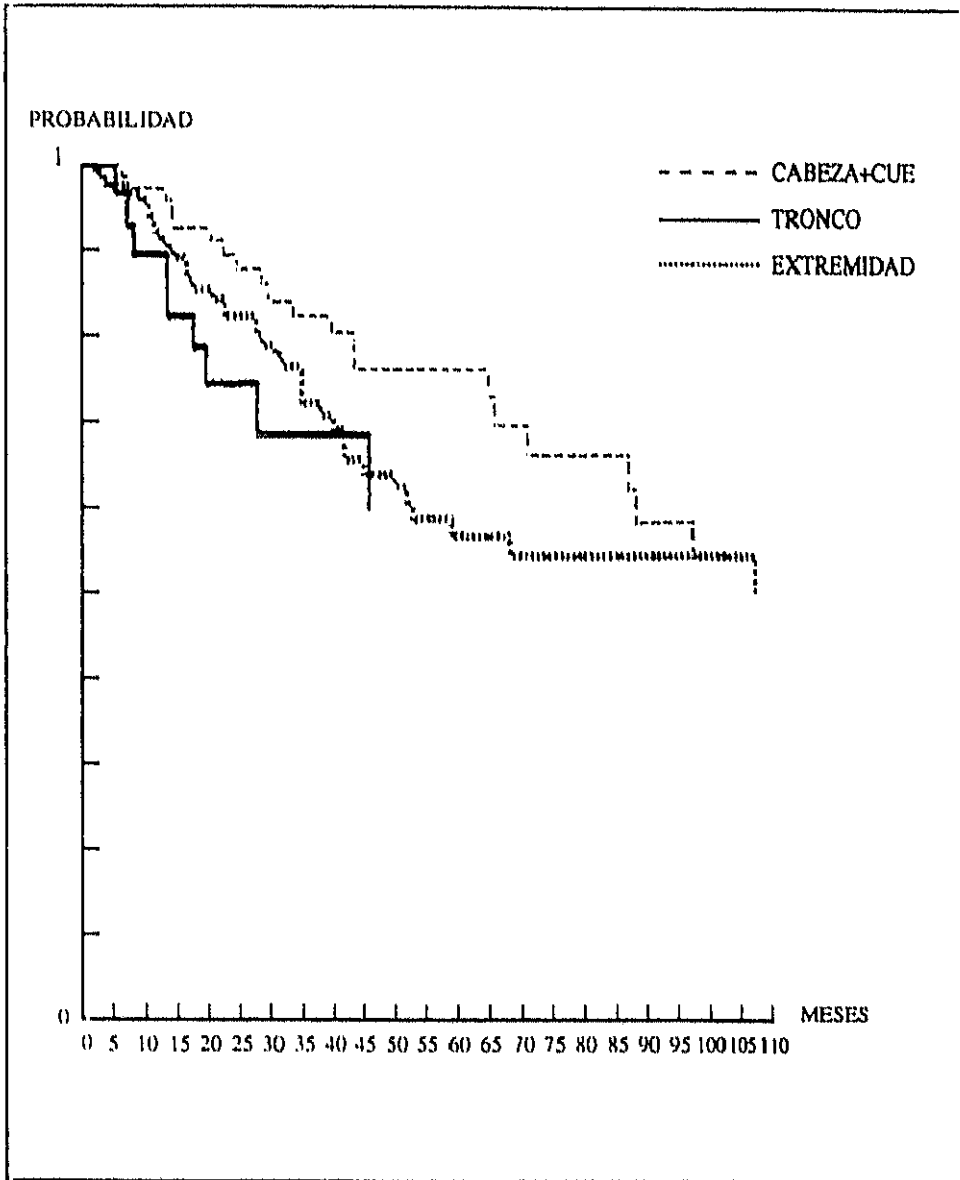


Gráfico nº 5: Supervivencia según localización anatómica

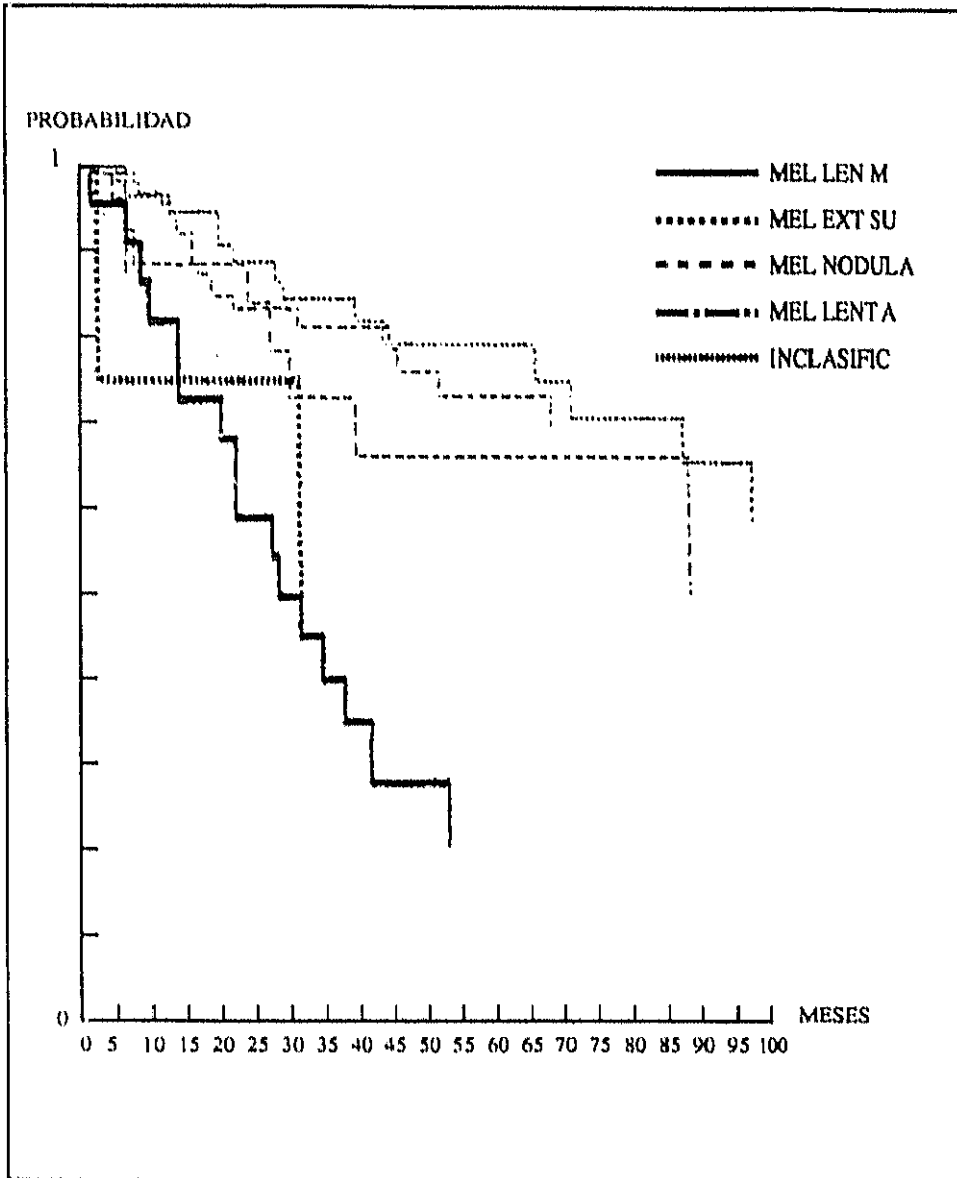


Gráfico nº 6: Supervivencia según tipo histológico

TABLA XXVII
ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN TIPO HISTOLOGICO

Melanoma Léntigo Maligno

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
6	21	0	0.98214	0.017697	55	1	0
7	1	0	0.96429	0.024799	54	2	0
13	2	1	0.9279	0.034735	51	4	1
20	1	4	0.90816	0.039207	46	5	5
22	1	1	0.88797	0.043219	44	6	6
28	1	4	0.86577	0.047499	39	7	10
29	1	0	0.84358	0.051206	38	8	10
39	1	5	0.81801	0.055671	32	9	15
43	1	0	0.79245	0.059511	31	10	15
65	1	12	0.75074	0.069474	18	11	27
70	1	1	0.70658	0.078173	16	12	28
86	1	2	0.65611	0.087375	13	13	30
96	1	2	0.59646	0.097692	10	14	32

Melanoma de Extensión Superficial

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
4	1	0	0.98901	0.10928	90	1	0
8	1	0	0.97802	0.015369	89	2	0
9	1	0	0.96703	0.018717	88	3	0
12	1	0	0.95604	0.02149	87	4	0
13	2	0	0.93407	0.026015	85	6	0
14	3	2	0.9003	0.031543	80	9	2
16	1	7	0.88797	0.033435	72	10	9
17	2	1	0.86296	0.036876	69	12	10
19	1	1	0.85027	0.038455	67	13	11
22	1	6	0.83633	0.040272	60	14	17
31	1	16	0.81732	0.043612	43	15	33
44	1	10	0.79255	0.048819	32	16	43
45	1	0	0.76779	0.053207	31	17	43
51	1	3	0.74037	0.057943	27	18	46
67	1	6	0.70511	0.065031	20	19	52
84	1	3	0.66363	0.073248	16	20	55

TABLA XXVII
ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN TIPO HISTOLOGICO

Melanoma Nodular

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
5	1	0	0.96154	0.037715	25	1	0
7	1	0	0.92308	0.052259	24	2	0
8	1	0	0.88462	0.062656	23	3	0
24	1	4	0.83806	0.07468	18	4	4
27	1	1	0.78876	0.085015	16	5	5
30	1	2	0.73242	0.095809	13	6	7
39	1	2	0.66584	0.10778	10	7	9
87	1	6	0.49938	0.16527	3	8	15

Melanoma Lentiginoso Acral

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.95455	0.044409	21	1	0
7	1	0	0.90909	0.061291	20	2	0
9	1	0	0.86364	0.073165	19	3	0
10	2	0	0.77273	0.089346	17	5	0
14	1	0	0.72727	0.094951	16	6	0
20	2	0	0.63636	0.10256	14	8	0
22	1	0	0.59091	0.10482	13	9	0
27	1	0	0.54545	0.10616	12	10	0
28	1	0	0.5	0.1066	11	11	0
31	1	0	0.45455	0.10616	10	12	0
34	1	1	0.40404	0.1057	8	13	1
37	1	0	0.35354	0.10385	7	14	1
41	1	2	0.28283	0.10441	4	15	3
52	1	0	0.21212	0.099409	3	16	3

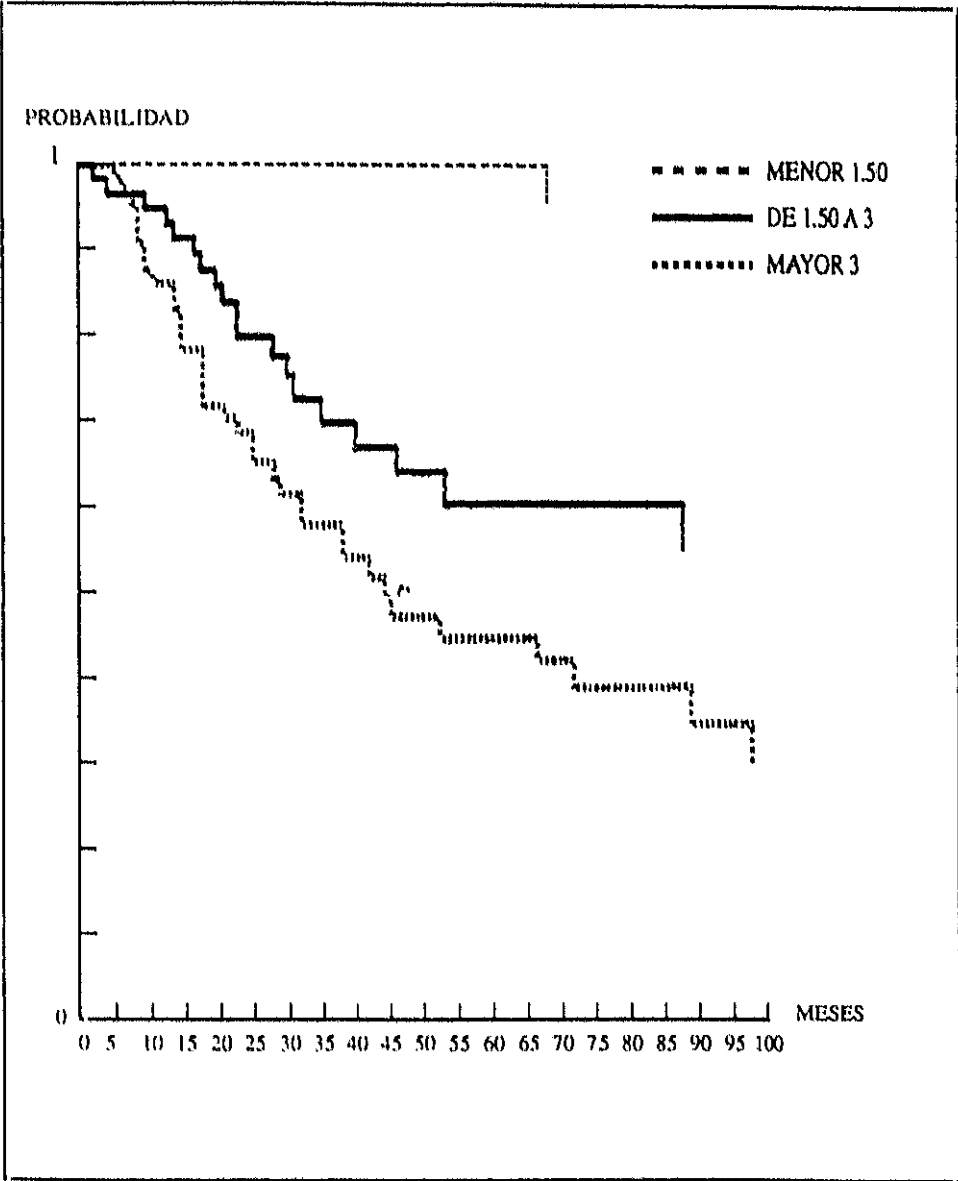


Gráfico nº 7: Supervivencia según espesor tumoral

TABLA XXVIII
SUPERVIVENCIA SEGUN ESPESOR TUMORAL

Espesor < 1,50 mm.

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
67	1	52	0.94737	0.051228	18	1	52

Espesor entre 1,50 - 3,00 mm.

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.98276	0.017092	57	1	0
4	1	0	0.96552	0.023959	56	2	0
9	1	0	0.94828	0.02908	55	3	0
12	1	0	0.93103	0.033272	54	4	0
13	1	0	0.91379	0.036854	53	5	0
16	1	3	0.89562	0.040395	49	6	3
17	1	0	0.87724	0.043509	48	7	3
19	1	1	0.85858	0.046414	46	8	4
20	2	1	0.82042	0.051602	43	10	5
22	1	3	0.79991	0.054235	39	11	8
27	1	3	0.77769	0.057099	35	12	11
29	1	2	0.75412	0.060035	32	13	13
30	1	2	0.72898	0.063077	29	14	15
34	1	3	0.70096	0.066592	25	15	18
39	1	1	0.67174	0.069929	23	16	19
45	1	0	0.64253	0.072733	22	17	19
52	1	3	0.60872	0.076363	18	18	22
86	1	6	0.55799	0.085198	11	19	28

TABLA XXVIII
SUPERVIVENCIA SEGUN ESPESOR TUMORAL

Espesor > 3,00 mm.

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
5	1	0	0.98507	0.014814	66	1	0
6	1	0	0.97015	0.02079	65	2	0
7	3	0	0.92637	0.032105	62	5	0
8	2	0	0.89552	0.037369	60	7	0
9	1	0	0.8806	0.039615	59	8	0
10	2	0	0.85075	0.043534	57	10	0
13	3	1	0.80517	0.048506	53	13	1
14	4	0	0.7444	0.053522	49	17	1
17	1	1	0.72889	0.054608	47	18	2
20	1	1	0.71306	0.055672	46	19	3
22	2	1	0.68064	0.057666	42	21	4
24	1	4	0.66273	0.058865	37	22	8
27	1	0	0.64481	0.059937	36	23	8
28	2	0	0.60899	0.061728	34	25	8
31	2	0	0.57317	0.063081	32	27	8
37	1	2	0.55406	0.063806	29	28	10
41	1	4	0.5319	0.064989	24	29	14
43	1	0	0.50974	0.065952	23	30	14
44	1	0	0.48758	0.066704	22	31	14
45	1	0	0.46541	0.067253	2	32	14
51	1	2	0.44092	0.068028	18	33	16
65	1	1	0.41498	0.068793	16	34	17
70	1	2	0.38534	0.069975	13	35	19
87	1	4	0.34252	0.07415	8	36	23
96	1	1	0.29359	0.07805	6	37	24

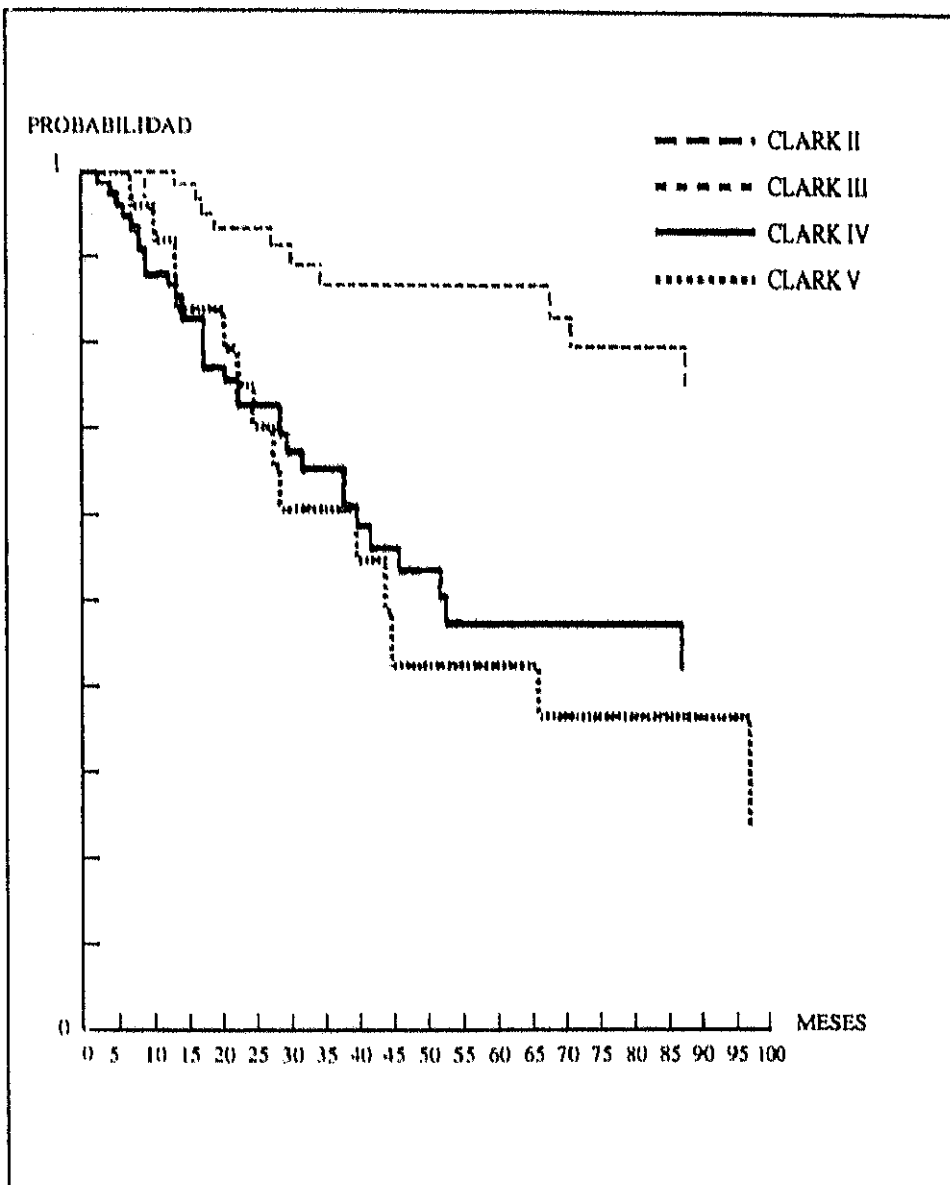


Gráfico nº 8: Supervivencia según niveles de Clark

TABLA XXIX
ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN NIVELES DE CLARK

Nivel de Clark II

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
9	1	0	0.96875	0.030758	31	1	0

Nivel de Clark III

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Super.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
13	1	0	0.98413	0.015747	62	1	0
16	1	4	0.96716	0.022856	57	2	4
17	1	0	0.95019	0.028055	56	3	4
19	1	2	0.93260	0.032590	53	4	6
27	1	8	0.91187	0.037886	44	5	14
30	1	2	0.89016	0.042755	41	6	16
34	1	3	0.86673	0.047617	37	7	19
67	1	12	0.83207	0.056952	24	8	31
70	1	0	0.79740	0.064271	23	9	31
87	1	5	0.74310	0.074417	17	10	36

