

Indicadores de pronóstico

Aplicación de diferentes hallazgos histológicos como indicadores de pronóstico en el Melanoma de estadio clínico I

Juan Guillermo Hoyos Gaviria
María Clemencia Gómez Molina
Susana Restrepo Gutiérrez

RESUMEN

Con el fin de evaluar la importancia en nuestro medio de cuatro marcadores histológicos, como indicadores del pronóstico en el melanoma maligno estadio clínico I, se realizó un trabajo descriptivo con 36 pacientes diagnosticados en el servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, entre enero de 1976 y diciembre de 1989, en los cuales fue posible determinar la supervivencia 5 años después del diagnóstico. Los factores estudiados en los cortes histológicos pertenecientes a estos 36 pacientes fueron: el nivel de invasión de Clark, el índice de Breslow, el número de mitosis por milímetro cuadrado y el índice pronóstico; además, cada uno de ellos fue correlacionado con la supervivencia de los pacientes. Nuestros hallazgos permiten concluir que el número de mitosis (que influye en el índice pronóstico) y el nivel de invasión de Clark son más importantes que el índice de Breslow como factores predictivos. La importancia de estos resultados radica en que estos hallazgos pueden ser estudiados en los cortes histológicos de rutina con el microscopio de luz, sin necesidad de aditamentos especiales.

Palabras clave: Melanoma Maligno, Nivel de Clark, Índice de Breslow, Promedio mitótico, Índice pronóstico.

INTRODUCCION

El melanoma maligno (MM) es un tumor derivado de los melanocitos que se encuentran en la piel, las

meninges, el tracto uveal y las mucosas. El MM cutáneo primario es la principal enfermedad fatal que se origina en la piel. En los últimos años esta entidad ha recibido mucha

atención, debido a que su incidencia se ha elevado muy rápidamente en todo el mundo, lo mismo que la mortalidad, aunque ésta última lo ha hecho a un ritmo más lento.¹⁻³

Se han realizado muchos intentos para determinar el pronóstico del MM cutáneo primario³⁻¹⁰; esta determinación es importante por tres razones: en primer lugar, la mayoría de los pacientes desean tener una idea sobre su futuro, una evaluación exacta del pronóstico les permitiría tranquilizarse o, por el contrario, cuando éste es reservado optar por un cambio de su estilo de vida. En segundo término, el médico puede planear un esquema terapéutico adecuado para la enfermedad, evitando someter al paciente a intervenciones o tratamientos innecesarios. La tercera razón es que una predicción más exacta del comportamiento del MM permitirá conocer mejor las características clínico-patológicas asociadas con la neoplasia.

Juan Guillermo Hoyos Gaviria, M.D., Residente III Dermatología, Universidad de Antioquia-Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia.

María Clemencia Gómez Molina, M.D., Residente III Dermatología, Universidad de Antioquia-Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín.

Susana Restrepo Gutiérrez, M.D. Patóloga. Hospital "Pablo Tobón Uribe", Medellín.

**Investigación ganadora del primer puesto en la modalidad "Trabajos de Residentes", del XXI Congreso Nacional de Dermatología, Medellín, 1996.*

Correspondencia: Juan Guillermo Hoyos Gaviria, calle 50 No 38 - 53, Medellín, Colombia, tel. 251 5631, 231 4558. E.mail: jhoyos@epm.net.co

Indicadores de pronóstico

Existen factores clínicos e histológicos reconocidos por su influencia en el pronóstico del MM cutáneo primario, estadio I; entre ellos están: edad, sexo, embarazo, localización, tipo de tratamiento quirúrgico, grado de pigmentación y presencia de ulceración. Los factores histológicos más importantes son el espesor de Breslow, el nivel de invasión de Clark, el número de mitosis y el índice pronóstico.^{4,6-17}