Nivel de Clark IV

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.98667	0.013244	74	1	0
4	1	0	0.97333	0.018603	73	2	0
5	1	0	0.96	0.022627	72	3	0
6	1	0	0.94667	0.025946	71	4	0
7	2	0	0.92	0.031326	69	6	0
8	2	0	0.89333	0.035644	67	8	0
9	1	0	0.88	0.037523	66	9	0
12	1	0	0.86667	0.039252	65	10	0
13	1	0	0.84	0.042332	63	12	0
14	4	1	0.78581	0.047488	58	16	1
17	1	3	0.77152	0.048726	54	17	4
20	2	1	0.74241	0.051052	51	19	5
22	2	2	0.7121	0.053275	47	21	7
28	1	7	0.6943	0.054837	39	22	14
29	1	1	0.67603	0.056356	37	23	15
31	2	2	0.6374	0.59387	33	25	17
37	1	5	0.61463	0.061475	27	26	22
39	1	2	0.59005	0.063743	24	27	24
41	1.	5	0.50906	0.070418	16	30	29
52	1	0	0.47725	0.072851	15	31	29
86	1	6	0.42422	0.08181	8	32	35

TABLA XXIX
ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN NIVELES DE CLARK

Nivel Clark V

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
7	1	0	0.96	0.039192	24	1	0
10	2	0	0.88	0.064992	22	3	0
13	1	1	0.8381	0.074187	20	4	1
20	1	1	0.79398	0.082358	18	5	2
22	1	0	0.74987	0.088813	17	6	2
24	1	1	0.70301	0.094826	15	7	3
27	1	0	0.65614	0.099413	14	8	3
28	1	0	0.60927	0.10277	13	9	3
39	1	3	0.54835	0.10907	9	10	6
43	1	0	0.48742	0.11269	8	11	6
44	1	0	0.42649	0.11389	7	12	6
65	1	0	0.36556	0.11274	6	13	6
96	1	3	0.24371	0.12469	2	14	9

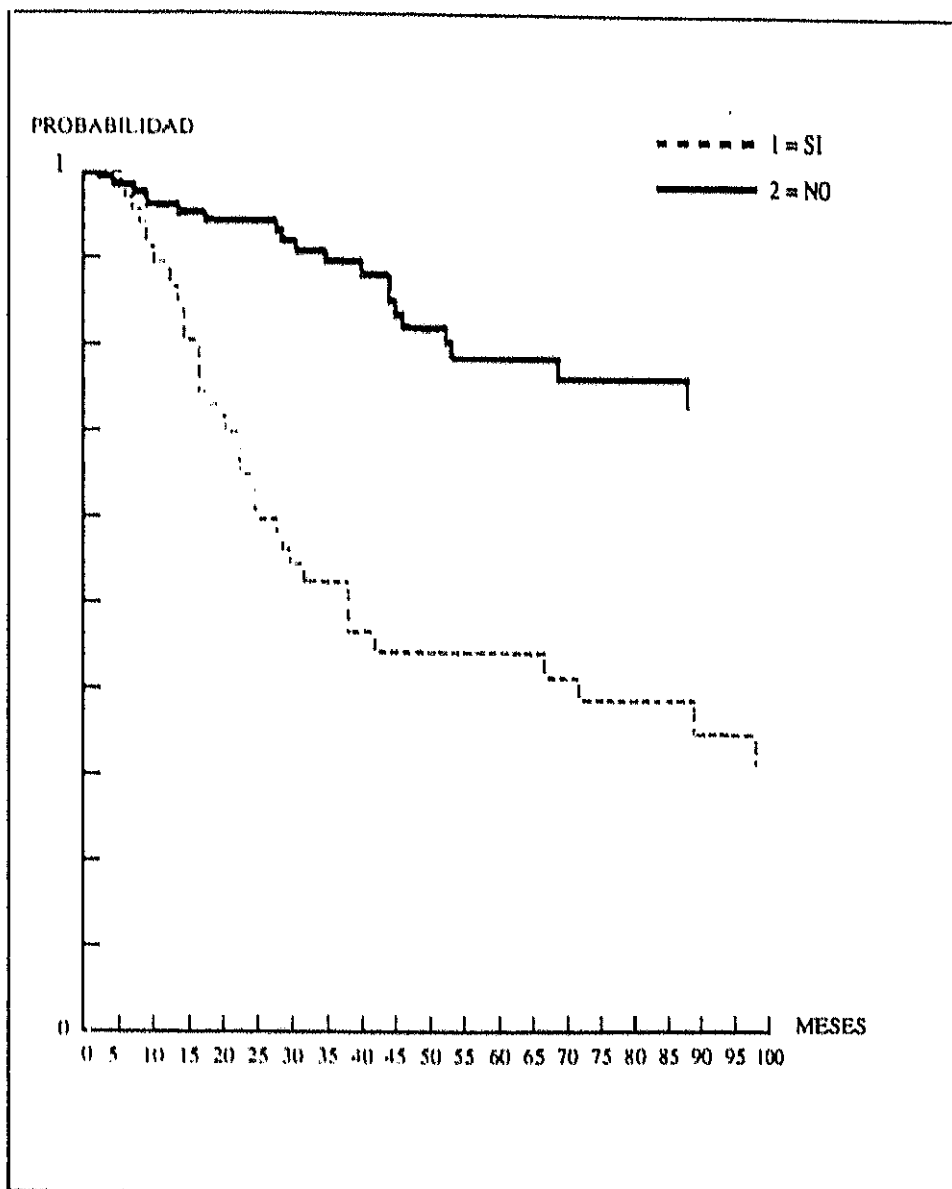


Gráfico nº 9: Supervivencia según ulceración

TABLA XXX
SUPERVIVENCIA SEGUN EXISTENCIA DE ULCERACION

Melanomas no ulcerados

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.99213	0.007843	126	1	0
4	1	0	0.98425	0.011048	125	2	0
7	2	0	0.9685	0.015498	123	4	0
9	1	0	0.96063	0.017257	122	5	0
13	1	1	0.95269	0.018852	120	6	1
17	1	10	0.94403	0.020574	109	7	11
27	1	19	0.93354	0.022864	89	8	30
28	1	1	0.92293	0.024944	87	9	31
30	1	6	0.91154	0.027114	80	10	37
34	1	8	0.89888	0.029545	71	11	45
39	2	8	0.87034	0.034822	61	13	53
43	1	1	0.85584	0.037141	59	14	54
44	1	1	0.84108	0.039322	57	15	55
45	1	1	0.82606	0.041389	55	16	56
51	1	5	0.80954	0.043735	49	17	61
52	1	3	0.79194	0.046189	45	18	64
67	1	11	0.76865	0.050362	33	19	75
86	1	7	0.73909	0.056439	25	20	82

Melanomas ulcerados

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
5	1	0	0.98529	0.014597	67	1	0
6	1	0	0.97059	0.020489	66	2	0
7	1	0	0.95588	0.024903	65	3	0
8	2	0	0.92647	0.031651	63	5	0
9	1	0	0.91176	0.034396	62	6	0
10	2	0	0.88235	0.039071	60	8	0
12	1	0	0.86765	0.041095	59	9	0
13	3	0	0.82353	0.04623	56	12	0
14	4	0	0.76471	0.05144	52	16	0
16	1	2	0.74941	0.052635	49	17	2
17	1	0	0.73412	0.053737	48	18	2
19	1	0	0.71882	0.054751	47	19	2
20	3	0	0.67294	0.057307	44	22	2
22	3	1	0.62599	0.059375	40	25	3
24	1	4	0.6086	0.06218	35	26	7
27	1	0	0.59121	0.060956	34	27	7
28	1	1	0.5733	0.061686	32	28	8
29	1	0	0.55538	0.062305	31	29	8
31	3	1	0.49984	0.063795	27	32	9
37	1	3	0.47902	0.064446	23	33	12
41	1	3	0.45507	0.065524	19	34	15
65	1	2	0.4283	0.066914	16	35	17
70	1	0	0.40153	0.067876	15	36	17
87	1	4	0.36503	0.070844	10	37	21
96	1	0	0.32852	0.072557	9	38	21

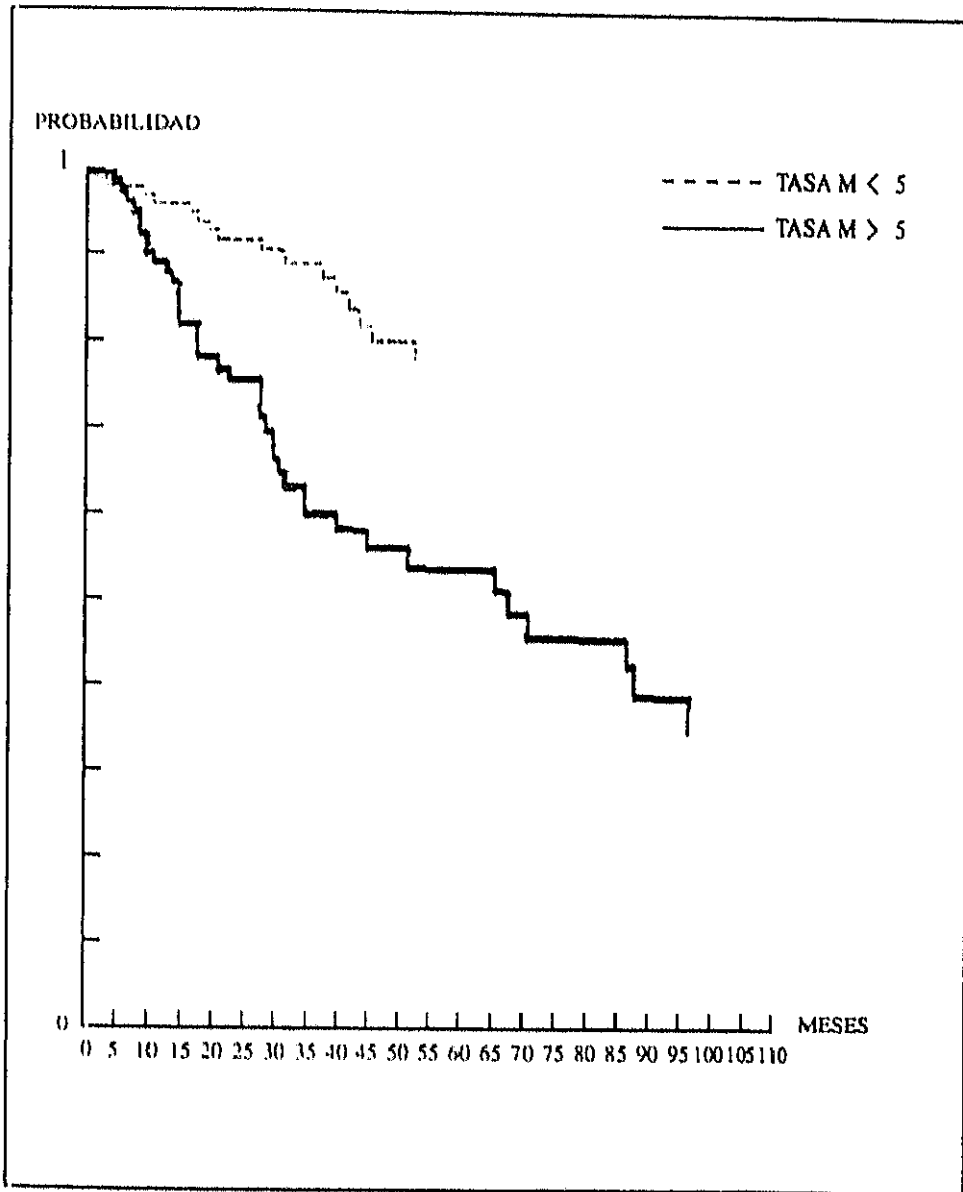


Gráfico nº 10: Supervivencia según tasa mitótica

TABLA XXXI
SUPERVIVENCIA SEGUN TASA MITOTICA

Melanomas con menos 5 mitosis/mm²

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.99074	0.0092163	107	1	0
3	1	0	0.98148	0.012973	106	2	0
9	1	0	0.97222	0.015813	105	3	0
10	1	0	0.96296	0.018172	104	4	0
16	1	9	0.95283	0.020615	94	5	9
17	1	1	0.94258	0.022798	92	6	10
19	1	2	0.93211	0.024834	89	7	12
20	1	3	0.92127	0.026806	85	8	15
27	1	8	0.9093	0.029005	76	9	23
31	1	11	0.89532	0.031754	64	10	34
37	1	10	0.87874	0.03523	63	11	44
39	1	2	0.86151	0.038522	50	12	46
41	1	1	0.84392	0.041555	48	13	47
43	1	0	0.82634	0.044253	47	14	47
45	1	2	0.80798	0.046925	44	15	49
52	1	6	0.78672	0.050277	37	16	55

Melanomas con más de 5 mitosis/mm²

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
4	1	0	0.9881	0.011834	83	1	0
5	1	0	0.97619	0.016634	82	2	0
6	1	0	0.96429	0.020248	81	3	0
7	2	0	0.94048	0.025815	79	5	0
8	2	0	0.91667	0.030156	77	7	0
9	1	0	0.90476	0.032028	76	9	0
10	1	0	0.89286	0.033747	75	9	0
12	1	0	0.88095	0.035334	74	10	0
13	4	0	0.83333	0.040663	70	14	0
14	3	1	0.7971	0.043947	66	17	1
17	1	2	0.78465	0.044991	63	18	3
20	1	1	0.77199	0.046011	61	19	4
22	3	3	0.73206	0.049068	55	22	7
27	1	7	0.71681	0.05036	47	23	14
28	2	1	0.68564	0.052772	44	25	15
29	1	0	0.67006	0.053824	43	26	15
30	1	0	0.65448	0.054782	42	27	15
31	2	0	0.62331	0.056432	40	29	15
34	1	1	0.60733	0.057204	38	30	16
39	1	6	0.58835	0.05848	31	31	22
44	1	0	0.56937	0.059593	30	32	22
51	1	4	0.54747	0.061193	25	33	26
65	1	4	0.5214	0.06359	20	34	30
67	1	0	0.49533	0.065537	19	35	30
70	1	1	0.46781	0.067427	17	36	31
86	1	3	0.4344	0.070405	13	37	34
87	1	0	0.40098	0.072487	12	38	34
96	1	2	0.36089	0.075519	9	39	36

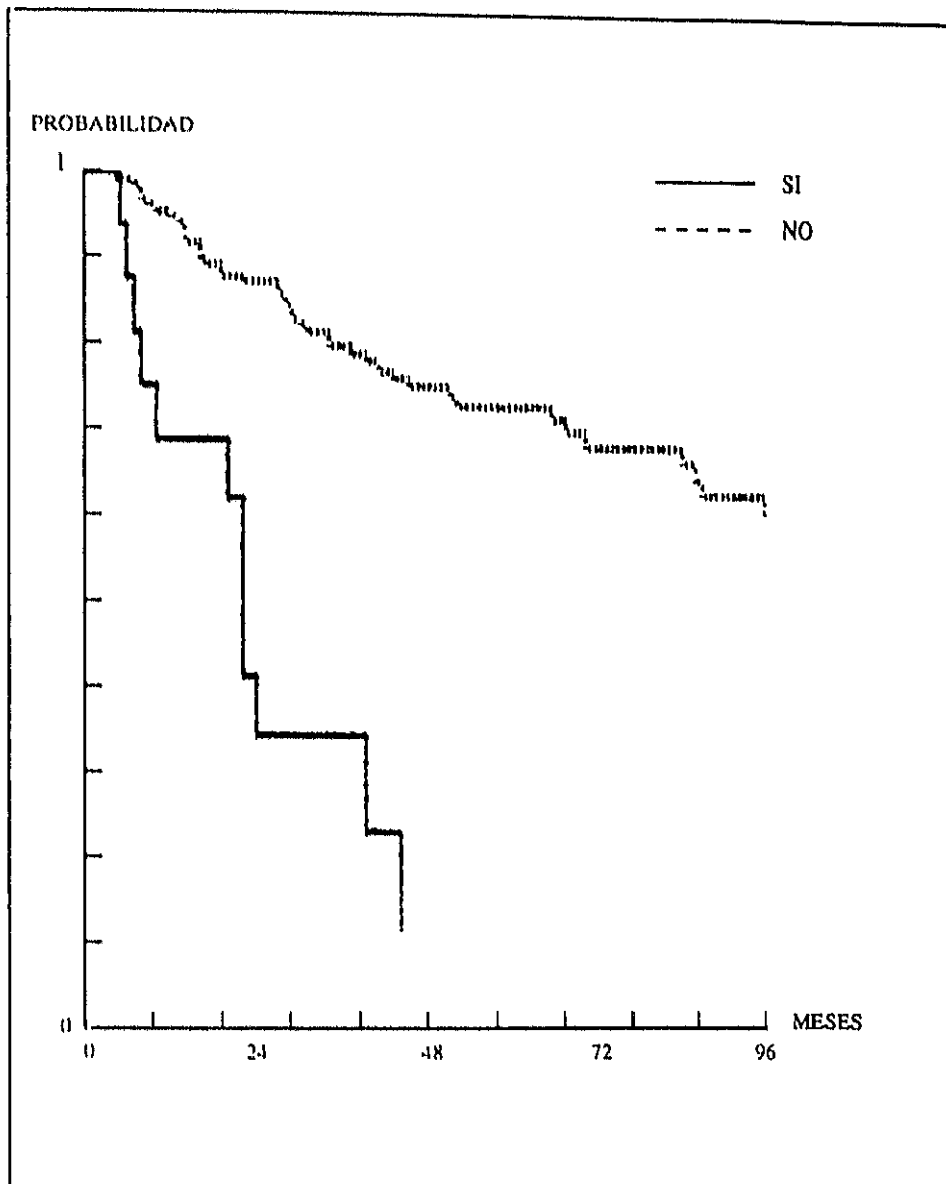


Gráfico nº 11: Supervivencia según satélites microscópicos

TABLA XXXIII
ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN EXISTENCIA
DE SATELITES MICROSCOPICAS

Melanomas sin satélites microscópicas

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.99465	0.0053333	186	1	0
4	1	0	0.9893	0.0075221	185	2	0
7	3	0	0.97326	0.011797	182	5	0
8	1	0	0.96791	0.012887	181	6	0
9	2	0	0.95722	0.014798	179	8	0
10	1	0	0.95187	0.015652	178	9	0
12	1	0	0.94652	0.016452	177	10	0
13	4	0	0.92513	0.019245	173	14	0
14	4	2	0.90349	0.021624	167	18	2
16	1	9	0.89777	0.02223	157	19	11
19	1	5	0.88032	0.023975	148	22	17
22	2	9	0.86765	0.025248	137	24	26
27	2	12	0.85377	0.026684	123	26	38
28	2	2	0.83966	0.028047	119	28	40
29	1	4	0.83235	0.028738	114	29	44
30	1	3	0.82486	0.029441	110	30	47
31	2	3	0.80944	0.030843	105	32	50
34	1	6	0.80126	0.031597	98	33	56
37	1	6	0.79255	0.32431	91	34	62
39	1	7	0.78312	0.033389	83	35	69
41	1	1	0.77357	0.034321	81	36	70
43	1	0	0.76402	0.35201	80	37	70
45	1	3	0.75409	0.036115	76	38	73
51	1	7	0.74317	0.037209	68	39	80
52	1	3	0.73173	0.038353	64	40	83
65	1	12	0.71766	0.040113	51	41	95
67	1	1	0.70331	0.0418	49	42	96
70	1	2	0.68834	0.043507	46	43	98
84	1	9	0.66974	0.046138	36	44	107
86	1	0	0.65114	0.048462	35	45	107
87	1	1	0.63198	0.050679	33	46	108
96	1	6	0.60858	0.053938	26	47	114

TABLA XXXII
ANALISIS DE SUPERVIVENCIA SEGUN EXISTENCIA
DE SATELITES MICROSCOPICAS

Melanomas con satélites microscópicas

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
	5	1	0	0.9375	0.060515	15	1 0
6	1	0	0.875	0.08268	14	2	0
7	1	0	0.8125	0.097578	13	2	0
8	1	0	0.75	0.10825	12	4	0
10	1	0	0.6875	0.11588	11	5	0
20	3	1	0.48125	0.12847	7	8	1
22	1	0	0.4125	0.12719	6	9	1
24	1	0	0.34375	0.12318	5	10	1
39	1	2	0.22917	0.12449	2	11	3
44	1	0	0.11458	0.10217	1	12	3