El objetivo principal del presente trabajo fue aplicar diferentes indicadores de pronóstico, en los pacientes con MM cutáneo estadio I, diagnosticados en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, entre 1976 y 1989, para correlacionarlos con la supervivencia a 5 años encontrada en estos pacientes y comparar los resultados con lo descrito en la literatura para diferentes regiones del mundo.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte para analizar factores histológicos pronósticos y su asociación con la supervivencia a 5 años en los pacientes con MM cutáneo primario, que consultaron al Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, entre 1976 y 1989. De los 301 pacientes con diagnóstico de MM, cuyos estudios histológicos reposan en el Laboratorio de Dermatología del mencionado servicio, sólo 36 cumplieron los requisitos de inclusión, en los cuales fue posible determinar el tiempo de supervivencia y que la muerte, cuando había ocurrido de acuerdo con los datos de la historia clínica o los síntomas relatados por los familiares, había sido causada por el MM.

Se definió el MM cutáneo primario, estado clínico I, por la clasificación de Balch y Milton¹¹: según la cual pertenecen a este estadio los tumores localizados, sin adenomegalias palpables.

Los hallazgos histológicos evaluados fueron:

- El nivel de invasión, dividido en 5 niveles de acuerdo con la clasificación de Clark, teniendo en cuenta el compromiso de las diferentes capas de la piel (Tabla 1) (Figuras 1 y 2).¹⁶

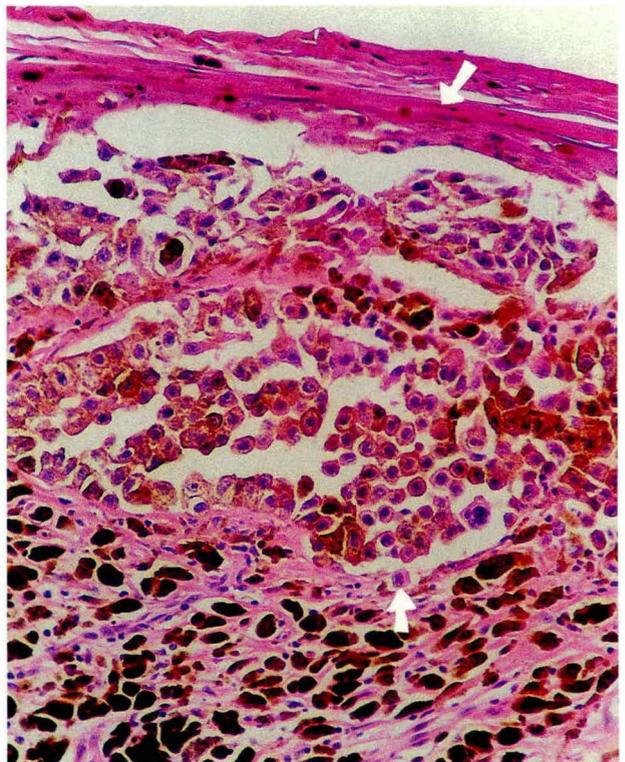
- El índice de Breslow, según el espesor del tumor en mm, medido desde la parte más superficial de la capa granulosa hasta la parte más profunda del tumor, usando un ocular micrométrico acoplado a un microscopio de

luz. En ninguno de los casos que presentaban ulceración coincidió ésta con la zona de mayor grosor, por lo cual estas áreas ulceradas no fueron medidas (Tabla 2) (Figuras 1 y 2).¹⁷

- El número de mitosis por mm² fue contado en un campo de alto aumento (400X) de un microscopio de luz, las áreas necróticas fueron omitidas y en los tumores pequeños varios cortes fueron analizados, para revisar al menos 1.6 mm². En los muy pigmentados previamente al análisis histológico se realizó blanqueo de melanina. Los resultados fueron expresados en intervalos en la forma en que fue descrita por Schmoeckel, así: 0 mitosis por mm²; 0.1 a 1.9 mitosis, 2.0 a 3.9 mitosis, 4 a 6.9 mitosis, 7 a 9.9 mitosis y más de 10 mitosis por mm² (Figuras 3 y 4).⁵

Figura 1

Espesor de Breslow, desde la superficie de la capa granular (punta de la flecha) hasta la célula tumoral más profunda (punta de la flecha) (H&E 40X).



Indicadores de pronóstico

- El índice pronóstico fue calculado al multiplicar el espesor del tumor en mm por el número de mitosis por mm², contadas éstas en un campo de gran aumento (400X) en un microscopio de luz. Los resultados fueron expresados en varios intervalos, como fue establecido por Kopf y colaboradores: de 0 a 0.99, 1.0 a 10.99, 11.0 a 18.99 y ³ 19.¹⁰

Varias pruebas estadísticas fueron aplicadas de acuerdo con las variables estudiadas: para esto se usó el programa para computadora "Epi-Info" (versión 6), y para determinar si existían relaciones significativas entre las variables histológicas y la supervivencia se utilizó la prueba de "chi" cuadrado de tendencia lineal. También se calculó el valor de "P" para cada análisis y fueron considerados estadísticamente significativos solamente cuando "P" fue de 0.05 o menor.

RESULTADOS

De 25.000 estudios histológicos realizados en el laboratorio de Dermatopatología en 20 años, 301 casos han sido diagnosticados como MM, correspondiendo al 1.19% de los casos. Sólo 36 pacientes con MM fueron incluidos en el estudio, ya que cumplían con todos los requisitos previamente estipulados. De estos 36 pacientes, 21 eran mujeres y 15 hombres. Todos ellos fueron tratados con resección quirúrgica amplia y sus placas histológicas revisadas en su totalidad para determinar los factores pronóstico. 27 (75%) de los 36 pacientes estaban vivos 5 años después del diagnóstico. Los 9 pacientes restantes habían muerto en el transcurso de este tiempo como consecuencia de la neoplasia.

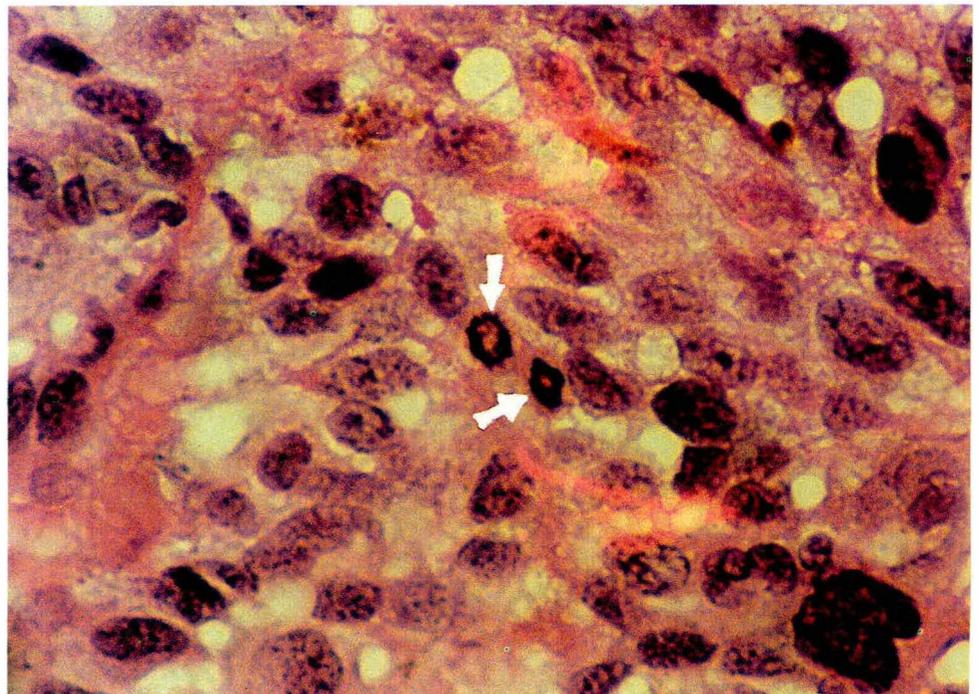
Al analizar el nivel de invasión de Clark en relación con la supervivencia (Figura 5), se observó cómo el porcentaje de pacientes que murieron en los 5 años después del diagnóstico fue mayor entre los que tenían

un nivel de invasión alto en el momento del diagnóstico, y las diferencias en los correspondientes intervalos eran estadísticamente significativas ($P = 0.02081$).