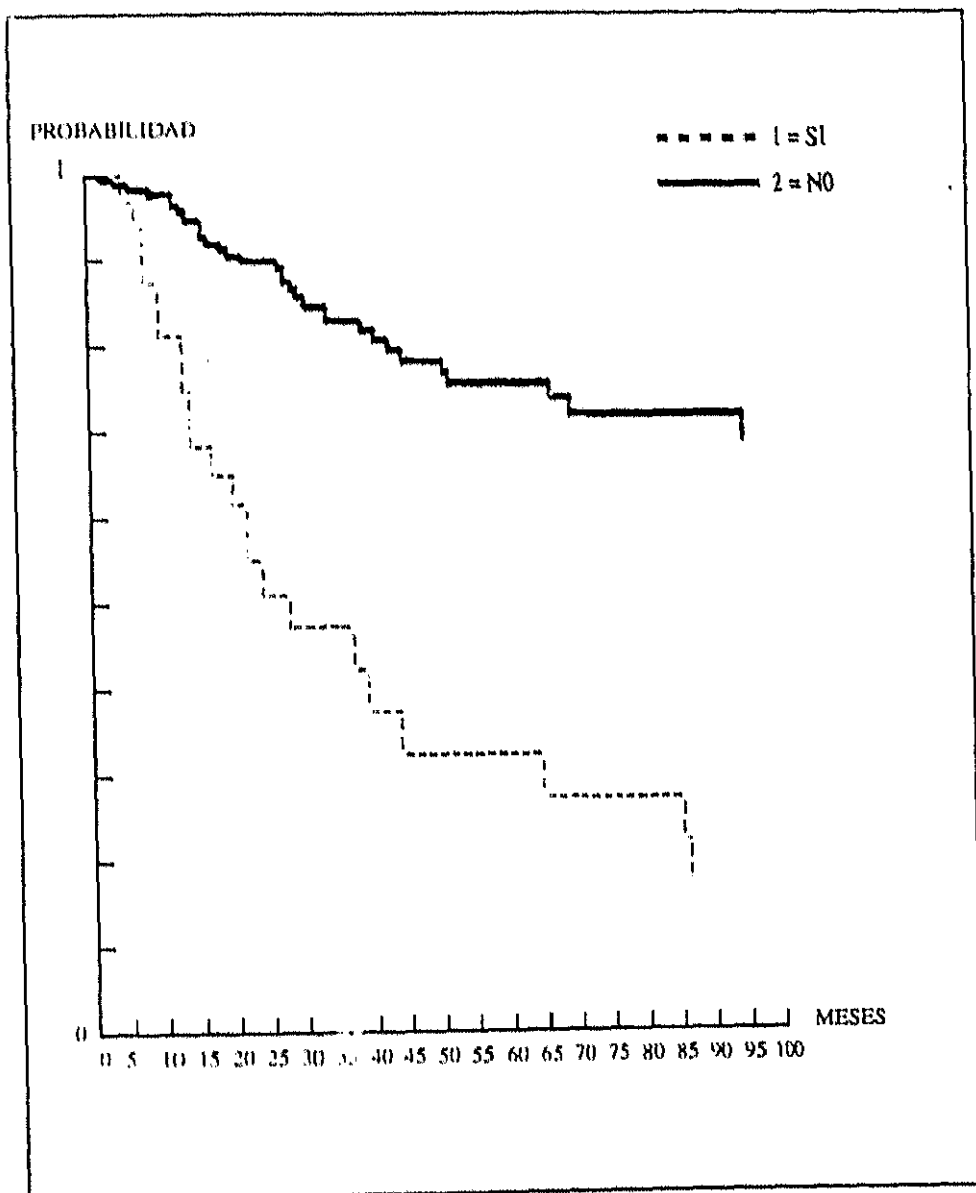


Gráfico nº 12: Supervivencia según invasión de vasos

TABLA XXXIII
SUPERVIVENCIA SEGUN EXISTENCIA DE INVASION DE VASOS

Melanomas con invasión de vasos

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
5	1	0	0.96774	0.031734	30	1	0
7	2	0	0.90323	0.0531	28	3	0
8	2	0	0.83871	0.066059	26	5	0
10	2	0	0.77419	0.075095	24	7	0
13	2	0	0.70968	0.081525	22	9	0
14	1	0	0.67742	0.083959	21	10	0
17	1	1	0.64355	0.086323	19	11	1
20	2	0	0.57581	0.089546	17	13	1
22	1	0	0.54194	0.090458	16	14	1
24	1	2	0.50323	0.091907	13	15	3
28	1	0	0.46452	0.092631	12	16	3
37	1	3	0.4129	0.095643	8	17	6
39	1	0	0.36129	0.096615	7	18	6
44	1	0	0.30968	0.09561	6	19	6
65	1	0	0.25806	0.092564	5	20	6
86	1	0	0.20645	0.087262	4	21	6
87	1	0	0.15484	0.079254	3	22	6

Melanomas sin invasión de vasos

Tiempo	Sucesos	Incomp.	Pr. Superv.	Err. Estánd.	Continuan	Σ Suces.	Σ Incom.
2	1	0	0.99375	0.0062304	159	1	0
4	1	0	0.9875	0.0087834	158	2	0
6	1	0	0.98125	0.010723	157	3	0
9	2	0	0.96875	0.013755	155	5	0
12	1	0	0.9625	0.01502	154	6	0
13	2	1	0.94992	0.017258	151	8	1
14	3	2	0.93079	0.020136	146	11	3
16	1	8	0.92405	0.021089	137	12	11
17	1	1	0.91725	0.022001	135	13	12
19	1	4	0.91025	0.022921	130	14	16
20	1	3	0.90308	0.023834	126	15	19
22	1	5	0.89556	0.024795	119	16	25
27	2	10	0.87913	0.026926	107	18	35
28	1	2	0.87075	0.027941	104	19	37
29	1	4	0.86205	0.028986	99	20	41
30	1	2	0.85316	0.030019	96	21	43
31	2	3	0.83481	0.032055	91	23	46
34	1	6	0.82499	0.033148	84	24	52
39	1	11	0.81369	0.034567	72	25	63
41	1	1	0.80223	0.035929	70	26	64
43	1	0	0.79077	0.037199	69	27	64
45	1	2	0.77897	0.038471	66	28	66
51	1	7	0.76576	0.04002	58	29	73
52	1	3	0.75184	0.041644	54	30	76
67	1	11	0.73435	0.044194	42	31	87
70	1	2	0.716	0.046747	39	32	89
96	1	16	0.68487	0.054096	22	33	105

TABLA XXXIV
ANALISIS UNIVARIADO SEGUN MODELO DE COX

Variable	RR	ES	t	Significación
Sexo	0.3856	0.23474	-4.6503	p < 0.001
Edad	1.0241	0.0075738	3.1528	p < 0.01
Localización	1.0953	0.039339	2.7316	p < 0.01
Tipo histológico	1.3725	0.064872	4.8819	p < 0.001
Log. espesor	11.8497	0.38658	6.2839	p < 0.001
Nivel de Clark	2.0774	0.14851	4.9232	p < 0.001
Ulceración	0.2322	0.27134	-5.3808	p < 0.001
Tasa mitótica	1.0854	0.01688	4.8563	p < 0.001
Tipo infiltrado	1.7254	0.13727	3.974	p < 0.001
Estadio	2.5705	0.1248	7.5654	p < 0.001

TABLA XXXV
ANALISIS MULTIVARIADO SEGUN MODELO DE COX

Variable	RR	ES	t	Significación
Sexo	0.5270	0.29308	-2.1852	p < 0.05
Log. espesor	5.1551	0.49075	3.3418	p < 0.001
Tipo histológico	1.2948	0.13809	1.8712	p < 0.1
Ulceración	0.692	0.34462	-1.0679	NS
Estadio	1.7942	0.16595	3.5227	p < 0.001

TABLA XXXVI
ANALISIS MULTIVARIADO SEGUN MODELO DE COX

Variable	RR	ES	t	Significación
Sexo	0.5391	0.2965	-2.0832	p < 0.05
Log. espesor	5.0369	0.51311	3.1509	p < 0.01
Tipo infiltrado	0.9177	0.17543	0.62486	NS
Ulceración	0.5905	0.34543	-1.5248	NS
Estadio	1.9560	0.15472	4.3363	p < 0.001

TABLA XXXVII
ANALISIS MULTIVARIADO SEGUN MODELO DE COX

Variable	RR	ES	t	Significación
Sexo	0.5875	0.30403	-1.7489	p < 0.1
Log. espesor	5.2101	0.57482	2.8716	p < 0.01
Ulceración	0.6583	0.35796	-1.1678	NS
Tasa mitótica	1.013	0.022367	0.60106	NS
Estadio	2.015	0.16045	4.3671	p < 0.001

TABLA XXXVIII
ANALISIS MULTIVARIADO SEGUN MODELO DE COX

Variable	RR	ES	t	Significación
Sexo	0.5570	0.30967	-1.8893	p < 0.1
Log. espesor	7.3897	0.62358	3.2074	p < 0.01
Nivel de Clark	0.9658	0.24433	-0.14211	NO
Tasa mitótica	1.0187	0.021568	0.8615	NO
Estadio	1.0332	0.15866	4.4727	p < 0.001

TABLA XXXIX
ANALISIS MULTIVARIADO SEGUN MODELO DE COX

Variable	RR	ES	t	Significación
Sexo	0.5400	0.29573	-2.0834	p < 0.05
Edad	1.0223	0.011107	1.9934	p < 0.05
Log. espesor	4.7109	0.54152	2.8622	p < 0.01
Localización	1.1367	0.036423	3.5191	p < 0.001
Ulceración	0.7550	0.34521	-0.81383	NS
Estadio	2.0853	0.17767	4.1365	p < 0.001

TABLA XL
ANALISIS MULTIVARIADO SEGUN MODELO DE COX

Variable	RR	ES	t	Significación
Sexo	0.5677	0.30323	-1.8666	p < 0.1
Edad	1.0106	0.010162	1.0451	NS
Log. espesor	3.6273	0.6279	2.0521	p < 0.05
Ulceración	0.6529	0.34306	-1.2426	NS
Nivel de Clark	1.0602	0.23969	0.24395	NS
Estadio	2.1344	0.17051	4.4468	p < 0.001

TABLA XLI
ANALISIS MULTIVARIADO SEGUN MODELO DE COX

Variable	RR	ES	t	Significación
Sexo	0.570	0.30759	-1.7988	p < 0.1
Edad	1.0070	0.010039	0.6973	NS
Log. espesor	3.8224	0.49429	2.7128	p < 0.01
Satélites	0.4391	0.41957	-1.9612	p < 0.05
Invasión vasos	0.7381	0.33274	-0.93706	NS
Estadio	2.1081	0.18095	4.1216	p < 0.001

DISCUSSION

5. DISCUSION

5.1. INCIDENCIA

En los últimos años se ha constatado un aumento en la incidencia del melanoma maligno cutáneo en diferentes regiones del mundo (30,31,32,33,34,35,36,37,38,39). Este incremento varía de unos países a otros, por lo que se ha considerado que pueda estar influenciado por factores raciales y geográficos (60, 61, 74, 75, 78, 94, 95).

La luz solar parece jugar un papel importante en la génesis del melanoma (33, 46, 47, 49). Así, el aumento en la incidencia de este tumor podría estar relacionado con los cambios que se han producido en los hábitos sociales de la población a lo largo de las últimas décadas (86, 88, 89, 90). Ha aumentado la práctica de actividades recreativas en el exterior y se ha apreciado un cambio de la moda en el vestir. El uso de prendas más finas y cortas, ha dado lugar a una mayor exposición solar de piernas y tronco que, en otras épocas, eran zonas cubiertas. Por otro lado, el uso de sustancias clorofluorcarbonadas ha disminuído la capa de ozono, con el consiguiente aumento de radiación UVB en la superficie terrestre (52, 53, 56).

Existen muchos datos que indican que las radiaciones UVB son inductoras del melanoma. La intensidad de radiación UVB se relaciona con la latitud y altitud, y la incidencia de melanoma aumenta logarítmicamente cuanto más nos acercamos al ecuador y cuanto mayor sea la altura del punto geográfico (75, 77, 78).

La carencia de datos epidemiológicos acerca del melanoma en la comunidad autónoma gallega nos ha llevado a plantear este estudio retrospectivo en el que hemos incluído los casos diagnósticados en todos los centros hospitalarios e instituciones privadas existentes en el área sanitaria de La Coruña. De esta forma hemos podido calcular la incidencia de esta enfermedad en un período de 16 años y determinado los rasgos clínicos de los pacientes y características histopatológicas de la tumoración, a fin de compararla con diferentes series publicadas en otras regiones.

La Coruña esta situada a 8° 25' de longitud Oeste y a 43° 21' de latitud Norte. En los últimos 50 años, esta localidad tuvo un promedio anual de 2.010 horas de sol*. La incidencia media de melanoma maligno cutáneo que hemos constatado durante el período 1974-89 fué de 3,14/100.000 habitantes-año y en el último trienio, 1986-89, fué de 6,57/100.000 habitantes-año (4,7 en mujeres y 1,87 en hombres). Dichas cifras son bajas con respecto a otros países de nuestro entorno (36,325,326,327,328) y aún más que en Estados Unidos (40) y Australia (329). En Escocia (330), en el año 1987, la tasa fué de 5,2/

* Datos facilitados por el Instituto Meteorológico de La Coruña

100.000 en hombres y 9/100.000 en mujeres y en West-Glamorgan (Gales), durante el período 1986-88, fué de 7/100.000 habitantes en varones y 13,7/100.000 habitantes en mujeres (325).

En el supuesto de que la aparición del melanoma solo dependiese de la irradiación solar, la incidencia en La Coruña debería ser más elevada, ya que se encuentra más próxima al ecuador, pero, como se ha visto en otras zonas de Europa, esas diferencias podrían deberse a factores raciales (75). Por otra parte, como ya apuntaron Gordon y cols. (331) podría existir un defecto en la recogida de casos, al no ser remitidos para estudio anatomopatológico todas las piezas resecaadas. Estos autores, calcularon en Irlanda del Norte, durante el período 1974-78, una incidencia de 3,12/100.000 habitantes-año, cifra que se aproxima a la nuestra (332).

Con respecto a nuestro país, los datos publicados sobre melanoma se basan en estudios de población que acude a centros hospitalarios (43, 333, 334, 335). Por este motivo se puede subestimar la frecuencia real de este tumor en la población, tal como señalaron Karagas y cols (336) y Koh y cols. (337). Son de destacar los resultados de Rubio y cols. (338) que, en un período de 10 años, determinaron la incidencia en el área sanitaria de León y cuyas cifras, de 1,9 a 4,4/100.000, están en concordancia con las nuestras.

Un hallazgo que nos parece interesante resaltar, es que la incidencia del melanoma ha ido aumentando a lo largo de los años que analizamos en el estudio. Si comparamos las cifras de los años 1974-81 (1,54/100.000 habitantes-año) con las de 1982-89 (4,74/100.000 habitantes-año), observamos que los casos se triplicaron. Debido a las condiciones de infraestructura sanitaria en el período inicial de la casuística, es posible que algunos pacientes o las piezas de resección, fuesen enviadas a otros centros fuera de esta área sanitaria o incluso que no fuesen diagnosticados, causando un posible sesgo en nuestra valoración. No obstante, también Castel y cols. (333) y Rubio y cols. (338) comprobaron un hecho similar, lo que hace suponer que el aumento en la incidencia de melanoma en nuestro país no solo se debe a un mejor diagnóstico, sino también a un incremento real.

5.2. EDAD

La media de edad de los pacientes incluidos en el presente estudio fué de $57,5 \pm 17$ años. Esta cifra es ligeramente más elevada que la mayoría de las series publicadas (43,328,334,335,339,340) cuya media oscila en torno a los 50 años. Sin embargo, Roberts y cols. (325) en West Glamorgan, estimaron 57 años, Takematsu y cols. (341) en Japón, 60 años, y Rubio Ruiz y cols. (338) 61,7 años.

La diferencia de edad en nuestro análisis se debe probablemente, a un retraso en el diagnóstico, o a la alta proporción de melanomas léntigo maligno y lentiginoso acrales que predominan en pacientes de edad más avanzada, ya que estos tipos, representaban en nuestro estudio el 33,8 % de los melanomas.

No hemos detectado ningún caso de melanoma maligno cutáneo en niños menores a 14 años. La afectación a esas edades suele concurrir junto con un nevus melanocítico congénico, un síndrome del nevus displásico familiar, un xeroderma pigmentoso o en niños a tratamiento inmunosupresor, aunque también pueden surgir sin una lesión preexistente y sin factores de riesgo. Partoft y cols. (342) calcularon que cada 3-4 años en Dinamarca aparece un nuevo caso de melanoma maligno cutáneo prepuberal y Bader y cols. (343) estimaron que la incidencia anual en Estados Unidos es de 0,8 casos por millón en la primera década de la vida y de 6,3 casos por millón en la segunda década. No obstante, debemos de destacar que nuestro caso más joven presentaba un nevus intradérmico contiguo al melanoma y según la historia clínica era congénito.

5.3. SEXO

En nuestra casuística el número de mujeres afectas de melanoma maligno cutáneo dobla al de los hombres. Además, cada año aumenta la incidencia en el sexo femenino, lo que no se observa en países como Australia o Estados Unidos (39), con una tasa alta de melanoma. En estos últimos países, la afectación de ambos sexos es similar, y en años recientes se ha apreciado un mayor incremento de la incidencia en los varones (33,344,345,346).

En Escocia también se observó una mayor proporción de melanomas en mujeres (330,347) con una relación 2:1, y en Irlanda del Norte es de 3:1 (332). En otras regiones europeas aunque se aprecia ese predominio de afectación en mujeres, no es tan relevante. En Italia (328,348) la relación fue de 1,87, en Dinamarca (35) de 1,4 y en Suecia (327) de 1,25. Con respecto a España, en Valencia (334) fue de 1,4 y en León (338), en 1980-84 fue de 1,6 y en 1985-89 de 4,5.

Se ha postulado que la mayor afectación en la mujer estaría relacionado con factores endocrinos que se pondrían de manifiesto solo en áreas donde la incidencia del tumor es relativamente baja y la exposición solar no es tan intensa (332,349,350,351). No existe ninguna prueba para confirmar o desmentir tal hipótesis y también es contradictorio el papel que puede jugar el embarazo o la ingesta de hormonas esteroideas sexuales en el incremento del riesgo a sufrir este tumor (352, 353, 354, 355, 356, 357).

5.4. LOCALIZACION ANATOMICA

La localización en extremidades y en cabeza-cuello constituían las más frecuentes en nuestra serie, siguiéndole tronco y, por último, pies y manos. Esto contrasta con los datos de la Unidad de Melanoma de Sydney y de la Universidad de Alabama en Birmingham (39), que registraron mayor número de lesiones en tronco y baja proporción de lesiones distribuidas en cabeza-cuello. Sin embargo, en la serie de Conde y cols. (43), en nuestro país, existía también un predominio de la localización en cabeza-cuello y extremidades inferiores. No ocurre lo mismo en el trabajo de Castel y cols. (335) ya que sus casos presentaron mayor número de lesiones distribuidas en el tronco.

Nos parece interesante resaltar las diferencias en la distribución del tumor en relación con el sexo. Así, en los varones las localizaciones más frecuentes eran cabeza-cuello y tronco. Esto no concuerda con la mayoría de los estudios (31, 42, 79, 86, 88, 335, 345, 348, 358) donde la localización más frecuente es tronco y también es la región corporal que ha experimentado un mayor incremento en los últimos años, en ambos sexos (35, 39, 359, 360, 361). Sin embargo, las series de Popescu y cols. (346), Heenan & Holman (340), y Gordon y cols. (332) coinciden con nuestra localización en el varón.

En las mujeres predominaban las lesiones distribuidas en extremidades y cabeza-cuello. La mayoría de los estudios señalan una mayor incidencia en las piernas (42, 88, 335, 339, 340, 345, 346, 348, 358, 362, 363, 364, 365) lo que se corresponde con nuestros datos. Al igual que Gordon y cols. (332) y Heenan & Holman (340) la segunda localización más frecuente en la mujer era cabeza-cuello. Sin embargo, en la mayoría de series mundiales es tronco y/o extremidades superiores (42, 335, 339, 345, 346, 348, 364).

5.5. TIPO HISTOLOGICO

El tipo histológico más frecuente en nuestro estudio es el melanoma de extensión superficial, y le siguen el melanoma léntigo maligno, melanoma nodular y melanoma lentiginoso acral. En la mayoría de las casuísticas de pacientes blancos, el tipo más común es el melanoma de extensión superficial seguido por el melanoma nodular y por último, el melanoma léntigo maligno y melanoma lentiginoso acral (37, 42, 326, 328, 335, 339, 346, 348, 362, 366, 367, 368, 369, 370, 371).