En cambio, no se observó relación entre la supervivencia y el índice de Breslow (Figura 6). Pacientes en el rango de 0 a 0.75 mm tuvieron una supervivencia menor que los del rango siguiente (entre 0.76 y 1.49 mm); lo mismo ocurrió con los pacientes con lesiones en el intervalo mayor a 3 mm, el cual superó en supervivencia al intervalo precedente (entre 2.26 y 3 mm). Sin embargo, estas diferencias no presentaron significancia estadística ($P = 0.10927$).

El porcentaje de pacientes vivos, 5 años después del diagnóstico, a semejanza de lo que ocurrió con el nivel de invasión de Clark, disminuyó con el aumento del

Figura 2. Mitosis múltiples (flechas) (H&E 1000X).



promedio de mitosis por mm² (Figura 7), mientras que esta relación era inversa en relación con los fallecimientos en este mismo período. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en los primeros cuatro intervalos, pero sí lo fueron con un número de mitosis >10 por mm² ($P = 0.02$).

Indicadores de pronóstico

En cuanto al índice pronóstico (Figura 8) la supervivencia disminuyó a medida que aumentó el índice en todos los intervalos, y también en todos ellos las diferencias fueron estadísticamente significativas ($P = 0.02667$).

DISCUSION

El MM es la principal enfermedad fatal que se origina en la piel.¹⁻³ Tradicionalmente se ha considerado que tiene un comportamiento impredecible, de ahí la importancia de la identificación de factores que puedan ser indicadores de un determinado comportamiento biológico del tumor.

En 1969 Clark describió la clasificación de los MM en 5 niveles, según la profundidad de la invasión por las células malignas.¹⁶ Estos niveles de invasión pueden ser considerados como etapas cronológicas asociadas con el comportamiento biológico de las células tumorales.¹⁸ La diferencia básica entre las células en el nivel I y II es la capacidad de las segundas para atravesar la membrana basal e invadir las dermis. Por otro lado, la dermis papilar tiene como función sostener la epidermis y los anexos, mientras que las dermis reticular constituye un ambiente hostil, por lo cual la progresión a nivel IV de invasión puede reflejar la adquisición de las células del MM, de una mayor capacidad de invasión, infiltración y de producción de metástasis.¹⁸

Nuestros resultados concuerdan con el concepto aceptado que cuanto más alto es el nivel numérico de invasión menor es la posibilidad de supervivencia a 5 años.^{6-9,11,12,16} Sin embargo, esta clasificación no debe usarse como único factor pronóstico, debido a que con frecuencia se presentan dificultades en su utilización por tratarse de una evaluación subjetiva.^{5-9,11,12,19} Esta dificultad fue ilustrada por Larsen en 147 casos de MM²⁰, los cuales fueron evaluados histológicamente para determinar el nivel de invasión, por diferentes patólogos, existiendo concordancia sólo en el 70% de los casos, siendo mayores las diferencias en los grados II, III y IV.

En nuestro medio esta dificultad podría ser mayor si se tiene en cuenta que en el Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, de 25.000 estudios histológicos realizados en 20 años, en el 1.19% de los casos se diagnosticó MM en los distintos estadios; por lo tanto, la mayoría de los patólogos tienen poca experiencia en la aplicación de este factor pronóstico.

En relación con el índice de Breslow, desde que fue publicado este sistema de medición del espesor del MM¹⁷, ha sido considerado como el indicador pronóstico más confiable, e incluso se ha sugerido que aunque los otros factores indiquen un pronóstico favorable, si el espesor es > 0.76 mm, la supervivencia a 5 años sería cada vez menor.^{1, 6-9, 11,12,17}

En nuestros resultados la supervivencia no guardó relación con el espesor de Breslow. Pacientes en el rango de 0 a 0.75 mm tuvieron una supervivencia menor que los de rango siguiente, entre 0.76 y 1.49 mm. Igual fenómeno ocurrió con el intervalo correspondiente a las lesiones > 3 mm, el cual superó en supervivencia al intervalo precedente, de 2.26 a 3 mm; sin embargo, las diferencias entre los diferentes rangos no fueron estadísticamente significativas. En un intento por corregir los anteriores hallazgos, se modificaron los intervalos de acuerdo con los recientemente propuestos por la Sociedad Americana de Cáncer²¹, consistente en dividir el espesor IV en dos intervalos, así: tumores con espesor entre 2.26 y 4 mm corresponden al nivel IV y un espesor > 4 mm corresponden a un nivel V. A pesar de lo anterior, nuestros resultados continuaron sin presentar significancia estadística.

En la literatura mundial ha habido múltiples informes de MM delgados, que han producido metástasis y causado la muerte del paciente.²²⁻²⁸

Las razones aducidas para esta discordancia entre el espesor de Breslow y la supervivencia fueron analizados por Ackerman²², quien sostiene que el espesor del MM varía con el sitio anatómico, teniendo en cuenta que el grosor de la piel cambia normalmente en diferentes lugares. Otra razón dada por Ackerman, en contra de la validez del espesor de Breslow, es la presencia de ulceración. Esto mismo fue considerado en un análisis de multivariados realizado por Kuehn-Petzoldt²⁷, quien encontró que pacientes con MM de 1.5 mm, de sexo femenino y sin ulceración, el 98% estaban vivas a los 8 años, mientras que mujeres con MM > 1.5 mm de espesor y ulcerado tenían una supervivencia a 8 años de tan sólo 46%.

Otros autores han intentado explicar el comportamiento desfavorable en tumores delgados por el hallazgo de un nivel de Clark profundo.^{23,26,29} Específicamente, Evans y Mc Cann²⁶ definieron como pacientes de alto riesgo para presentar metástasis los que tienen MM < 0.76 mm con nivel de Clark IV, mientras

Indicadores de pronóstico

que consideraran como pacientes con riesgo medio quienes tienen un MM con igual grosor, pero con un nivel de Clark II o III. Otra posible razón por la cual el espesor de Breslow encontrado en nuestros pacientes no se correlacionó en forma significativa con la supervivencia, fue que aunque todos recibieron tratamiento quirúrgico, el tipo de tratamiento no fue uniforme, porque ha sido difícil establecer normas específicas de manejo.

En el análisis del promedio de mitosis encontramos una relación inversamente proporcional entre éste y la supervivencia a 5 años. Este tipo de correlación ha sido previamente descrita, tanto en forma independiente⁹ como dependiente del espesor del tumor.³⁰ Eldt y col.³¹ ajustaron el promedio de mitosis al grosor del tumor y encontraron que ellas continuaban siendo significativas en forma aislada. Otros autores condicionan el valor pronóstico de una alta actividad a la presencia de otras variables, como la localización en el tronco y miembros inferiores³², el espesor entre 1.51 y 3.99 mm³³ y el espesor >4 mm.³⁴ Schmoekel y col.³⁵ encontraron que un promedio >25 mitosis por mm² se relacionaba con un porcentaje muy alto de presencia de metástasis en los pacientes (97.9%).

En relación con el índice pronóstico, definido en 1978 por Schmoekel y Braun-Falco⁵, considerando el espesor como la distancia entre la célula neoplásica más superficial y la más profunda, encontraron que el índice pronóstico era más confiable como indicador de mayor supervivencia que el espesor del tumor o el nivel de invasión, tomadas como variables aisladas, pero no mejor que el número de mitosis sola.⁵ Por otro lado, Kopf y col. modificaron el índice pronóstico¹⁰, al utilizar los criterios determinados por Breslow¹⁷ consistentes en medir el espesor desde la parte más superficial de la capa granular hasta la parte más profunda del tumor. En un estudio cooperativo con 879 pacientes de MM, estadio I, concluyeron que un índice pronóstico ³ 19 es un factor predictivo negativo en relación con la supervivencia¹⁰. En nuestro estudio, esta relación inversa fue observada; sin embargo, queremos destacar que, como ya fue planteado, nuestra evaluación del espesor de Breslow no mostró diferencias estadísticamente significativas, por lo cual las diferencias observadas en el análisis del índice pronóstico están dadas por el valor del promedio de mitosis, exactamente como había sido antes notado por Schmoekel y Braun-Falco.⁵