Llama la atención el alto porcentaje de pacientes con melanoma léntigo maligno que representan el 23,2 % del total de melanomas. En la serie de Conde y cols. (43) obtuvieron un 22,22 %, Gordon y cols. (332), en Irlanda del Norte, publicaron un 20 %, Eldh y cols. (320), en Suecia, detectaron un 24 %. En otras regiones existe una aproximación a esas cifras (372, 373) aunque sin llegar a ser tan altas. Tal vez, esa variación de resultados se deba a un factor racial que también se observa en otros tipos de melanoma, pero es posible que existan diferencias en la interpretación de la clasificación del melanoma

cutáneo entre los patólogos. Así, Larsen y Grude (374) publicaron un 13 % de melanomas léntigo maligno, y después de ser valorados por los patólogos de Queensland, se redujeron a un 5,5 % (375). Nosotros hemos aplicado como criterios, para diagnosticar estas lesiones, la existencia de atrofia epidérmica y elastosis solar.

Debemos resaltar, que hemos detectado un mayor número de melanomas de extensión superficial en el último período del análisis. Este tipo histológico representaba el 21,6 % en los años 1974-81 y se incrementó a 45,3 % en 1982-89. Este mismo hecho se ha comprobado en otros países (31, 42, 87, 346, 348, 376, 377).

La proporción de melanomas lentiginoso acrales era también comparable a la de Conde y cols. (43) y Gordon y cols. (332).

5.6. ESPESOR DEL TUMOR (INDICE DE BRESLOW) Y NIVEL DE CLARK

Hemos observado que el 33,8 % de los melanomas de este estudio medían igual o más de 3 mm de grosor, con un espesor medio de 3,13 mm. Esta cifra es similar a la que obtuvieron en la Universidad de Alabama antes de los años 60, y se aleja mucho a la registrada en años recientes tanto en este centro como en la Unidad de Melanoma de Sydney, donde el espesor medio oscila en torno a 1 mm (378). Esto indica que en nuestro entorno el diagnóstico se realiza más tardíamente.

También hemos apreciado que, en el período 1982-89, aunque descendió el número de melanomas de gran espesor, con respecto a los de 1974-81, las cifras siguen siendo muy elevadas (el 33 % de los melanomas diagnosticados en 1982-89 medían igual o más de 3,00 mm de espesor, con un promedio de $2,8 \pm 2,7$ mm). Castel y cols. (335), en Barcelona, calcularon un espesor medio de 2,54 mm, superior al obtenido en los centros anteriormente mencionados, pero observaron una tendencia al diagnóstico de lesiones menos profundas.

Asimismo, hemos encontrado una gran disparidad en el grosor de los melanomas entre ambos sexos. El espesor medio en hombres fue de 4,4 mm, mientras que en mujeres fue de 2,5 mm. En países con una incidencia de melanoma elevada, no se aprecia esa diferencia o es en menor grado, si bien, Heenan y Holman en Oxford (340), determinaron unos valores muy similares a los nuestros (4,05 mm en varones y 2,42 mm en mujeres).

Creemos que la elevada incidencia de melanomas de gran espesor se debe a un retraso en el diagnóstico, lo que puede estar determinado por las características geográficas de la zona, por alejamiento de algunas zonas rurales a un centro de atención médica o falta de información del propio paciente. Debemos de tener en cuenta que el 72 % de pacientes con melanomas de gran espesor tenían más de 60 años, edad en la que frecuentemente

aparecen lesiones pigmentadas de naturaleza benigna. A estas edades los pacientes suelen sufrir un melanoma léntigo maligno, con un largo período de evolución sin sintomatología y por tanto, suponer que no revisten gravedad. Por otra parte, es el hombre el que tarda más en acudir al médico y el que se diagnostica en fases más tardías. En tercer lugar, puede existir por parte del médico la practica de «esperar y ver», aunque según Rampen y cols. (379) esta estrategia no influye en el microestadiaje.

Con respecto al tipo histológico, los tumores que presentaban un espesor medio más bajo eran los melanomas de extensión superficial, mientras que los grosor más elevado eran los nodulares, datos que concuerdan con los de otros autores (318,335).

En los varones, el nivel de Clark solía ser IV (45 %), y en las mujeres había una mayor proporción de nivel III (37,5 %). Como en el anterior apartado, las personas de edades superiores a los 60 años eran las que tenían niveles de Clark más altos, dato también observado por otros autores (346,380).

5.7. ULCERACION Y TASA MITOTICA

En la presente serie el 38,6 % de los melanomas primarios invasores estaban ulcerados, representando el 55,7 % de los tumores en el varón y el 30,9 % de la mujer. Estas cifras se aproximan mucho a las Eldh y cols. (320) y, Balch y cols. (381) que observaron este dato en el 34 % y 42 % respectivamente de sus casuísticas. La proporción de melanomas ulcerados fue menor en estudio de McGovern y cols. (382) y mayor en el de Mascaró y cols. (383).

La ulceración se correlacionaba con el espesor del tumor ya que el 71,2 % de los melanomas ulcerados medían igual o más de 3 mm de profundidad, con un promedio de 5,4 mm. Este hallazgo también lo comprobaron otros autores (381,382,383). El hecho de que en el varón se observe mayor número de tumores ulcerados está relacionado con un mayor grosor tumoral y cuando se agrupa a hombres y mujeres con igual espesor tumoral esa diferencia desaparece como ya han demostrado McGovern y cols. (382).

En nuestro estudio predomina la ulceración en pacientes de más de 60 años, dato que igualmente se asocia con el espesor del tumor, lo que concuerda con los hallazgos de Balch y cols. (381) y McGovern y cols. (382).

Los tipos que con mayor frecuencia presentaban ulceración eran los melanomas lentiginoso acrales y los nodulares, que representaban el 62,9% y el 61,2 % respectivamente de esas variedades y, de igual modo, se correlacionaban con el espesor.

Al igual que otros autores (383) hemos encontrado relación entre la ulceración y el número de mitosis por mm², ya que el 47% de los melanomas ulcerados presentaban más de 10 mitosis por mm². Mascaró y cols. (383) creen que la ulceración resulta de la destrucción de la epidermis por proliferación de células neoplásicas o modificación de su aporte sanguíneo debido a la actividad expansora del tumor. Ese incremento en la vascularización en los melanomas de gran espesor lo comprobaron Srivastava y cols.(384,385) mediante Doppler.

En el período 1982-89 hemos objetivado una disminución en el número de melanomas ulcerados. El porcentaje pasa del 59,1 % en el primer período, al 31,3 % en el segundo. Este dato también ha sido constatado en otros países y confirma que en los últimos años ha aumentado la sensibilización de la población frente al cancer cutáneo, lo que lleva a un diagnóstico más precoz (39,333,369).

Al igual que McGovern y cols. (386) y Eldh y cols. (320) hemos observado que la tasa mitótica se correlacionaba con el espesor tumoral.

5.8. INVASION DE VASOS Y SATELITES MICROSCOPICAS

La mayoría de los melanomas que presentaban invasión de vasos tenían un espesor tumoral elevado. El 72,2 % de los tumores medían igual o más de 3 mm de grosor, con un promedio de 6,05 ± 2,5 mm. Por tanto, la invasión vascular parece estar íntimamente relacionada con la fase de crecimiento del tumor. Esto ha sido demostrado por Fallowfield y Cook (387) que la detectaron en 28 de 37 melanomas en crecimiento vertical y sólo en uno en crecimiento horizontal pero que tenía importantes cambios regresivos.

Asimismo, hemos visto que la existencia de satélites microscópicas se correlacionaba con el grosor del melanoma, ya que el 80,9 % de las lesiones con satélites medían igual o más de 3 mm de espesor. Day y cols. (319) opinan que las microsateletosis, al igual que la ulceración y las mitosis, son expresión de la actividad tumoral.

5.10. INFILTRADO INFLAMATORIO, FENOMENOS DE REGRESION TUMORAL, DEGENERACION DEL COLAGENO Y PRESENCIA DE PIGMENTO MELANICO.

No existe un criterio uniforme para determinar la respuesta inflamatoria ni su localización, por lo tanto los datos reflejados en la literatura son muy dispares. Van der Esch y cols. (388) midieron la densidad de la reacción inflamatoria alrededor del tumor y debajo de la epidermis adyacente al melanoma y no encontraron que tuviese valor pronóstico. Sin embargo, Day y cols. (389) observaron que la respuesta inflamatoria tenía valor pronóstico si se estimaba en la porción más invasiva del melanoma. Estos autores (390)

determinaron que era el mejor factor pronóstico para melanomas de un espesor > 3,65 mm y publicaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 16 % cuando el infiltrado linfocítico era escaso o nulo, mientras que era del 59 % si el infiltrado era moderado o intenso. Este hecho no ha podido ser confirmado por otros estudios (292, 320, 388, 391).

Nosotros hemos determinado el infiltrado tanto en los bordes como en la zona más invasiva, y el grado de infiltrado inflamatorio no guardaba relación con el espesor tumoral. No obstante, sí valorábamos únicamente el infiltrado linfocítico existía una relación inversa entre estas dos variables con una tendencia a la significación. Al excluir a los varones, los datos mostraban una asociación y significación que se explica por la mayor proporción de melanomas de gran espesor que presentaba este sexo. Esa correlación opuesta del infiltrado con el espesor tumoral fué demostrada por otros autores (318, 392, 393).

El tipo de infiltrado inflamatorio variaba en relación con el espesor del melanoma, pero no encontramos que tuviese valor pronóstico como variable independiente. El infiltrado linfocítico predominaba en tumores de poco espesor y el de células plasmáticas en aquellos de mayor grosor. Hansen y cols. (392) y McGovern y cols. (393) ya habían apreciado una correlación inversa entre el infiltrado linfocítico y el espesor tumoral. Por otra parte, fueron Weissmann y cols. (394) los primeros que observaron relación entre el infiltrado de células plasmáticas y la incidencia de metástasis en ganglios linfáticos periféricos. Posteriormente, Mascaró y cols. (395) también encontraron asociación positiva entre el espesor tumoral y la presencia de células plasmáticas.

No hemos encontrado una correlación significativa entre la regresión tumoral y la mortalidad. Las publicaciones de otros autores son muy contradictorias a este respecto. Algunos opinan que los fenómenos regresivos en un estadio patológico I y en melanomas de poco espesor, no incrementa el riesgo de recurrencias locales o distantes (396,397,398,399,400) ni disminuye la probabilidad de supervivencia a los 5 años (401). Otros, basandose en estudios de pacientes en varios estadios de la enfermedad llegan a la conclusión que tiene un mal pronóstico (402,403,404). Así, Shaw y cols. (405) apreciaron signos de regresión en el 100% de los melanomas de estadio II, por lo que formulan que sea la extensión del melanoma a los ganglios linfáticos lo que desencadene una reacción inmune contra el tumor primario.

Al igual que otros autores, hemos observado fenómenos regresivos en un mayor número de pacientes varones (396,406) y en melanomas localizados en el tronco (397).

La degeneración basófila del colágeno estaba relacionada con la edad de los pacientes, la localización y el tipo histológico. El 100 % de los melanomas léntigo maligno tenían degeneración del colágeno, ya que era uno de los criterios de inclusión (375).

No detectamos ninguna correlación entre la presencia pigmento melánico y el resto de las variables de nuestro estudio. La pigmentación es un reflejo de la diferenciación celular y por lo tanto, los melanomas amelanóticos al ser poco diferenciados tendrían un peor pronóstico (407,408,409). Sin embargo, este hecho no ha podido ser demostrado por otros autores (16, 292, 318, 391).

5.11. NEVUS PREEXISTENTES

Hemos detectado un nevus contiguo al melanoma en solo el 3,8 % de los casos. Otros autores publican cifras comprendidas entre un 4 % a un 72 % (20, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169). Es preciso destacar que en algunos casos pueden haberse sobreestimado la frecuencia de esta asociación, por la dificultad que existe para distinguir entre melanoma «in situ» y displasia melanocítica atípica o confundirse las células pequeñas de melanoma localizadas profundamente, con residuos de un nevus benigno.

La baja incidencia de nevus preexistentes en la presente casuística se puede deber a la elevada tasa de melanomas léntigo maligno que hemos encontrado. Por otra parte, también hemos observado un porcentaje elevado de tumores con espesor superior a 3 mm y, por lo tanto, el crecimiento del melanoma podría haber destruido la lesión precursora. Así mismo, cabe la posibilidad de que la proporción de nevus preexistentes fuese mayor a la referida, si se hubiese incrementado el número de secciones histológicas del tumor y piel adyacente.

5.12. HISTORIA FAMILIAR DE MELANOMA

Solo 5 casos, es decir el 2 % de nuestros pacientes tenía una historia familiar de melanoma. Este porcentaje es más bajo que el manifestado por otros autores cuyas cifras oscilan entre un 6 - 12 % (410,411). La historia familiar de melanoma, generalmente va ligada al síndrome del nevus displásico, que identifica a aquellos individuos con más riesgo a desarrollar melanoma (234,235,237,247). Hemos podido explorar a 3 de estos pacientes y no detectamos que presentasen este síndrome.

La baja tasa encontrada en este estudio puede deberse a que en nuestro medio la incidencia de nevus displásico sea menor a la observada en U.S.A. donde se estima que lo padecen el 2-17 % de la población (113, 235, 250, 251, 255).

5. 13. TRATAMIENTO

El tratamiento de los 254 casos analizados no fue establecido de forma homogénea dado que los pacientes fueron estudiados en 6 diferentes centros sanitarios, con distintos criterios terapéuticos.

Es de destacar que en un primer momento, 18 pacientes fueron tratados de forma incompleta mediante electrocoagulación o curetaje, sin estudio anatomopatológico. Cuando posteriormente se pudo establecer el diagnóstico correcto, 9 tenían recurrencias, 7 metástasis ganglionares, y 2 metástasis a distancia. Rampen y cols. (379), observaron este hecho en 38 de sus 300 pacientes, de los cuales 25 tenían, en el momento del diagnóstico, recurrencias o enfermedad metastásica. Por lo tanto, la falta de estudio anatomopatológico retrasa el diagnóstico, con el consiguiente deterioro del pronóstico.

5.14. SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONOSTICOS

La probabilidad de supervivencia global a los 5 años después del diagnóstico era del 62 % para ambos sexos. Esa cifra es inferior a la de Popescu y cols. (346) y de Boss y cols. (364) y superior a la determinada por Gordon y cols. (412), autores que han realizado análisis de supervivencia en un número de enfermos similar al nuestro.

La estratificación por estadios clinicopatológicos revelaba que los pacientes con estadio I tenían una probabilidad de supervivencia del 75 % a los 5 años después del diagnóstico, que es comparable a la dada por una mayoría de autores (39, 42, 326, 327, 328, 339, 348, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371), cuyas cifras oscilan entre el 58 % y el 85 %, con un promedio del 79 %. Los pacientes con estadio II tenían una supervivencia del 19 % que también se encuadra entre el 42 % y el 14 % reflejado por los mismos autores.

Hemos encontrado una diferencia marcada respecto a la supervivencia entre hombres y mujeres, siendo estas últimas las que tienen una probabilidad de supervivencia mayor, como también ocurre en la mayoría de las series (377, 406, 413, 414, 415, 416, 417).

A los cinco años vivía el 73 % de las mujeres y el 35 % de los hombres. Debemos destacar que el 56,4 % de los varones tenían melanomas de un espesor igual o superior a los 3 mm y el 55,7 % estaban ulcerados, lo que puede explicar ese peor pronóstico.

Se ha señalado que la mejor supervivencia en las mujeres sería debido a la mayor frecuencia de la localización en extremidades inferiores (418, 419), a la existencia de lesiones de poco espesor y menos ulceradas (416), y al papel que puedan jugar ciertos factores endocrinos y hormonales (419). Se sabe que algunos melanomas son receptor-estrogénico positivos, y que son más comunes en el sexo femenino, por lo que se ha sugerido que tendrían una conducta menos agresiva (420, 421).

El número de pacientes menores de 40 años era pequeño y además no lo hemos podido seguir durante 5 años, por tanto, puede no ser representativo. Con respecto al grupo de 40-60 años, tenían una supervivencia más alta que aquellos mayores a 60 años. Este dato concuerda con otras publicaciones (318, 416, 417, 422), y se supone que guarda relación con un mayor espesor de los melanomas en edades avanzadas. Asimismo, Olsen (423) y Shaw (416) demostraron que la supervivencia de la mujer declina después de la menopausia.

No evidenciamos que la localización anatómica del melanoma fuese una variable significativa en el análisis de supervivencia. Algunos autores publicaron que tenían mejor pronóstico las lesiones localizadas en las extremidades que aquellas localizadas en cabeza y cuello (42,346,362), tronco (362), pie y mano (309,424).

La supervivencia era muy similar en todos los tipos histológicos, excepto en los pacientes con melanoma lentiginoso acral que tenían una probabilidad de supervivencia del 21 % a los 52 meses después del diagnóstico. Aunque inicialmente se pensó que el patrón de crecimiento influía en el pronóstico (20,24,289), posteriormente otros autores no pudieron demostrar una diferencia significativa al agrupar las lesiones por su espesor (292,327,388,425). Recientemente, otro estudio (426) ha confirmado la hipótesis de McGovern y cols.(427) que sostenían que el melanoma léntigo maligno tenía un mejor pronóstico independientemente del espesor. También se ha demostrado que el melanoma lentiginoso acral tiene una probabilidad de supervivencia menor a pesar de tener en cuenta el grosor (426).

En la mayoría de las series el espesor tumoral es el mejor determinante de la supervivencia (25,42,318,364,371,428), declinando ésta conforme aumenta el espesor. Balch y cols. (318) comprobaron que la supervivencia desciende vertiginosamente en pacientes con melanomas superiores a 4 mm de espesor. Esta cifra no representa un «punto de ruptura natural», a juicio de Day y cols. (429), sino un subgrupo estadístico que puede variar de unos centros a otros dependiendo del número de pacientes, duración del seguimiento y de otros factores como pueden ser la ulceración, localización anatómica y sexo.

En la casuística aportada en este estudio, la supervivencia a los cinco años de pacientes con lesiones de espesor inferior a 1,50 mm era superior a la de otras series (333,334,346,388) pero tenemos que señalar que sólo el 30% de los pacientes de este grupo se ha seguido durante 5 años, por lo cual la muestra es poco representativa. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con melanomas de espesor 1,50-3 mm era del 60 % comparable a la reflejada por Popescu y cols. (346). La de pacientes con melanomas de espesor superior a 3 mm, era del 44 %. Esta cifra es similar a la de Eldh y cols. (320) y más alta a la calculada por Popescu y cols. (346). Es difícil hacer una comparación de la supervivencia con la de otros autores, ya que en su mayoría son estudios

multicéntricos con un número elevado de pacientes, donde valoran el espesor en categorías diferentes a las nuestras. Nosotros sólo hemos empleado tres categorías ya que el número de casos en esta casuística es más reducido.

El espesor tumoral, tanto de forma aislada como en el análisis multivariado, era el factor pronóstico más importante en la evaluación de la regresión múltiple por el método de Cox, con valores de riesgo relativo que oscilan entre 3 y 7. Este hecho ya lo han demostrado otros autores (318,320,388,389,409,413,430), pero debemos señalar que en nuestro estudio esta variable fue numérica y transformada a logaritmo decimal como lo ha realizado Karakosis y cols. (431), mientras que la mayoría la analizaron como variable cualitativa.

Asimismo, la supervivencia se correlacionaba inversamente con el nivel de Clark. Los pacientes con tumores de un nivel III de Clark tenían una supervivencia del 86 % similar a la de otras series. Los de niveles IV y V tenían una probabilidad del 47,7% y del 42 % respectivamente, comparable a la de Das Gupta (432). El nivel de invasión era un factor pronóstico importante de forma aislada, sin embargo dejaba de tener valor en el estudio multivariado cuando se analizaba conjuntamente con el espesor como comprobaron otros autores (382,409,426).

La existencia de ulceración determinaba un descenso en la probabilidad de supervivencia, sin embargo no era un factor pronóstico como variable independiente. La probabilidad de supervivencia a los 5 años de los tumores ulcerados era del 45,5 % , mientras que la de los no-ulcerados era del 79 %. Para algunos autores (16, 320, 381, 388, 409, 414, 415, 430, 433, 434) es el factor pronóstico más importante e indicaría una conducta más agresiva del melanoma que invadiría la epidermis en vez de elevarla, y en cambio en otros estudios no tiene significación alguna (328,371). Day y cols. (319) comprobaron que la amplitud de la ulceración era importante y sólo tenían peor pronóstico aquellos tumores cuya úlcera medía más de 3 mm. En cambio Balch y cols. (381) detectaron una disminución de la supervivencia cuando la ulceración era igual o superior a 6 mm de amplitud. Nosotros no hemos tenido en cuenta este factor en la valoración de la supervivencia y factores pronósticos.

Los pacientes con melanomas con una tasa mitótica alta tenían una menor probabilidad de supervivencia. Sin embargo, la tasa mitótica no era factor pronóstico independiente. Alguno autores encontraron que tenía valor pronóstico sólo en melanomas de gran espesor (388, 435) o en melanomas de estadio I localizados en tronco o extremidad inferior (389, 436).