Se debe tener en cuenta que el promedio de mitosis y el espesor de Breslow son medidas diferentes, puesto

que el primero se relaciona con el crecimiento de una subpoblación de células del MM, lo cual está, a su vez, directamente relacionado con el potencial de metástasis³⁶⁻³⁸; en contraste, el grosor de Breslow puede correlacionarse con el pronóstico como una variable más estática, relacionada con la duración del MM.¹⁰

Consideramos que el presente trabajo demuestra la importancia de factores histológicos como el nivel de Clark y el promedio de mitosis en relación con la supervivencia en el MM cutáneo, estadio clínico I, en nuestro medio, y que la determinación de estos factores adversos está perfectamente al alcance de todos los patólogos sin necesidad de aditamentos especiales y, por lo tanto, pueden y deben ser informados rutinariamente en el estudio histológico de todos los pacientes con este diagnóstico.

SUMMARY

At this work we are evaluating the importance, in our ambient conditions, of four important histologic factors in relation to the forecast, in malignant melanoma clinical stage I. A descriptive work was carried out on 36 patients, whose diagnosis was Malignant Melanoma stage I. These were chosen from the files of the Dermatopathology Laboratory of Universidad de Antioquia, between January 1976 and December 1989, where it was possible to determine the five year survivability after the diagnosis. In all of them, the survival data after five years of the diagnosis and the histological slides were obtained.

In the later the following features were evaluated: Clark's level of invasion, the Breslow's thickness of the tumour, the mitotic rate per square millimeter, and the prognostic index. These results were correlated with the survival period, in order to evaluate their prognostic importance.

Our findings determined that the Clark's level of invasion and the mitotic rate was more important than the Breslow's thickness; the value of prognostic index was related to that of the mitotic rate. Our results are important because, as described before, the main prognostic indicators in malignant melanoma are easy to obtain with the H&E slides without any special implements.

Keys words: Malignant melanoma, Clark's level, Breslow thickness, mitotic rate, Prognostic index.

Indicadores de pronóstico

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Fernando Montoya Maya por su asesoría en el análisis estadístico de las variables y al doctor Diego Elías Jaramillo Jaramillo por su colaboración en la consulta del archivo.

Figura 3
Supervivencia a cinco años en pacientes con melanoma maligno, estadio I según nivel de Clark.

SUPERVIVENCIA		
NIVEL	VIVOS %	MUERTOS %
I	100	0
II	100	0
III	86.66	13.34
IV	64.28	35.72
V	33.33	66.67

SUPERVIVENCIA				
NIVEL	SI		NO	
	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE
I	1	100	0	0
II	3	100	0	0
III	13	86.66	2	13.34
IV	9	64.28	5	35.72
V	1	33.33	2	66.67

Figura 4
Supervivencia a cinco años en pacientes con melanoma maligno, estadio I, según espesor de Breslow.

SUPERVIVENCIA		
Rango en mm.	VIVOS %	MUERTOS %
0-0,75	86	14.29
0,76-1,49	89	11.12
1,50-2,25	75	25.00
2,26-3,0	50	50.00
>3,0	60	40.00

SUPERVIVENCIA				
NIVEL	SI		NO	
	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE
I	1	100	0	0
II	3	100	0	0
III	13	86.66	2	13.34
IV	9	64.28	5	35.72
V	1	33.33	2	66.67

Figura 5
Supervivencia a cinco años en pacientes con melanoma maligno, estadio I, según el promedio mitótico.