Existen pocos estudios que analicen si la presencia de satélites microscópicas es un factor que incida en la supervivencia. Destaca el trabajo de Day y cols. (319) que en sujetos con este hallazgo histológico estimaron una supervivencia

del 35% a los 5 años, frente al 89% en pacientes sin satélites. Además, estos autores relacionaron este fenómeno con el desarrollo de metástasis óseas y viscerales (437).

Nuestros datos también demuestran que la presencia de satélites microscópicas determinan un peor pronóstico. Así la probabilidad de supervivencia en pacientes con esta alteración fué del 11 % a los 44 meses, mientras que aquellos que no lo presentaban era del 76 %. Debe destacarse la importancia de esta manifestación histológica puesto que, en nuestro estudio, encontramos que la variable stélites microscópicas representaba un factor pronóstico independiente.

La invasión de vasos es un hallazgo que en muchas ocasiones no se refleja en los informes anatomopatológicos , y por otra parte su valoración es muy subjetiva ya que, en ocasiones, puede ser cuestionable la apreciación del endotelio. Nosotros encontramos que los pacientes con invasión de vasos tenían una supervivencia menor a los 5 años, pero, al igual que Ronan y cols. (391) no hemos podido constatar que esta alteración representase un factor pronóstico independiente en el análisis multivariado.

En resumen, la supervivencia de los pacientes de melanoma estaba influenciada por diversos factores clínicos e histológicos, unos con mayor peso específico que otros. Entre los primeros destaca el espesor tumoral que era el mejor determinante del pronóstico. Por lo tanto, la supervivencia estaba relacionada con la detección precóz o tardía de este tumor.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La incidencia del melanoma maligno cutáneo en el área sanitaria de La Coruña, en los años comprendidos entre 1974 y 1989, fue de 3,14/100.000 habitantes-año.
2. La frecuencia del melanoma ha experimentado un gran incremento, triplicándose en el periodo 1982-89.
3. La proporción de mujeres con melanoma es significativamente más elevada que la de varones, siendo la relación de 2,25 a 1.
4. La edad de mayor incidencia es la comprendida entre los 50 y 60 años.
5. Las localizaciones mas frecuentes de este tumor son las extremidades y cabeza-cuello
6. El tipo histológico más común es el melanoma de extensión superficial. Esta variedad es la que proporcionalmente se ha elevado más en el periodo 1982-89.
7. La mayoría de los melanomas medían más de 3 mm de espesor y con frecuencia estaban ulcerados. Ambos hallazgos eran más comunes en el varón.
8. Solo hemos encontrado nevus melanocíticos asociados al melanoma en el 3,8% de los casos.
9. La supervivencia global fue del 62% a los 5 años. Interpretamos que esta cifra tan baja es debido a la elevada proporción de melanomas de gran espesor. El peor pronóstico en los varones se debería a que este hallazgo es más acentuado en este sexo.
10. Los factores que determinaron un peor pronóstico fueron el sexo masculino, espesor tumoral, estadio clínico patológico y presencia de satélites microscópicas.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. DAVIS N.C., McLEOD G.R.: The History of Melanoma from Hunter to Handley (1787-1907). En: Cutaneous Melanoma. Balch C.M. and Milton G.W. (eds.). Philadelphia: J.B. Lippincott, 1985; 1-9.
2. BODENHAM D.C.: A study of 650 observed malignant melanomas in the southwest region. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1968, 43:218-239.
3. LAENNEC R.T.H.: Sur les melanoses. Bull. Faculté Méd. Paris. 1812;1:2-4.
4. NORRIS W. : Case of fungoid disease. Edinburgh Med. Surg. J. 1820; 16:562-565.
5. NORRIS W.: Eight Cases of Melanosis with Pathological and Therapeutical Remarks on that Disease. Midland Q. J. Med. Sci. 1857;1:229-239.
6. SILVERS D.N. : On the subject of primary cutaneous melanoma: An historical perspective. En: Progress in Surgical Pathology. Vol IV. Fenoglio C.M., Wolff M. (eds.). New York: Masson, 1982: 277.
7. CARSWELL R. : Illustrations of the Elementary Forms of Disease. London: Longman, Orme, Brown, Green and Longman, 1838.
8. PEMBERTON O. : Observations on the History, Pathology and Treatment of Cancerous Diseases. London: J. Crurchill, 1858.
9. HUTCHINSON J. : Melanocytic disease of the great toe, following a whitlow of the nail. Trans. Pathol. Soc. London 1857;8:404-406.
10. HUTCHINSON J.: On tissue dotage. Arch. Surg. 1892; 3:315-318.
11. HUTCHINSON J.: Lentigo melanosis. Arch. Surg. 1894;5:253-255.
12. SNOW H.: Melanotic cancerous disease. Lancet 1892;2:872.
13. HANDLEY W.S. : The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. Lancet 1907;2:927-933.
14. ALLEN A.C. : A reorientation of the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. Cancer 1949;2:28-56.
15. SPITZ S.: Melanomas of childhood. Am. J. Pathol. 1948;24:591-609.
16. ALLEN A.C., SPITZ S. : Malignant melanoma : A clinico-pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 1953; 6:1-45.

17. STOUT A.P. : The relationship of malignant amelanotic melanoma (naevocarcinoma) to extramammary Paget's disease. *Am. J. Cancer* 1938; 33:196-204.
18. LANE N., LATTES R., MALM J.: Clinicopathological correlations in a series of 117 malignant melanomas of the skin of adults. *Cancer* 1958;11:1025-1043.
19. MEHNERT J.H., HEARD J.L. : Staging of malignant melanomas by depth of invasion: A proposed index to prognosis. *Am. J. Surg.* 1965;110:168-175.
20. CLARK W.H.Jr. : A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. En: Montagna W., Hu F. (eds.). *Advances in biology of skin. Vol. 8: The pigmentary system.* New York: Pergamon press, 1966:621-647.
21. CLARK W.H. Jr., BERNARDINO E.A., REED R.J., KOPF A.W. : Acral lentiginous melanomas including melanomas of mucous membranes. En: Clark W.H. Jr., Goldman L.J., Mastrangelo M.J.(eds.). *Human malignant melanoma.* New York: Grune and Stratton, 1979:109-124.
22. LUPRESCU A., PINCUS H., BIRMINGHAM D.J., USNDEK H.E., POSCH J.L. : Lentigo maligna of the fingertip. *Arch. Dermatol.* 1973;107:717-722.
23. REED R. : Acral lentiginous melanoma. En: Reed R. J.(ed.). *New Concepts in Surgical Pathology of the skin.* New York: John Wiley & Sons, 1976:73-96.
24. CLARK W.H. Jr., FROM L., BERNARDINO E.A., MIHMM.C. : The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969; 29: 705-722.
25. BRESLOW A. : Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann. Surg.* 1970;172:902-908.
26. BRESLOW A. : Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann.Surg.* 1975;182:572-575.
27. LEE, J. A. H.: Trends with time of the incidence of malignant melanoma of skin in white populations. En: Elwood J. M. (ed.). *Melanoma and naevi. Pigment cell.* vol 9. Basel: Karger, 1988: 1-7.
28. RIGEL D.S., KOPF A.W., FRIEDMAN R.J.: Malignant melanoma in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 17:1050-1053.
29. ELWOOD J.M., LEE J.A.H.: Recent data on the epidemiology of melanoma. *Semin. Oncol.* 1975;2:149-154.

30. SWERDLOW A.J. Epidemiology of cutaneous malignant melanoma. En : Mackie R.M. (ed.). Clinics in Oncology. Melanoma. Vol 3. London: Saunders, 1984:407-37.
31. SCHREIBER M.M., BOZZO P.D., MOONT.E.: Malignant melanoma in southern Arizona. Arch. Dermatol. 1981;117:6-11.
32. KOPF A.W., KRIPKE M.L., STERN R.S.: Sun and Melanoma. J.Am. Acad. Dermatol., 1984; 11:674-84.
33. LEE J.A.H.: The melanoma epidemic thus far. Mayo Clin. Proc. 1990; 65:1368-1371.
34. MAGNUS K.: Incidence of malignant melanoma of the skin in the five Nordic countries:Significance of solar radiation. Int. J. Cancer 1977;20:477-486.
35. OSTERLIND A., JENSEN O.M.: Trends in incidence of malignant melanoma of the skin in Denmark 1943-1982. Recent Results. Cancer Res. 1986;102:8-17.
36. SEEBACH H.B., TILLE M.M., BAHMER F.: Dan Maligne Melanom der Haut im Krebsregister des Saarlandes 1968-1981. Pathologe 1985; 6:231-241.
37. CLAUS GARBE, WIEBELT H., ORFANOS C.E.: Change of epidermiological characteristics of malignant melanoma during the years 1962-1977 and 1983-1986 in the Federal Republic of Germany. Dermatologica 1989; 178:131-135.
38. LITTLE J.H., HOLT J. DAVIES N.: Changing epidemiology of malignant melanoma in Queensland. Med. J. Aust. 1980;1:66-69.
39. BALCH C.M., SHAW H.M., SOONG S., MILTON G.W.: Changing Trends in the Clinical and Pathologic Features of Melanoma. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide. Philadelphia : Lippincott, 1985:313-319.
40. Cancer Statics, 1989. CA 1989;39:3-39.
41. MCLEOD G.R.: Control of melanoma in high-risk populations. En: Elwood J.M.(ed.). Melanoma and naevi. Pigment cell. Vol 9, Basel: Karger, 1988:133.
42. MCLEOD G.R, DAVIS N.C., GREEN A., : Melanoma in Queensland, Australia: Experience of the Queensland Melanoma Project. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide. Philadelphia : Lippincott, 1985:379-387.
43. CONDE J.M., CONTRERAS F., MORENO A., et al. : Melanoma maligno en España. Estudio clínicopatológico cooperativo de 513 casos. Med. Clin. (Barc) 1987; 88:525-528.

44. MORENO A., SALVATELLAN., CLAVERA M.J., MORAGAS J.M.: Máximo grosor tumoral en el melanoma maligno. *Med. Clin. (Barc)* 1983;81:665-666.
45. RODRIGUEZ MARTIN R., SANCHEZ BALANZA A., LLOPIS GONZALEZ A., CORTINA GREUS P.: Estudio epidemiológico de la mortalidad por melanoma maligno en España (1951-1979). *Actas Dermo-Sif.* 1986;3:89-97.
46. ARMSTRONG B.K.: Epidemiology of malignant melanoma: Intermittent or total accumulated exposure to the sun?. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1988; 14: 835-849.
47. Sunburn and melanoma (editorial) *Lancet* 1987;1: 1184.
48. HOLMAN C.D., ARMSTRONG B.K., HEENAN P.J.: Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sun-light-exposure habits. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 76:403-414.
49. LOGGIE B. W., EDDY J.A.: Solar considerations in the development of cutaneous melanoma. *Semin. Oncol.* 1988;15:494-499.
50. HOUGHTON A., MUNSTER E.W., VIOLA M.V.: Increased incidence of malignant melanoma after peak of sunspot activity. *Lancet* 1978;1:759-760.
51. WIGLE D.T.: Malignant melanoma of skin and sunspot activity (letter). *Lancet* 1978; 2:38.
52. RUSSELL JONES R.: Ozone depletion and cancer risk. *Lancet*, 1987;2:443-446.
53. HENRIKSEN T., DAHLBACK A., LARSEN S.H.H., MOAN J.: Ultraviolet-radiation and skin cancer, effect of an ozone layer depletion. *Photochem. Photobiol.* 1990;51:597-582.
54. URBACH F.: Potencial effects of altered solar ultraviolet radiation on human skin cancer. *Photochem. Photobiol.* 1989;50:507-513.
55. SCOTTO J., COTTON G., URBACH F., BERGER D., FEARS T.: Biologically effective ultraviolet radiation: surface measurements in the United States, 1974 to 1985. *Science* 1988;239:762-764.
56. STAEHELIN J., BLUMTHALER M., AMBACH W., TORHORST J.: Skin cancer and the ozone shield. *Lancet* 1990;1:502.
57. BRÜHL C., CRUTZEN P.: On the disproportionate role of tropospheric ozone as a filter against solar UV-B radiation. *Geophys. Res. Lett.* 1989; 17:703-706.
58. BALCH C.M., KARAKOUSIS C., METTLIN C., et al.: Management of cutaneous melanoma in the United States. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984; 158: 311-318.

59. ARMSTRONG B.X, HOLMAN C.D.J., FORD J.M., WOODINGS T.L.: Trends in melanoma incidence and mortality in Australia. En: Magnus K.(ed.). Trends in cancer incidence: Causes and practical implication. New York: Hemisphere Publishing Corp., 1982; 399-417.
60. CROMBIE I.K.: Racial differences in melanoma incidence. Br. J. Cancer 1979; 40:185-193.
61. HOLMAN C.D.J., ARMSTRONG B.K.: Pigmentary traits, ethnic origin, benign naevi and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. J. Natl. Cancer Inst. 1984;72:257-266.
62. HERTZMAN C., WALTER S.D., FROM L., ALISON A.: Observer perception of skin color in a study of malignant melanoma. Am. J. Epidemiol. 1987; 126:901-911.
63. GELLING A., KOPF A.W., GARFINKELL.: Malignant melanoma: A controlled study of possible associated factors. Arch. Dermatol. 1969; 99:43-48.
64. BEITNER H., RINGBORG U., WENNERSTEN G., LAGERLOF B.: Further evidence for increased light sensitivity in patients with malignant melanoma. Br. J. Dermatol. 1981; 104:289-294.
65. ELWOOD J.M., GALLAGHER R.P., HILL G.B., SPINELLI J.J., PEARSON J.C.G., THRELFALL W.: Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. Brit. Med. J. 1984;288:99-102.
66. BEITNER H., NORELL S.E., RINGBORG U., WENNERSTEN G., MATTSON B.: Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. Brit. J. Dermatol 1990;122:43-51.
67. MACKIE R.M., AITCHISON T.: Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in Scotland. Br. J. Cancer 1982;46:955-960.
68. OSTERLIND A., TUCKER M.A., HOU-JENSEN K., STONE B.J., ENGHOLM G., JENSEN O.M. : The danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. I.Importance of host factors. Int. J. Cancer 1988;42:200-206.
69. BERAL V., EVANS S., SHAW H., MILTON G.: Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. Brit. J. Dermatol. 1983;109:165-172.
70. WEISS J., GARBE C., BERTZ J., et al.: Risikofaktoren für die Entwicklung maligne Melanoma in der Bundesrepublik Deutschland Ergebnisse einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie. Hautarzt 1990;41:309-313.

71. EVANS R.D., KOPF A.W., LEW R.A., et al.: Risks factors for the development of malignant melanoma- I: Review of case-control studies. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1988; 14:393- 408.
72. JUNG E.G., GUNTART K., METZGER R.F.G., BOHNERT E.: Risk factors of the cutaneous melanoma phenotype. *Arch. Dermatol. Res.* 1981; 270:33-36.
73. AZIZI E., WAX Y., LUSKY A.: The recovery from ultraviolet radiation-induced erythema and melanoma risk factors: a case control study. *J.Am. Acad. Dermatol.* 1990;23:30-36.
74. ELWOOD J.M., LEE J.A.H., WALTER S.D., MO T., GREEN A.E.S. : Relationship of melanoma and other skin cancer mortality to latitude and ultraviolet radiation in the United States and Canada. *Int. J. Epidemiol.* 1974;3:325-332.
75. CROMBIE I.K.: Variation of melanoma incidence with latitude in North America and Europe. *Br. J. Cancer*, 1979; 40:774-781.
76. SWERDLOW A.J.: Incidence of malignant melanoma of the skin in England and Wales and its relationship to sunshine. *Br. Med. J.* 1979;2:1324-1327.
77. MAGNUS K.: Incidence of malignant melanoma of the skin in Norway 1955-1970: variations in time and space incidence and solar radiation. *Cancer* 1973; 32:1275-1286.
78. EKLUND G., MALEC E.: Sunlight and incidence of cutaneous malignan melanoma. Effect of latitude and domicile in Sweden. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1978; 12:231-241.
79. TEPPLO L., PAKKANEN M., HAKULINEN T.: Sunlight as a risk factor of malignant melanoma of the skin. *Cancer* 1978; 41:2018-2027.
80. ANAISE D., STEINITZ R., BEN HUR N. : Solar radiation: a possible etiological factor in malignant melanoma in Israel. *Cancer* 1978; 42:299-304.
81. GREEN A., SISKIND V.: Geographical distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Med. J. Aust.* 1983;9:407-410.
82. HOUSHTON A.N., FLANNERY J.T., VIOLA M.V.: Malignant melanoma in Conneticut and Denmark. *Int. J. Cancer* 1980;25:95-104.
83. SWERDLOW A.J., ENGLISH J.S.C., MACKIE R.M., O'DOHERTY C.J., HUNTER J.A., CLARK J., HOLED.J. : Fluorescent lights, ultraviolet lamps, and risk of cutaneous melanoma. *Br. Med. J.* 1988;297:647-650.

84. BLAIR A., HAYES H.M. Jr.: Mortality patters among US veterinarians, 1947-1977: an expanded study. *Int. J. Epidemiol.* 1983;118:887-896.
85. BROWN J., KOPF A.W., RIGEL D.S., FRIEDMAN R.J.: Malignant melanoma in World War II veterans. *Int. J. Dermatol.* 1984; 23:661-663.
86. MAGNUS K.: Incidence Trends in the Nordic countries:Effects of sun exposure. En: Magnus K.,(ed.). *Trends in cancer incidence: Causes and practical implications.* New York: Hemisphere Publishing Corp., 1982:387-392.
87. TEPPPO L.: Incidence trends of melanoma of the skin in Finland by histologic type. En: Magnus K. (ed.). *Trends in cancer incidence: Causes and practical implications.* New York: Hemisphere Publishing Corp., 1982:393-397.
88. CROMBIE I.K.: Distribution of malignant melanoma on the body surface. *Br. J. Cancer* 1981;40:497-499.
89. ELWOOD J.M., GALLAGHER R.P., DAVISON J., HILL G.B.: Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma. The Western Canada Melanoma Study. *Br. J. Cancer* 1985;51: 543-549.
90. OSTERLIND A., TUCKER M.A., STONE B.J., JENSEN O.M.: The danish case control study of cutaneous malignant melanoma. II Importance of UV-light exposure. *Int. J. Cancer* 1988; 42: 319-324.
91. ELWOOD J.M., GALLAGHER R.P., WORTH A.J. : Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma. *J. Natl. Cancer Int.* 1987; 78:37-44.
92. ELWOOD J.M., WHITEHEAD S.M., GALLAGHER R.P.: Epidemiology of human malignant skin tumors with special reference to natural and artificial ultraviolet radiation exposures. En: Claudio Conti et al. (eds.). *Skin Tumors: Experimental and Clinical Aspects.* New York: Raven Press, 1989:55-84.
93. CAREY F.A., HOGAN J.M.: The relationship of sun exposure and solar elastosis to skin cancer in a high risk population. *Ir. J. Med. Sci.* 1990;159:44-47.
94. JIMBOW K., TAKAHASHI H., MIURA S., IKEDA S., KUKITA A.: Biologic behavior and natural course of acral malignant melanoma. Clinical and histologic features and prognosis of palmoplantar, subungual and other acral malignant melanoma. *Am. J. Dermatopathol.* 1984;(suppl 6):43-54.
95. REINTGEN D.S., McCARTY K.S., COX E., SEIGLER H.F.: Malignant melanoma in the American black. *Current Surg.* 1983;(May- June):215-217.
96. BRIGGS J.C. : The role of trauma in the aetiology of malignant melanoma: a review article. *Br. J. Plast. Surg.* 1984;37:514-516.

97. OTU A.A. : Thorn injury preceeding malignant melanoma of foot in Nigeria. *Lancet* 1985;1:220-221.
98. LEE J.A.H., STRICKLAND D.: Malignant melanoma: Social status and outdoor work. *Br. J. Cancer* 1980;41:757-763.
99. COOKE K.R., SKEGG D.C.G., FRASER J.: Socio-economic status, indoor and outdoor work, and malignant melanoma. *Int. J. Cancer* 1984;34:57-62.
100. KIRKPATRICK C.S., LEE J.E., WHITE E.: Melanoma risk by age and socio-economic status. *Int. J. Cancer* 1990;46:1-4.
101. VAGERO D., SWERDLOW A.J., BERAL V.: Occupation and malignant melanoma: a study based on cancer registration data in England and Wales, and in Sweden. *Br. J. Ind. Med.* 1990;47:317-324.
102. GARLAND F.C., WHITE M.R., GARLAN C.F. et al.: Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S. Navy. *Arch. Environ. Health* 1990;45:261-267.
103. GALLAGHER R.P., ELWOOD J.M., THRELFALL W.J., SPINELLI J.J., FINCHAM S., HILL G.B. : Socio-economic status, sunlight exposure and risk of malignant melanoma : The Western Canada Melanoma Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987;79:647-652.
104. ELWOOD J.M., GALLAGHER R.P., HILL G.B., PEARSON J.C.G.: Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure: The Western Canada Melanoma Study. *Int. J. Cancer* 1985; 35:427-433.
105. ELWOOD J.M., GALLAGHER R.P.: Melanoma and sun exposure. Some quantitative estimates. En: Orfanos C.E., Stadler R., Gollnick H.(ed.). *Dermatology in five Continents. Proceedings of th XVII World Congres of Dermatology.* Berlin, May 24-29, 1987. Berlin: Springer Verlag, 1988:247-248.
106. HOLMAND' A.J., ARMSTRONG B.K.: Skin melanoma and seasonal patterns. *Am. J. Epidemiol.* 1981;113:202.
107. SCOTTO J., NANJ-M. : Skin melanoma and seasonal patterns. *Am. J. Epidemiol.* 1980;111:309-314.
108. SCHWARTZ S.M., ARMSTRONG B.K., WEISS N.S. : Seasonal variation in the incidence of cutaneous malignant melanoma: an analysis by body site and histologic type. *Am. J. Epidemiol.* 1987;126:104-111.
109. LARSEN T.E., MOGENSEN B., HOLME I. : Seasonal variations of pigmented naevi. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* 1990;70:115-120.

110. BAIN C., COLDITZ G.A., WILLET W.C. : Self-reports of mole counts and cutaneous malignant melanoma in women: methodological issues and risk of disease. *Am. J. Epidemiol* 1988; 127:703-712.
111. GREEN A., MacLENNAN R., SISKIND V.: Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma. *Int. J. Cancer* 1985; 35: 297-300.
112. SWERDLOW A.J., ENGLISH J.S.C., MACKIE R.M. : Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br. Med. J.* 1986; 292:1555-1559.
113. HOLLY E.A., KELLY J.W., SHPALL S.N., CHIU S.H.: Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 17:459-468.
114. WEINSTOCK M.A., COLDITZ G.A., WILLET W.C., et al. : Moles and site-specific risk of nonfamilial cutaneous malignant melanoma in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989; 81:948-952.
115. MACKIE R. M., FREUDENBERGER T., AITCHISON T.C. : Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989; 2:487-490.
116. ENGLISH D.R., ARMSTRONG B.K.: Identifying people at high risk of cutaneous malignant melanoma: results from a case-control study in Western Australia. *Br. Med. J.* 1988;296:1285-1288.
117. GROB J.J., GOUVERNET J., AYMAR D. et al.: Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66:387-395.
118. REYNOLDS P., AUSTIN D., THOMAS J.: Familial and occupational risk associated with malignant melanoma of the skin. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 116:570.
119. REYNOLDS P., AUSTIN D.F.: Epidemiologic based screening strategies for malignant melanoma of the skin. En: Engstrom P.F., Anderson P.N., Mortenson L.E.(eds.). *Advances in cancer control: epidemiology and reseach.* New York: Alan R. Liss, 1984:245-254.
120. ELDER D.E., GOLDMAN L.I., GOLDMAN S.C., GREENE M.H., CLARK W.H. Jr. : Dysplastic naevus syndrome: A phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;46:1787-1794.
121. CLARK W.H., REIMER R.R., GREEN M., AINSWORTH A.M., MASTRANGELO M.J.: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions: the BK mole syndrome. *Arch. Dermatol.* 1978;114:732-738.

122. GREENE M.H., CLARK W.H., TUCKER M.A., et al.: Acquired precursors of cutaneous malignant melanoma. The familial dysplastic nevus syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:91-97.
123. KRAEMER K.H., TUCKER M., TARONE R., ELDER D.E., CLARK W.H. Jr. : Risk of cutaneous melanoma in dysplastic nevus syndrome types A y B. [Letter] *N. Engl. J. Med.* 1986;315: 615-1616.
124. ROBBINS J.H., KRAEMER K.H., LUTZNER M.A., FESTOFF B.W., COON H.G. : Xeroderma pigmentoso - an inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. *Ann. Intern. Med.* 1974; 80:221-248.
125. ROBBINS J.H., MOSHELL A.N. : DNA repair processes protect human beings from premature solar skin damage; evidence from studies on xeroderma pigmentosum. *J. Invest. Dermatol.* 1979;73:102-107.
126. CLEAVER J.E. : Xeroderma pigmentosum: a human disease in which an initial stage of DNA repair is defective. *Biochemistry* 1969; 63:428-435.
127. LEHMANN A.R., KIRK-BELLS., ARLETT C.F. et al. : Xeroderma pigmentosum cells with normal levels of excision repair have a defect in DNA synthesis after UV-irradiation. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA* 1975;72:219-223.
128. LYNCH H.T., FUSARO R.M., JOHNSON J.A. : Xeroderma Pigmentosum. Complementation Group C and Malignant Melanoma. *Arch. Dermatol.* 1984; 120: 175-179.
129. KRAEMER K.H., LEE M.M., SCOTTO J.: Xeroderma pigmentosum -cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch. Dermatol.* 1987; 123:241-250.
130. KRAEMER K.H., HERLYN M., YUSPA S., et al.: Reduced DNA repair in cultured melanocytes and nevus cells from a patient with Xeroderma Pigmentosum. *Arch. Dermatol.* 1989; 125:263-268.
131. GREENE M.H.: Dysplastic nevus syndrome. *Hosp. Pract.* 1984;19: 91-108.
132. RASOKATH H., STEIGLEDER G.K., BENDICK C., MULLER S., MELLER M. : Malignes Melanom und HIV-Infektion. *Z. Hautkr.* 1989;64:581-587.
133. TINDALL B., FINLAYSON R., MUTIMER K., BILLSON F.A., MUNRO V.F., COOPER D.A.: Malignant melanoma associated with human immunodeficiency virus infection in three homosexual men. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989;4:587-591.

134. MERCKLE T., BRAUN-FALC6 O., FROSCHL M., RUZICKA T., LANDTHALER M. : Malignant melanoma in human immunodeficiency virus type 2 infection. *Arch. Dermatol.* 1991;127:266-267
135. TUCKER M.A., MISFELDT D., COLEMAN C.N., CLARK W.H. Jr., ROSENBERG S.A.: Cutaneous malignant melanoma after Hodgkin disease. *Ann. Int. Med.* 1985; 102:37-41.
136. GREEN M.H., YOUNG T.I., CLARK W.H. Jr. : Malignant melanoma in renal-transplant recipients. *Lancet* 1981;1:1196-1199.
137. PENN I.: Development of cancer in transplantation patients. *Adv. Surg.* 1978;12:155-191.
138. SHEIL A.G., FLAVEL S., DISNEY A.P., MATHEW T.H. : Cancer development in patients progressing to dialysis and renal transplantation. *Transplant. Proc.* 1985;17:1685-1688.
139. MERCKLE T., LANDTHALER M., ECKERT F., et al.: Acral verrucous malignant melanoma in an immunosuppressed patient after kidney transplantation. *J.Am. Acad. Dermatol.* 1991;24:505-506.
140. MEROT Y., MIESCHER P.A., BALSIGER F., MAGNENAT P., FRENK E.: Cutaneous malignant melanoma occurring under cyclosporin A therapy: a report of two cases. *Br. J. Dermatol* 1990;123: 237-239.
141. SHAFFER B.: Pigmented nevi. *Arch. Dermatol.* 1955;72:120-132.
142. PINKUS, H., MEHREGAN, A.H.: A guide to Dermatohistopathology, 2nd ed. New York:Appleton-Century-Crofts, 1976: 436.
143. PACK G.T., DAVIS J.: The pigmented mole. *Postgrad. Med.* 1960;370-382.
144. MARK G.J., MIHM M.C. Jr., LITEPLO M.G., REED R.J., CLARK W.H. Jr. : Congenital melanocytic nevi of the small and garment type. Clinical, histologic, and ultrastructural studies. *Hum. Pathol.* 1973;4:395-418.
145. WHIMSTER I.W.: Recurrent pigment cell naevi and their significance in the problem of endogenous carcinogenesis. *Ann. Ital. Dermatol. Clin. Sper.* 1965;19:168-191.
146. ELDER D.E., GREENE M.H., BONDIE E., CLARK W.H.: Acquired melanocytic nevi and melanoma. The dysplastic nevus syndrome. En: Ackerman A.B.(ed.). *Pathology of Malignant Melanoma.* New York: Masson, 1981:185-216.
147. PERSAD S., MENON L., HABERMAN H.F.: Comparison of the effects of UV-visible irradiation of melanins and melanin-hematoporphyrin complexes from human black and red hair. *Photochem.Photobiol.* 1983; 37: 63-68.

148. KRIPKE M.L.: Speculations on the role of ultraviolet radiation in the development of malignant melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1979;63:541-545.
149. ELDER D.E.: Dysplastic Nevi. *Dermatol. Clin.* 1988;6:257- 269.
150. MIESCHER G., von ALBERTINI A.: Histologie de 100 cas de naevi pigmentaires d'après les méthodes de Masson. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.* 1935;42: 1265-1273.
151. LUND H.Z, STOBBE G.D.: The natural history of the pigmented nevus; factors of age and anatomic location. *Am. J. Pathol.* 1949;25:1117-1149.
152. STEGMAIER O.C.: Natural regression of the pigmented nevus. *J. Invest. Dermatol.* 1959;32:413-420.
153. MASSON P. : My conception of cellular nevi. *Cancer* 1951;4:9-38.
154. MISHIMA T.: Macromolecular changes in pigmentary disorders. *Arch. Dermatol.* 1965; 91:519-557.
155. TRAUB E. F., KIEL H.: The «common mole». Its clinicopathologic relations and the question of malignant degeneration. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1940; 41:214-252.
156. NICHOLLS E.M.: Development and elimination of pigmented moles and the anatomical distribution of primary malignant melanoma. *Cancer* 1973;32:191-195.
157. BENISCH B., PEISON B., KANNERSTEIN M., SPIVACK J.: Malignant melanoma originating from intradermal nevi. *Arch. Dermatol.* 1980; 116:696-698.
158. OKUN M.R., BAUMAN L. : Malignant melanoma arising from an intradermal nevus. *Arch. Dermatol.* 1965; 92: 19-22.
159. OKUN M.R., DIMATIA A., THOMPSON J., PEARSON H.: Malignant melanomas developing from intradermal nevi. *Arch. Dermatol.* 1974; 110:599-601.
160. ACKERMAN L.V.: Malignant melanoma of the skin. Clinical and pathologic analysis of 75 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1948; 18: 602-624.
161. LARSEN T.E.: The classification of primary cutaneous malignant melanoma. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A.* 1978; 86:451-459.
162. HELWIG E.B.: Malignant melanoma of the skin in man. *NCI Monogr.* 1963;10:287-295.

163. COCHRANE A.J.: Histology and prognosis in malignant melanoma. *J. Pathol.* 1969; 97:459-468.
164. RIPPEY J.J., WHITING D. A.: Moles and melanomas. *Lancet* 1969;2:137.
165. McGOVERN V.J.: The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology* 1970; 2: 85-98.
166. LITTLE J.H.: Histology and prognosis in cutaneous malignant melanoma. En: McCarthy W.H.(ed.). *Melanoma and Skin Cancer*. Sydney: V.C.N. Blight, Govt. Printer, 1972:107-120.
167. ACKERMAN A.B. : Histology and prognosis in cutaneous malignant melanoma. En: Kopf A. W., Bart R.S., Rodriguez-Sains R., Ackerman A.B.(eds.). *Malignant Melanoma*. New York: Masson, 1979:25-147.
168. COUPERUS M., RUCKER R.C.: Histopathological diagnosis of malignant melanoma. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1954; 70: 199-216.
169. FRIEDMAN R.J., RIGEL D.S., HEILMAN E.R.: The relation-ship between melanocytic nevi and malignant melanoma. *Dermatol. Clin.* 1988; 6: 249-256.
170. STOLZ W., SCHMOECKEL C., LANDTHALER M., BRAUN-FALCO O. : Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer* 1989; 63:550-555.
171. CLARK W. H. Jr., ELDER D.G., GUERRY D.IV, EPSTEIN M.N., GREENE M.H., van HORN M. : A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum. Pathol.* 1984; 15: 1147-1165.
172. SIGG C., PELLONI F.: Frequency of acquired melanonevocytic nevi and their relationship to skin complexion in 939 schoolchildren. *Dermatologica* 1989; 179:123-128.
173. RAMPEN F.J.H., FLEUREN B.A.M.: Relation between phenotype and banal melanocytic moles. *Br. Med. J.* 1987;294:773.
174. GREEN A., SORAHAN T., POPE D. et al.: Moles in Australian and British schoolchildren . *Lancet* 1988;2:1497.
175. GREEN A., SISKIND V., HANSEN M.E., HANSON L., LEECH P.: Melanocytic nevi in schoolchildren in Queensland. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20:1054-1060.
176. KOPF A.W., LAZAR A.M., BART R.S., DUBIN N., BROMBERG J.: Prevalence of nevocytic nevi on lateral and medial aspects of arms. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1978; 4: 153-158.

177. RAMPEN F.H.J., van der MEEREN H.K.M., BOEZEMAN J.B.M.: Frequency of moles as a key to melanoma incidence?. *J. Am. Dermatol.* 1986; 15: 1200-1203.
178. ENGLISH J.S., SWERDLOW A.J., MACKIE R.M., et al. : Relation between phenotype and banal melanocytic naevi. *Br. Med. J.* 1987; 294; 152-154.
179. ARMSTRONG B.K., de KLERK N., HOLMAN C.: Etiology of common acquired melanocytic nevi, constitutional variables, sun exposure, and diet. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986;77:329-335.
180. GALLAGHER R.P., McLEAND I., YANG P., COLDMAN A., SILVER H.K.B., SPINELLI J.J., BEAGRIE M.: Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. *Arch. Dermatol.* 1990;126:466-471.
181. GALLAGHER R.P., McLEAN D.I., YANG P., COLDMAN A.J., SILVER H.K.B., SPINELLI J.J., BEAGRIE M. : Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. *Arch. Dermatol.* 1990;126:770-776.
182. LARSEN T.E., MOGENSEN S.B., HOLME I.: Clinical and histological intercorrelations in pigmented naevi indicating potential melanoma precursor lesions. *APMIS* 1988;96:147-154.
183. LARSEN T.E., MOGENSEN S.B., HOLME I. : The evaluation of possible melanoma risk groups of patients in a series of pigmented naevi. *Acta Derm. Venereol (Stockh)* 1988;68:134-139.
184. CAWLEY E.P.: Genetics aspects of malignant melanoma. *Arch. Dermatol.* 1952; 65:440-450.
185. MUNRO D.D.: Multiple active junctional naevi with family history of malignant melanoma. *Proc. R. Soc. Med.* 1974; 67:594-595.
186. LYNCH H.T., FRICHOT B.C., LYNCH J.F. : Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J. Med. Genet.* 1978; 15:352-356.
187. GREENE M.H., CLARK W.H. Jr., TUCKER M.A., et al.: Precursor nevi in cutaneous malignant melanoma: A proposed nomenclature. *Lancet* 1980; 2: 1024.
188. FRIEDMAN R.J., RIGEL D.S., KOPF A.W.: Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA* 1985;35:130-151.
189. KRAEMER K.H., GREENE M.H.: Dysplastic nevus syndrome: Familial and sporadic precursors of cutaneous melanoma. *Dermatol. Clin.* 1985;3:225-237.

190. KELLY J.W., CRUTCHER W.A., SAGEBIEL R.W.: Clinical diagnosis of dysplastic melanocytic nevi. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 14: 1044-1052.
191. ROUSH G.C., BARNHILL R.L., DURAY P.H., TITUS L.J., ERNSTOFF M.S., KIKWOOD J.M.: Diagnosis of dysplastic nevus in different populations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986;14:419-425.
192. BARNHILL R.L., HURWITZ S., DURAY P.H., ARONS M.S.: The Dysplastic nevus: Recognition and Management. *Plast. Reconstr. Surg.* 1988;81:280-289.
193. KOPF A.W., FRIEDMAN R.J., RIGEL D.S.: Atypical mole syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;22:117-118.
194. SAGEBIEL R.W., BANDA P.W., SCHNEIDER J.S., CRUTCHER W.A.: Age distribution and histologic patterns of dysplastic nevi. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985;13:975-982.
195. TUCKER M.A., GREENE M.H., CLARK W.H. Jr., KRAEMER K.H., FRASER M.C., ELDER D.E.: Dysplastic nevus on the scalp of prepuberal children from melanoma-prone families. *J. Pediatr.* 1983;103:65-69.
196. REED R.J., CLARK W.H., MIHM M.C.: Premalignant melanocytic dysplasias. En: Ackerman A.B. (ed.). *Pathology of Malignant Melanoma.* New York: Masson, 1981:159-183.
197. BARNHILL R.L., DURAY P.H., ROUSCH G.C., TITUS L., ERNSTOFF M.S., KIRKWOOD J.M. : Correlation of histologic architectural features with nuclear atypia in atypical (dysplastic) melanocytic nevi. *Clin. Res.* 1986; 34:736 A (abstr).
198. BALKAU D., GARTMANN H., WHISCHER W., et al.: Architectural features in melanocytic lesions with cellular atypia. *Dermatologica* 1988;177:129-137.
199. ELDER D.E. : Dysplastic Nevus Syndrome - Biological Significance. *Sem. Oncol.* 1988;15:529-540.
200. BLACK W.C., HUNT W.C. : Histologic correlations with the clinical diagnosis of dysplastic nevus. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; 14:44-52.
201. CLEMENTE C., COCHRAN A.J., ELDER D.E., et al.: Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: Concordance among pathologists convened by the World Health Organisation Melanom Programme. *Hum. Pathol.* 1991;22:313-319.
202. ACKERMAN A.B., MIHARA I.: Dysplasia, dysplastic melanocytes, dysplastic nevi, the dysplastic nevus syndrome and the relation between dysplastic nevi and malignant melanomas. *Hum. Pathol.* 1985; 16: 87-91.

203. ANON : Precursors to malignant melanoma. Consensus Conference, 24-26 October 1983. National Institutes of Health, Bethesda. J. Am. Med. Assoc. 1984; 251: 1864-1866.
204. PIEPKORN M., MEYER L.J., GOLDGARD., et al. : The dysplastic melanocytic nevus: a prevalent lesion that correlates poorly with clinical phenotype. J. Am. Acad. Dermatol. 1989; 20:407-415.
205. MAIZE J., ACKERMAN A.B.: Pigmented Lesions of the Skin. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987:257-269.
206. ACKERMAN A.B.: What naevus is dysplastic, a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma?. A riddle and an answer. Histopathology 1988; 13: 241-256.
207. AHMED I., PIEPKORN M.W., RABKILN M.S., et al.: Histopathologic characteristics of dysplastic nevi. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 22: 727-733.
208. RIVERS J.K., COCKERELL C.J., BRIDE A.M., KOPF A.W. : Quantification of histologic features of dysplastic nevi. Am. J. Dermatopathol. 1990;12:42-50.
209. ROTH M.E., GRANT-KELS J.M., ACKERMAN A.B., et al.: The histopathology of dysplastic nevi. Continued controversy. Am. J. Dermatopathol. 1991;1:38-51.
210. FITZPATRICK T.B., RHODES A.R., SOBER A.J.: Prevention of melanoma by recognition of its precursors. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 115-116.
211. SEYWRIGHT M.M., DOHERTY V.R., MACKIE R.M.: Proposed alternative terminology and subclassification of so called «dysplastic naevi». J. Clin. Pathol. 1986; 39: 189-194.
212. STEIJLEN P.M, BERGMAN W., HERMANS J., SCHEFFERE., van VLOTTEN W.A., RUITER D.J.: The efficacy of histopathological criteria required for diagnosing dysplastic naevi. Histopathology 1988; 12: 289-300.
213. PIEPKORN M.: A hypothesis incorporating dysplastic nevus histopathology into the normal biological development of melanocytic nevi. Arch. Dermatol. 1990; 126: 514-518.
214. RHODES A.R., MELSKI J.W., SOBER A.J., HARRIST T.J., MIHM M.C. Jr., FITZPATRICK T.B.: Increased intra-epidermal melanocyte frequency and size in dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma. A comparative quantitative study of dysplastic melanocytic nevi, superficial spreading melanoma, nevocellular nevi, and solar lentigines. J. Invest. Dermatol. 1983; 80:452-459.
215. RHODES A.R. MIHM M.C. Jr., WEINSTOCK M.A.: Dysplastic melanocytic nevi: A reproducible histologic definition emphasizing cellular morphology. Modern Pathology 1989;2:306-319.

216. RHODES A.R., SEKI Y., FITZPATRICKS T.B., STERN R.: Melanosomal alterations in dysplastic melanocytic nevi: a quantitative ultrastructural investigation. *Cancer* 1988;61:358-369.
217. HOUGHTON A.N., EISENGER M., ALBINO A.P., CAIRNCROSS J.G., OLD L.J.: Surface antigens of melanocytes and melanomas. Markers of melanocytic differentiation and melanoma subsets. *J. Exp. Med.* 1982;156:1755-1766.
218. HERLYN M., CLARK W.H., RODECK U., MANCIANTI M.L., JAMBROSIC J., KOPROWSKI H.: Biology of tumor progression in human melanocytes. *Lab. Invest.* 1987;56:461-474.
219. WICK M.R., SWANSON P.E., ROCAMORA A.: Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors. *J. Cutan. Pathol.* 1988;15:201-207.
220. RUITER D.D., DINGJAN G.M., STEIJLEN P.M., et al.: Monoclonal antibodies selected to discriminate between malignant melanomas and nevocellular nevi. *J. Invest. Dermatol.* 1985; 85: 4-8.
221. IMAM A., MITCHELL M.S., MODLIN R.L., TAYLOR C.R., KEMPF R.A., KAN-MITCHELL J.: Human monoclonal antibodies that distinguish cutaneous malignant melanoma from benign nevi in fixed tissue sections. *J. Invest. Dermatol.* 1986; 86: 145-148.
222. PALAZZO J., DURAY P.: Typical, dysplastic, congenital, and Spitz nevi: A comparative immunohistochemical study. *Hum. Pathol.* 1989;20:341-346.
223. ELDER D.E., RODECK U., THURIN J. et al.: Antigenic profile of tumor progression stages in human melanocytic nevi and melanomas. *Cancer Res.* 1989;49:5091-5096.
224. ARONSON P.J., ITO K., FUKAYA T., HASHIMOTO K., MEHREGAN A.H.: Monoclonal antibody (AFH1) immunoreactive on morphologically abnormal basal melanocytes with dysplastic nevi, nevocellular nevus nests, and melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 1988; 90:452-458.
225. BERGMAN W., RUITER D.J., SCHEFFERE., van VLOTEN W.A.: Melanocytic atypia in dysplastic nevi. Immunohistochemical and cytophotometrical analysis. *Cancer* 1988; 61: 1660-1666.
226. BALABAN G., HERLYN M., GUERRY D.IV, et al. : Cytogenetics of human malignant melanoma and premalignant lesions. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1984; 11: 429-439.

227. BALABAN G., HERLYN M., CLARK W.H. Jr., NOWELL P.C.: Karyotypic evolution in human malignant melanoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1986; 19: 113-122.
228. PARMITER A.H., BALABAN G., CLARK W.H.Jr., NOWELL P.C.: Possible involvement of the chromosome region 10q24-q26 in early stages of melanocytic neoplasia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1988;30: 313- 317.
229. BALE S.J., DRACOPOLI N.C., TUCKER M.A., et al.: Mapping the gene for hereditary cutaneous malignant melanoma-dysplastic nevus to chromosome 1p. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1367-1372.
230. SMITH P.J., GREENE M.H., DEVLIND A., McKEENE E.A., PATERSON M.C.: Abnormal sensitivity to UV-irradiation in cultured skin fibroblasts from patients with hereditary melanoma and the dysplastic nevus syndrome. *Int. J. Cancer* 1982; 30: 39-45.
231. PERERA M.I., UM K.I., GREENE M.H., WATERS H.L., BREDBERG A., KRAEMER K.H.: Hereditary dysplastic nevus syndrome: lymphoid cell hypermutabilidad in association with increased melanoma susceptibility. *Cancer Res.* 1986; 46: 1005-1009.
232. JUNGE.G., BOHNERTE., BOONEN H.: Dysplastic nevus syndrome: ultraviolet hypermutability confirmed in vitro by elevated sister chromatid exchanges. *Dermatologica* 1986; 173: 297-300.
233. SANFORD K., TARONE R.E., PARSHAD R., TUCKER M.A., GREENE M.H.: Hypersensitivity to G2 chromatid radiation damage in familial dysplastic nevus syndrome. *Lancet* 1987; 2: 1111- 1115.
234. GREENE M.H., CLARK W.H. Jr., TUCKER M.A., KRAEMER K.H., ELDER D.E., FRASER M.C.: High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102: 458-465.
235. KRAEMER K.H., GREENE M.H., TARONE R., et al.: Dysplastic naevi and cutaneous melanoma risk. [Letter] *Lancet* 1983; 2: 1076-1077.
236. COOK M.G., ROBERTSON I.: Melanocytic dysplasia and melanoma. *Histopathology* 1985; 9: 647-658.
237. RIGEL D.S., RIVERS J.K., KOPF A.W. et al. : Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989; 63: 386-389.
238. RIVERS J.K., KOPF A.W., VINOKUR A.F. et al.: Clinical characteristics of malignant melanomas developing in persons with dysplastic nevi. *Cancer* 1990; 65:1232-1236.

239. ELDER D.E., GREENE M.H., GUERRY D.IV, KRAEMER K.H., CLARK W.H. Jr. : The dysplastic nevus syndrome: our definition. *Am. J. Dermatopathol.* 1982; 4: 455-460.
240. TIERSTEN A.D., GRIN C.M., KOPF A.W. et al.: Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical mole (dysplastic-nevus) syndrome. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1991;17:44-48.
241. RHODES A.R., HARRIST T.J., DAY C.L., MIHM M.C. Jr., FITZPATRICK T.B., SOBER A.J. : Dysplastic melanocytic nevi in histologic association with 234 primary cutaneous melanoma. *J.Am. Acad. Dermatol.* 1983;9: 563-574.
242. McGOVERN V.J., SHAW H.M., MILTON G.W.: Histogenesis of malignant melanoma with an adjacent component of superficial spreading type. *Pathology* 1985;17:251-254.
243. DURAY P.H., ERNSTOFF M.S.: Dysplastic nevus with histologic contiguity with acquired nonfamilial melanoma: clinicopathologic experience in a 100-bed hospital. *Arch. Dermatol.* 1987;123:80-84.
244. BLACK W. C. : Residual dysplastic and other nevi in superficial spreading melanoma. *Cancer* 1988; 62: 163-173.
245. GRUBER S.B., BARNHILL R.L., STENNK.S., ROUSH G.C.: Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: A multivariate analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989;21:773-780.
246. TONG A.K.F., MURPHY G.F., MIHM M.C. Jr. : Dysplastic nevus: A formal histogenetic precursor of malignant melanoma. En: Mihm M.C. Jr., Murphy G.F., Kaufman N. (eds.). *Pathobiology and recognition of malignant melanoma.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1988:10-18.
247. LEE S.A., RHODES A.R. SOBER A.J.: Dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma: Markers of increased melanoma risk for affected persons and blood relatives. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;22:69-75.
248. MACKIE R.M. : Multiple melanoma and atypical melanocytic naevi-evidence of an activated and expanded melanocytic system. *Br. J. Dermatol.* 1982;107:621-629.
249. TUCKER M.A., BALE S.: Clinical aspects of familial cutaneous malignant melanoma. *Sem. Oncol.* 1988;15:524- 528.
250. CRUTCHER W.A., SAGABIEL R.W. : Prevalence of dysplastic naevi in a community practice. *Lancet* 1984; 1: 729.

251. NORDLUND J.J., KIRWOOD J.K., FORGET B.M., et al.: Demographic study of clinically atypical (dysplastic) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. *Cancer Res.* 1985;45:1855-1861.
252. GROB J.J., ANDRAC L., ROMANO M.H., et al.: Dysplastic naevus in non-familial melanoma. A clinicopathological study of 101 cases. *Br. J. Dermatol.* 1988;118:745-752.
253. BALE S.J., CHAKRAVARTI A., GREENE M.H.: Cutaneous malignant melanoma and familial dysplastic nevi: evidence for autosomal dominant inheritance and pleiotropy. *Am. J. Hum. Genet.* 1986; 38: 188-196.
254. DRACOPOLI N.C., BALE S.J.: Genetic aspects of cutaneous malignant melanoma. *Sem. Oncol.* 1988;15:541-548.
255. RHODES A.R., SOBER A.J., MIHM M.C. Jr., FITZPATRICK T.B.: Possible risk factors for primary cutaneous malignant melanoma.[Abstract] *Clin. Res.* 1980;28:232A.
256. RHODES A.R.: Neoplasms: Benign neoplasias, hyperplasias and dysplasias of melanocytes. En: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K., et al.(eds.). *Dermatology in General Medicine* (3rd ed). New York: McGraw-Hill, 1987:877-946.
257. WALTON R.G., JACOBS A.H., COX A.J.: Pigmented lesions in newborn infants. *Br. J. Dermatol.* 1976; 95:389-396.
258. ALPER J., HOLMES L.B., MIHM M.C. Jr.: Birthmarks with serious medical significance: Nevocellular nevi, sebaceous nevi, and multiple café au lait spots. *J. Pediatr.* 1979; 95:696-700.
259. CASTILLA E.E., DUTRA M.D.G., ORIOLI-PARREIRAS I.M.: Epidemiology of congenital pigmented nevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br. J. Dermatol.* 1981; 104:407-415.
260. JABLOKOFF U., KLEIN J.: Ein Fall von Naevus Pigmentosus, begleitet von melanotischen Sarkomen des Gehirns. *Archiv Dermatol. Syphil.* 1897;11:629.
261. CONWAY H.: Bathing trunk nevus. *Surgery* 1939; 6:585-597.
262. RUSSELL J.L., REYES R.C.: Giant pigmented nevi. *JAMA* 1959; 171:2083-2086.
263. PILNEY F.T., BROADBENT T.R., WOLF R.M.: Giant pigmented nevus of the face. *Plast. Reconstr. Surg.* 1967;40:469-474.
264. PERS M.: Naevus pigmentosus giganticus: Indikationer for operative Behandling. *Ugesk. Laeger* 1963; 125:613-619.

265. GREELEY P.W., MIDDLETON A.G., CURTIN J.W.: Incidence of malignancy in giant pigmented nevi. *Plast. Reconstr. Surg.* 1965;36:26-37.
266. KAPLAN E.N.: The risk of malignancy in large congenital nevi. *Plast. Reconstr. Surg.* 1974; 53:421-428.
267. KOPF A.W., BART R.S., HENNESSEY P.: Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1979; 1:123-130.
268. PACK G.T., DAVIES J.: Nevus giganteus pigmentosa with malignant transformation. *Surgery*, 1961; 47:347-354.
269. REED W.B., BECKER S.W., BECKER S.W. Jr., NICKEL W.R., et al.: Giant pigmented nevi, melanoma and leptomeningeal melanocytosis. *Arch. Dermatol.* 1965; 91:100-119.
270. LANIER V. C. Jr., PICKRELL K.L., GEORGIADEN G.: Congenital giant nevi: Clinical and Pathological Considerations. *Plast. Reconstr. Surg.* 1976; 58:48-54.
271. SWERDLOW A.J., GREEN A.: Melanocytic naevi and melanoma: an epidemiological perspective. *Br. J. Dermatol.* 1987; 117:137-146.
272. LORENTZEN M., PERS M., BRETTEVILLE-JENSEN G.: The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1977; 11:163-169.
273. RHODES A.R.: The risk of malignant melanoma arising in congenital melanocytic nevi. *Am. J. Dermatopathol.* 1984; 6 (Suppl.I) : 184-188.
274. QUABA A.A., WALLACE A.F.: The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in «large» congenital nevocellular nevi. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986; 78: 174-179.
275. SCHNEIDERMAN H., WU Y-Y A., CAMPBELL W.A., et al.: Congenital melanoma with multiple prenatal metastases. *Cancer* 1987; 60:1371-1377.
276. PENMAN H.G, STRINGER H.C.W. : Malignant transformation in giant congenital pigmented nevus. *Arch. Dermatol.* 1971; 103:428-432.
277. RHODES A.R., WOOD W.C., SOBER A.J., MIHM M.C. Jr.: Nonepidermal origin of malignant melanoma associated with a giant congenital nevocellular nevus. *Plast. Reconstr. Surg.* 1981; 67:766-769.
278. WEIDNER N., FLANDERS D.J., JOCHIMSEN P.R., STAMLER F.W. : Neurosarcomatous malignant melanoma arising in a neuroid giant congenital melanocytic nevus. *Arch. Dermatol.* 1985; 121:1302-1306.

279. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Precursors to malignant melanoma. National Institutes of Health Consensus Development Conference, Oct. 24-26, 1983. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 10:683-8.
280. KOPF A.W., BART R.S., RODRIGUEZ-SAINS R.S.: Malignant melanoma : A review. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1977;3:41-125.
281. ILLIG L., WEIDNER F., HUNDEIKER M., et al: Congenital nevi smaller than 10 cm. as precursors of melanoma. *Arch. Dermatol.* 1985;121:1274-1281.
282. RHODES A.R., SOBER A.J. DAY C.L. Jr., et al: The malignant 1982;6: 230-241.
283. STENN K.S., ARONS M., HURWITZ S.: Patterns of congenital nevocelular nevi. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983;9:388-393.
284. WALSH M.Y., MACKIE R.M.: Histological features of value in differentiating small congenital melanocytic naevi from acquired naevi. *Histopathology* 1988;12:145-154.
285. KUEHNEL-PETZOLDT C., KUNZE J., MUELLER R., VOLK B., PETRES J. : Histology of congenital nevi during the first year of life. *Am. J. Dermatopath.* 1984;6 (Suppl D):81-88.
286. WALTON R.G., ALVIN H.J., COX A.J.: Pigmented lesions in newborn infants. *Br. J. Dermatol.* 1976;95:389-396.
287. NICKOLOFF B.J., WALTON R., PREGERSON-RODAN K., JACOBS A.H., COX A.J. : Immunohistologic patterns of congenital nevocelular nevi. *Arch. Dermatol.* 1986;122:1263-1268.
288. CAGE G.W. : Small congenital nevi. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1980;116:696-698.
289. CLARK W.H. Jr., AINSWORTH A.M., BERNARDINO E.A., YANG C.H., MIHM M.C. Jr., REED R.J.: The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin. Oncol.* 1975; 2:83-103.
290. ACKERMAN A.B.: Malignant melanoma A unifying concept. *Am. J. Dermatopathol.* 1980; 2:309-313.
291. ACKERMAN A.B., DAVID K.M. : A unifying concept of malignant melanoma: biologic aspects. *Hum. Pathol.* 1986; 17: 438-440.
292. BALCH C.M., SOONG S.J., MURAD T.M., INGALLS A.L., MADDOS W.A. : A multifactorial analysis of melanoma. II: Prognosis factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 1979; 86:343-351.

293. DAY C.L. Jr., MIHM M.C. Jr., LEW R.A., KOPF A.W., SOBER A.J., FITZPATRICK T.B.: Cutaneous malignant melanoma: prognostic guidelines for physicians and patients. *CA* 1982; 32:113-122.
294. LIESTOL K., LARSEN T.E., GRUDE T.H.: A retrospective histologic study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. (A)* 1982; 90: 449-454.
295. DAY C.L. Jr., HARRIST T.J., LEW R.A., MIHM M.C. Jr.: Classification of malignant melanomas according to the histologic morphology of melanoma nodules. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1982;8:874-900.
296. ACKERMAN A.B. : Disagreements with the current classification of malignant melanomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982;6:733-743.
297. FLOTTE T.J., MIHM M.C.Jr. : Melanoma: the art versus the science of dermatopathology. *Hum. Pathol.* 1986; 17: 441- 442.
298. MURPHY G.F., LOPANSRI S., MIHM M.C. Jr. : Capsule dermatopathology: clinicopathology types of malignant melanoma - relevance to biologic behavior and diagnostic surgical approach. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1985; 11: 674- 682.
299. MILTON G.W., BALCH C.M., SHAW H.M. : Clinical characteristics. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia : Lippincott, 1985:13-28.
300. MIHM M.C. Jr., CLARK W.H. Jr., FROM L.: The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. *N. Engl. J. Med.* 1971;284:1078-1082.
301. McGOVERN V.J., MIHM M.C. Jr., BAILLY C., et al. : The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer* 1973; 32: 1446-1457.
302. MIHM M.C. Jr., CLARK W.H. Jr. REED R.J. : The clinical diagnosis of malignant melanoma. *Semin. Oncol.* 1975; 2: 105-118.
303. WICK M.M., SOBER A.J., FITZPATRICK T.B., et al. : Clinical characteristics of early cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45:2684-2686.
304. ACKERMAN A.B., SU W.P.D. : The histology of cutaneous malignant melanoma. En: Kopf A.W., Bart R.S., Rodriguez-Sains R.S., et al. (eds). *Malignant Melanoma.* New York: Masson 1979:26-147.
305. LOPANSRI S., MIHM M.C. Jr. : Clinical and pathological correlation of malignant melanoma. *J. Cutan. Pathol.* 1979; 6:180-194.

306. REINTGEN D.S., McCARTHY K.M. Jr., COX E., SEIGLER H.F. : Malignant melanoma in black American and white American populations. A comparative review. *JAMA* 1982;248: 1856-1859.
307. SEJIM., TAKAHASHIM. : Acral melanoma in Japan. *Hum. Pathol.* 1982;13:607-609.
308. ARRINGTON J.H. III, REED R.J., ICHINOSE H., KREMENTZ E.T.: Plantar lentiginous melanoma: A distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1977; 1:131-143.
309. COLEMAN W.P. III, LORIA P.R., REED R.J., KREMENTZ E.T.: Acral lentiginous melanoma. *Arch. Dermatol.* 1980; 116: 773-776.
310. KREMENTZ E.T., REED R.J., COLEMAN W.P. III, SUTHERLAND C.M., CARTER R.D., CAMPBELL M. : Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic entity. *Ann. Surg.* 1982;195:632-645.
311. PALADUGU R.R., WINBERG C.D., YONEMOTO R.H.: Acral lentiginous melanoma: A clinicopathologic study of 36 patients. *Cancer* 1983;52:161-168.
312. SONDERGAARD K., OLSEN G.: Malignant melanoma of the foot. A clinicopathological study of 125 primary cutaneous malignant melanomas. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A)* 1980;88:275-283.
313. PATTERSON R.H., HELWIG E.B.: Subungual malignant melanoma: A clinical-pathologic study. *Cancer* 1980;46:2074-2087.
314. McNEER G., DAS GUPTA T.: Prognosis in malignant melanoma. *Surgery* 1964;56:512-518.
315. GOLDSMITH H.S.: Melanoma: an overview. *CA* 1979;29:194-215.
316. KETCHAM A.K., MOFFAT F.L., BALCH C.M.: Classification and staging. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia : Lippincott, 1985:213-220.
317. MCGOVERN V.J., MURAD T.M. : Pathology of Melanoma: An overview. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia : Lippincott, 1985:29-51.
318. BALCH C.M., MURAD T.M., SOONG S-j., INGALLS A.L., HALPERN N.B., MADDOX W.A. : A multifactorial analysis of melanoma: Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann. Surg.* 1978;188:732-742.

319. DAY C.L., HARRIST T.J., GORSTEIN F. et al.: Malignant melanoma: Prognostic significance of «microscopic satellites» in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann. Surg.* 1981; 194:108-112.
320. ELDH J., BOERYD B., PETERSON L.E.: Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma in stage I. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1978;12:243-255.
321. SCHMOECKEL C., BRAUN-FALCO O.: Prognostic index in malignant melanoma. *Arch. Dermatol.* 1978; 114:871-873.
322. SMITH J.L., STEHLIN J.S.: Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional metastasis. *Cancer* 1965;18:1399-1415.
323. KAPLAN E.L. & MEIER P.: Non parametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958;53:547-553.
324. COX D.R.: Regression models and life tables. *J.R. Statist. Soc. B.* 1972;34:187-220.
325. ROBERTS D.L.: Malignant melanoma in West Glamorgan-increasing incidence and improving prognosis, 1986-1988. *Clin. Exp. Dermatol.* 1990;15:406-409.
326. DRZEWIECKI K.T., POULSEN H., VIBE P., LADEFOGED C., ANDERSEN P.K. : Melanoma in Denmark: Experience at the University Hospital, Odense. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia : Lippincott, 1985: 461-468.
327. ELDH J., BOERYD B., SUURKÜLA M., PETERSON L-E., HOLMSTRÖM H.: Melanoma in Sweden: Experience at the University of Göteborg. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia : Lippincott, 1985:469-476.
328. CASCINELLIN., NAVAM., VAGLINI M. et al.: Melanoma in Italy: Experience at the National Cancer Institute of Milan. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia : Lippincott, 1985:447-459.
329. ENGLISH D.R., HEENAN P.J., HOLMAN C.D.J. et al.: Melanoma in Western Australia 1975-76 to 1980-81. Trends in demographic and pathological characteristics. *Int. J. Cancer* 1986;37:209-215.
330. MACKIE R.M., WATTD., DOHERTY V., AITCHISON T.: Malignant melanoma occurring in those aged under 30 in the west of Scotland 1979-1986: a study of incidence, clinical features, pathological features and survival. *Br. J. Dermatol.* 1991;124:560-564.

331. GORDON L., LOWRY W.S.: Missed malignant melanomas. *Br. Med. J.* 1986;292:1524-1525.
332. GORDON L., LOWRY W.S.: The incidence and pathogenesis of invasive cutaneous malignant melanoma in Northern Ireland. *Br. J. Cancer* 1986;53:75-80.
333. CASTEL T., BARABAD M., ESTAPÉ J. et al.: Melanoma maligno. *Jano* 1991;40:41-108.
334. AMORRORTU VELAYOS J.A.: Melanoma: Evaluación del Tratamiento Quirúrgico en 200 casos (10 años). Propuesta de Modificación de los Factores de Riesgo. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, 1988.
335. CASTEL T., BARADAD M., CASTRO J., et al.: Melanoma maligno cutáneo primitivo. Estudio retrospectivo de 375 casos. *Clínica e histología. Med. Clin. (Barc)* 1990;94:246-249.
336. KARAGAS M.R., THOMAS D.B., ROTH G.J., JOHNSON L.K., WEISS N.S.: The effects of changes in Health Care Delivery on the reported incidence of cutaneous melanoma in Western Washington State. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133:58-62.
337. KOH H.K., CLAPP R.W., BARNETT J.M. et al.: Systematic underreporting of cutaneous malignant melanoma in Massachusetts. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24:545-550.
338. RUBIO RUIZ J., GIMENEZ GARCIA R., NAVEIRO RILO J., SALCEDO JOVEN V., DIEZ ESTRADA M., MAYORAL GOMEZ A. :Estudio epidemiológico y clínico del melanoma maligno cutáneo en el área sanitaria de León. *Med. Clin. (Barc)* 1991;97:693-696.
339. BALCH C.M., METTLIN C.: Melanoma in the United States: A National Survey of 4800 Patients. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia : Lippincott Company, 1985: Philadelphia, 1985:389-395.
340. HEENAN P.J., HOLMAN C.D.J.: A histological comparison of cutaneous malignant melanoma between the Oxford Region and Western Australia. *Histopathology* 1982;6:703-716.
341. TAKEMATSU H., TOMITA Y., KATO T., TAKAHASHI M., ABE R., SEIJI M.: Melanoma in Japan: Experience at Tohoku University Hospital, Sendai. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia : Lippincott, 1985:499-506.

342. PARTFOFT S., OSTERLIND A., HOU-JENSEN K. et al.: Malignant Melanoma of the skin in children (0 to 14 years of age) in Denmark, 1943-1982. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1989;23:55-58.
343. BADER J.L., LI F.P., OLMSTEAD P.M. et al.: Childhood malignant melanoma-incidence and etiology. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1982;8:560-761.
344. GLASS A.G., HOOVER R.N.: The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989; 262:2097-2100.
345. PARKIN W.E., PETRONE M.E., HARLAND M., KOHLER B.A., LEWIS H.C. : Malignant melanoma of the skin- New Jersey. *JAMA* 1990;264:20.
346. POPESCU N.A., BEARD M.C., TREACY P.J., WINKELMANN R.K., O'BRIEN P.C., KURLAND L.T. : Cutaneous malignant melanoma in Rochester, Minnesota : Trends in incidence and survivorship, 1950 through 1985. *Mayo Clin. Proc.* 1990;65:1293-1302.
347. MACKIE R.M., SMYTH J.F., SOUTAR D.S. et al.: Malignant melanoma in Scotland 1979-1983. *Lancet* 1985; :859-862.
348. REALI U.M., BONDI R., GIANNOTTI B. : Melanoma cutaneo I stadio. Rilievi clinici ed epidemiologici su 313 casi (1975-1985). *Giorn. It. Derm. Vener.* 1987; 122:609-617.
349. GREEN A., BAIN C.: Hormonal factors and melanoma in women. *Med. J. Aus.* 1985; 142:446-448.
350. LEE J.A.H., STORER B.E. :Excess of malignant melanoma in women in the British Isles. *Lancet* 1980;2:1337-1339.
351. MACKIE R.M., HUNTER J.A.A.: Cutaneous malignant melanoma in Scotland. *Br. J. Cancer* 1982;46:75-80.
352. WHITE L.P.: Studies on melanoma. II. Sex and survival in human melanoma. *N. Engl. J. Med.* 1959;20:789-797.
353. SHIU M.H., SCHOTTENFELD D., MACLEAN B., et al.: Adverse effect of pregnancy on melanoma : a reappraisal. *Cancer* 1976;37:181-187.
354. REINTGEN D.S., McCARTY K.S., VOLLMER R., et al.:Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer* 1985;55:1340-1344.
355. BERAL V., RAMCHARAN S., FARIS F.: Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br. J. Cancer* 1977;36:804-809.

356. HOLLY E.A., WEISS N.H., LIFF J.M.: Cutaneous melanoma in relation to exogenous hormones and reproduction factors. *J. Natl. Cancer Inst.* 1983;70:827-831.
357. HOLMAN C.D.J., ARMSTRONG B.K., HEENAN P.J.: Cutaneous malignant melanoma in women: exogenous sex hormones and reproductive factors. *Br. J. Cancer* 1984;50:673-80.
358. van der ESCH E.P., STUKONIS M.K.: Contrasting incidence along with descriptive markers in the epidemiology of melanoma. *Pathology* 1985;17:313-320.
359. OSTERLIND A., ENGHOLM G., JENSEN O.M.: Trends in cutaneous malignant melanoma in Denmark 1943-1982 by anatomic site. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. (A)* 1988;96:953-963.
360. OSTERLIND A., JENSEN O.M.: Increasing incidence of trunk melanoma in young Danish women. *Br. J. Cancer* 1987;55:467-472.
361. DRZEWIECKI K.T., FRYDMAN H., KRAGH ANDERSEN P., POULSEN H., LADEFOGED C., VIBE P.: Malignant Melanoma. Changing trends in factors influencing metastasis-free survival from 1964 to 1982. *Cancer* 1990;65:362-366.
362. McCARTHY W.H., SHAW H.M., MILTON G.W., MCGOVERN V.J.: Melanoma in New South Wales, Australia: Experience at Sydney Melanoma Unit. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia : Lippincott, 1985:371-378.
363. MATTSSON W., GYNNING I., HOGEMAN K., JACOBSSON S., LINELL F.: A retrospective study of 304 cases of malignant melanoma in Malmö 1952-71. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1976;10:189-195.
364. BOSS M.Y., DEANE M.: A retrospective study of 275 cases of cutaneous malignant melanoma in the East Midland region. *Br. J. Plast. Surg.* 1982;35:60-62.
365. PATHAK D.R., SAMET J.M., HOWARD C.A., KEY C.R.: Malignant Melanoma of the Skin in New Mexico 1969-1977. *Cancer* 1982;50:1440-1446.
366. BALCH C.M., URIST M.M., MADDOX W.A., SOONG S.: Melanoma in the Southern United States: Experience at the University of Alabama in Birmingham. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia : Lippincott Company, 1985:397-406.

367. COX E.B., VOLLMER R.T., SEIGLER H.F.: Melanoma in the Southeastern United States: Experience at the Duke Medical Center. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia : Lippincott Company, 1985:407-418.
368. MORTON D.L., ROE D.J., COCHRAN A.J.: Melanoma in the Western United States: Experience with Stage II Melanoma at the UCLA Medical Center. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia : Lippincott, 1985:419-430.
369. SIM F.H., TAYLOR W.F., CREAGAN E.T., WOODS J.E., SOULE E.H.: Melanoma in the Midwestern United States: Experience at the Mayo Clinic. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia : Lippincott, 1985:431-436.
370. SOBER A.J., DAY C.L., KOH H.K. et al.: Melanoma in the Northeastern United States: Experience of Melanoma Clinical Cooperative Group. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia : Lippincott, 1985:437-446.
371. TONAK J., HERMANEK P., WEIDNER F., GUGGENMOOS-HOLZMANN I., ALTENDORF A. : Melanoma in Germany: Experience at the University of Erlangen-Nürnberg. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia : Lippincott, 1985:483-494..
372. MACKIE R.M., CLARK D.H., COCHRAN A.J.: Melanoma in the West of Scotland 1939-1981. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia : Lippincott, 1985:477-482.
373. IRONSIDE P., PITT T.T.E., RANK B.K.: Malignant Melanoma: Some aspects of pathology and prognosis. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1977;47:70-75.
374. LARSEN T.E., GRUDE T.H.: A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1978;86:437-450.
375. LARSEN T.E., GRUDE T.H.: A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1979a;87:255-260.
376. BALCH C.M., SOONG S.J., MILTON G.W., et al.: Changing trends in cutaneous melanoma over a quarter century in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Cancer* 1983;52:1748-1753.

377. ENGLISH D.R., HEENAN P.J., HOLMAN C.D.J., et al.: Melanoma in Western Australia 1975-76 to 1980-81. Trends in demographic and pathological characteristics. *Int. J. Cancer* 1986;37:209-215.
378. BALCH C.M., SOONG S-J., SHAW H.M., MADDOX W.A., URIST M.M., McCARTHY W.H., MILTON G.W.: Changing trends in the clinical and patologic features of melanoma. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.), *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide (2a ed.)*. Philadelphia : Lippincott, 1992:40-45.
379. RAMPEN F.H.J., RÜMKE Ph., HART A.A.M.: Patients' and doctors' delay in the diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1989;15:143-148.
380. LEVINE J., KOPF A.W., RIGEL D.S. et al. : Correlation of thicknesses of superficial spreading malignant melanomas and ages of patients. *J.Dermatol. Surg. Oncol.* 1981;7:311-316.
381. BALCH C.M., WILKERSON J.A., MURAD T.M., SOONG S-j, INGALLS A.L., MADDOX W.A.: The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45:3012-3017.
382. McGOVERN V.J., SHAW H.M., MILTON G.W., McCARTHY W.H.: Ulceration and prognosis in cutaneous malignant melanoma. *Histopathology* 1982;2:399-407.
383. MASCARÓ J.M., CASTRO J., CASTEL T., LECHA M., GRATACOS R., MASCARÓ J.M. Jr. : Why do melanomas ulcerate ? *J. Cutan. Pathol.* 1984;11:269-273.
384. SRIVASTAVA A., HUGHES L.E., WOODCOCK J.P., SHEDDEN E.J.: The significance of blood flow in cutaneous malignant melanoma demonstrated by Doppler flowmetry. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1986a;12:13
385. SRIVASTAVA A., HUGHES L.E., WOODCOCK J.P., LAIDLER P.: Vascularity in cutaneous melanoma detected by Doppler sonography and histology: Correlation with tumour behaviour. *Br. J. Cancer* 1989;59:89-91.
386. McGOVERN V.J., SHAW H.M, MILTON G.S., FARAGO G.A.: Prognostic significance of the histologic features of malignant melanoma. *Histopathol.* 1979;3:385-393.
387. FALLOWFIELD M.E., COOK M.G.: Vascular invasion in malignant melanomas. An independent prognostic variable?. *Am. J. Surg. Pathol.* 1989;13(3):217-220.

388. van der ESCHE P., CASCINELLIN., PREDAF., MORABITO A., BUFALINO R.: Stage I melanoma of the skin: Evaluation of prognosis according to histologic characteristics. *Cancer* 1981;48:1668-1673.
389. DAY C.L.Jr., SOBER A.J., KOPF A.W., 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.
390. DAY C.L., LEW R.A., MIHM M.C. et al.: A multivariate analysis of prognostic factors for melanoma patients with lesions > 3.65 mm in thickness. The importance of revealing alternative Cox models. *Ann. Surg.* 1982;195:44-49.
391. RONAN S.G., HAN M.C., DAS GUPTA T.K.: Histologic prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. *Sem. Oncol.* 1988;15:558-565.
392. HANSEN M.G., McCARTEN A.B.: Tumor thickness and lymphocytic infiltration in malignant melanoma of the head and neck. *Am. J. Surg.* 1974;128:557-561.
393. McGOVERN V.J., SHAW H.M., MILTON G.W., FARAGOG A.: Lymphocytic infiltration and survival in malignant melanoma. En: Ackerman A.B. (ed.), *Pathology of malignant melanoma*. New York, Masson, 1981:341-344.
394. WEISSMANN A., HARRIS M.N., ROSES D.F., DUBIN N.: Prediction of lymph node metastases from the histologic features of primary cutaneous malignant melanomas. *Am. J. Dermatopathol.* 1984;6(suplem.1):35-41.
395. MASCARO J.M, MOLGOM., CASTEL T., CASTRO J.: Plasma cells within the infiltrate of primary cutaneous malignant melanoma of the skin. A confirmation of its histoprognostic value. *Am. J. Dermatopathol.* 1987;9:497-499.
396. McGOVERN V.J., SHAW H.M., MILTON G.W. : Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. *Histopathology* 1983;7:673-679.
397. TRAU H., RIGEL D.S., HARRIS M.N., et al.: Metastasis of thin melanomas. *Cancer* 1983;51:553-556.
398. BRIGGS J.C., IBRAHIM N.B.N., HASTINGS A.G., GRIFFITHS R.W.: Experience of thin cutaneous melanomas (<0.76 mm and <0.85 mm) in large plastic surgery unit: a five to 17 year follow-up. *Br. J. Plast. Surg.* 1984;37:501-506.
399. WANEBO H.J., COOPER P.H., HAGAR R.W.: Thin (< 1 mm) melanomas of the extremities are biologically favorable lesions not influenced by regression. *Ann. Surg.* 1985;201: 499-504.
400. SHAW H.M., McCARTHY W.H., McCARTHY S.W., MILTON G.W.: Thin malignant melanomas and recurrence potential. *Arch. Surg.* 1987;122:1147-1150.

401. KELLY J.W., SAGEBIEL R.W., BLOIS M.S.: Regression in malignant melanoma: a histologic feature without independent prognostic significance. *Cancer* 1985;56:2287-2291.
402. GROMET M., EPSTEIN W.L., BLOIS M.S.: The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potential. *Cancer* 1978;48:2282-2292.
403. PALADUGU R.R., YONEMOTO R.H.: Biologic behavior of thin malignant melanomas with regressive changes. *Arch. Surg.* 1983;118:41-44.
404. RONAN S.G., ENG A.M., BRIELE H.A., SHIOURA N.N., DAS GUPTA T.K.: Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch. Dermatol.* 1987;123:1326-1330.
405. SHAW H.M., McCARTHY S.W., McCARTHY W.H., THOMPSON J.F., MILTON G.W.: Thin regressing malignant melanoma: significance of concurrent regional lymph node metastases. *Histopathology* 1989;15:257-265.
406. SHAW H.M., McGOVERN V.J., MILTON G.W., FARAGO G.A., McCARTHY W.H.: Histological features of tumors and the female superiority in survival from malignant melanoma. *Cancer* 1980;45:1604-1608.
407. McGOVERN V.J., SHAW H.M., MILTON G.W., FARAGO G.A.: Cell type and pigment content as prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. En: Ackerman A.B. (ed): *Pathology of malignant melanoma*. New York, Masson, 1981:327-332.
408. SHAH J.P., GOLDSMITH H.S.: Prognosis of malignant melanoma in relation to clinical presentations. *Am. J. Surg.* 1982; 123:286-288.
409. HACENE K., LE DOUSSAL V., BRUNET M., LEMOINE F., GUERIN P., HERBERT H.: Prognostic index for clinical stage I cutaneous malignant melanoma. *Cancer Res.* 1983;43:2991-2996.
410. GREENE M.H., FRAUMENI J.F. Jr.: The hereditary variant of malignant melanoma. En: Clark W.H. Jr., Goldman L.I., Mastrangelo M.J. (eds.). *Human malignant melanoma*. Philadelphia, Grune&Stratton, 1979:139-166.
411. KOPF A.W., HELLMAN L.J., ROGERS G.S., GROSS D.F., RIGEL D.S., FRIEDMAN R.J.: Familial malignant melanoma. *JAMA* 1986;256:1915-1919.
412. GORDON L.G., LOWRY W.S., PEDLOW P.J., PATTERSON C.C.: Poor prognosis for malignant melanoma in Northern Ireland: a multivariate analysis. *Br. J. Cancer* 1991;63:283-286.

413. CASCINELLI N., MORABITO A., BUFALINO R. et al.: Prognosis of stage I melanoma of the skin. *Int. J. Cancer* 1980;26:733-739.
414. DRZEWIECKI K.T., ANDERSEN P.K.: Survival with malignant melanoma: A regression analysis of prognostic factors. *Cancer* 1982;49:2414-2419.
415. SCHMOECKEL C., BOCKELBRINK A., BOCKELBRINK K., BRAUN-FALCO O.: Low- and high-risk malignant melanoma.I. Evaluation of clinical and histological prognosticators in 585 casés. *Eur. J. Cancer Clin Oncol* 1983;19:227-235.
416. SHAW H.M., McGOVERN V.J., MILTON G.W., FARAGO G.A., McCARTHY W.H. : Malignant melanoma: Influence of site of lesions and age of patients in female superiority in survival. *Cancer* 1980;46:2731-2735.
417. BALCH C.M., SOONG S-J., SHAW H.M., MILTON G.W.: An analysis of prognostic factors in 4000 patients with cutaneous melanoma. En: *Cutaneous melanoma. Clinical management and Treatment Results Worldwide*. Balch C.M., Milton G.W. (eds.). Philadelphia, J.B. Lippincott, 1985:321-352.
418. BLOIS M.S., SAGEBIEL R.W., TUTTLE M.S., CALDWELL T.M., TAYLOR H.W.: Judging prognosis in malignant melanoma of the skin. *Ann. Surg.* 1983;198:200-206.
419. RAMPEN F.H.J.: Sex differences in survival from cutaneous melanoma. *Int. J. Dermat.* 1984;23:444-452.
420. ELLIS D.L., WHEELAND R.G., SOLOMON M.: Estrogen and progesterone receptors in primary cutaneous melanoma. *J. Dermat. Surg. Oncol.* 1985;11:54-59.
421. WALKER M.J., BEATTIE C.W., PATEL M.K., RONAN S.M., GUPTA T.K. : Estrogen receptor in malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 1987;5:1256-1261.
422. 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.
423. OLSEN G.: The malignant melanoma of the skin. *Acta Chir. Scand.* 1966;365:1-222 (suppl).?
424. LIN C-S, WANG W-J, WONG C-K : Acral melanoma: A clinicopathologic study of 28 patients. *Int. J. Dermatol.* 1990;29:107-112.
425. EVERALL J.D., DOWD P.M.: Diagnosis, prognosis, and treatment of melanoma. *Lancet* 1977;2:286-289.

426. BALCH C.M., SOON S-J, SHAW H.M., URIST M.M., McCATHY W.H.: An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. En: Balch C.M., Milton G.W. et al. (eds.). *Cutaneous Melanoma. Clinical management and treatment results worldwide* (2nd ed.) Philadelphia : Lippincott Company, 1992:165-187.
427. McGOVERN V.J., SHAW H.M., MILTON G.W., FARAGO G.A.: Is malignant melanoma arising in a Hutchinson's melanotic freckle a separate disease entity?. *Histopathology* 1980;4:235-242.
428. BALCH C.M., SOONG S-J, MILTON G.W. et al.: A comparison of prognostic factors and surgical results in 1.786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, U.S.A., and New South Wales, Australia. *Ann. Surg.*;1982:196:677-684.
429. DAY C.L. Jr., LEW R.A., MIHM M.C. Jr., et al.: The natural break points for primary-tumor thickness in clinical stage I melanoma. *N. Engl. J. Med.* 1981;305:1155.
430. VERONESSI U., CASCINELLI N., MORABITO A., et al.: Prognosis of stage I melanoma of the skin. *Int J. Cancer* 1980;26:733-739.
431. KARAKOUSIS C.P., EMRICH L.J., RAO U.: Tumor thickness and prognosis in clinical stage I malignant melanoma. *Cancer* 1989;64:1432-1436.
432. DAS GUPTA T.K.: Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma: A 5-year prospective study. *Ann. Surg.* 1977;186:201-209.
433. PRADE M. BOGNEL C., CHARPENTEIR P., et al.: Malignant melanoma of the skin: Prognosis factors derived from a multifactorial analysis of 239 cases. *Am. J. Dermatopathol.* 1982;4:411-412.
434. DAY C.L. Jr., SOBER A.J., KOPF A.W. et al.: A prognostic model for clinical stage I melanoma of the upper extremity. The importance of anatomic subsites in predicting recurrent disease. *Ann. Surg.* 1981;193:436-440.
435. FLEIBLEMAN C.E., STOLL H., MAIZE J.C.: Melanomas of the palm, sole, and nailbed: A clinicopathologic study. *Cancer* 1980;46:2492-2504.
436. DAY C.L. Jr., SOBER A.J., KOPF A.W., et al.: A prognostic model for clinical stage I melanoma of the lower extremity. *Surgery* 1981;89:599-603.
437. DAY C.L., MIHM M.C. Jr., SOBER A.J., et al.: Predictor of late deaths among patients with clinical stage I melanoma who have not had a bony or visceral metastases within the first 5 years after diagnosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8:864-868.