SUPERVIVENCIA		
INTERVALO	VIVOS %	MUERTOS %
0,1-1,9	100	0.00
2,0-3,9	85.7	14.28
4,0-6,9	81.81	18.18
7,0-9,9	75.00	25.00
>10	38	63

SUPERVIVENCIA				
NIVEL	SI		NO	
	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE
I	1	100	0	0
II	3	100	0	0
III	13	86.66	2	13.34
IV	9	64.28	5	35.72
V	1	33.33	2	66.67

Figura 6
Supervivencia a cinco años en pacientes con melanoma maligno, estadio I, según índice pronóstico.

NIVEL	CLASIFICACION	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)
I	El melanoma está confinado a la epidermis y sus anéxidos; no rompe la membrana basal	100
II	El melanoma rompe la membrana basal y penetra en la dermis papilar	99
III	El melanoma compromete la dermis papilar hasta el límite con la dermis reticular	95
IV	El melanoma penetra y compromete la dermis reticular	75
V	El melanoma invade hasta la grasa subcutánea	39

Fuente: Burchell RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB et al. (eds) Dermatology in General Medicine, 4th ed, New York: McGraw-Hill, 1993:1

SUPERVIVENCIA				
NIVEL	SI		NO	
	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE
I	1	100	0	0
II	3	100	0	0
III	13	86.66	2	13.34
IV	9	64.28	5	35.72
V	1	33.33	2	66.67

**Tabla 1 - CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DEL MM
SEGUN CLARK**

NIVEL	CLASIFICACION	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)
I	El melanoma está confinado a la epidermis y sus apéndices no rompen la membrana basal	100
II	El melanoma rompe la membrana basal y penetra en la dermis papilar	99
III	El melanoma compromete la dermis papilar hasta el límite con la dermis reticular	95
IV	El melanoma penetra y compromete la dermis reticular	75
V	El melanoma invade hasta la grasa subcutánea	39

Fuente: Barnhill RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB et al. (eds). Dermatology in General Medicine. 4th ed, New York, McGraw-Hill, 1993.1

**Tabla 2 - CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DEL MM
SEGUN BRESLOW**

NIVEL	CLASIFICACION (mm)	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)
I	0.0-0.075	100
II	0.76-1.9	86
III	1.50-2.25	69
IV	2.26-3.00	37
V	>3.00	23

Fuente: Chanda JJ. Diagnóstico clínico y factores pronósticos en melanoma cutáneo maligno primario. Clin Med NA, 1986⁴

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnhill RL, Mihm MC, Fitzpatrick JR, et al. Neoplasms: malignant melanoma. En: *Dermatology in General Medicine*: Fitzpatrick TB et al (ed.), 4th ed. McGraw Hill. New York 1993; 1078-1115.
2. Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consens Dev Conf Consens Statment 1992; 10:1-25.
3. Rigel DS. Epidemiology and prognostic factors in malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992; 28:7-10.
4. Chanda JJ. Diagnóstico clínico y factores pronósticos en melanoma cutáneo maligno primario. *Clin Med NA* 1986; 1:39-55.
5. Schomocckel C, Braun-Falco O. Prognostic Index in malignant melanoma. *Arch. Dermatol* 1978; 114:871-873.
6. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Silverman, MK. Factors influencing survival in melanoma. *Dermatol Clin* 1992; 9: 631-642.
7. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA. Multifactorial analysis of melanoma II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 1979; 86:343-351.
8. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Truck BC, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1893-1904.
9. Day CL, Mihm MC, Lew RA, Kopf AW, Sober AJ, Fitzpatrick TB. Cutaneous malignant melanoma: Prognostic guidelines for physicians and patients. *CA* 1982; 32:133-122.
10. Kopf A, Gross D, Rogers G, Rigel D, Hellman LJ, Levenstein M, et al. Prognostic Index for malignant melanoma. *Cancer* 1987; 59:1236- 1241.
11. Balch CM, Milton GW, (eds). *Cutaneous Melanoma Clinical Management and Treatment, Results Worldwide*. 1985, Lippincott, Philadelphia.
12. Crotty KA, McCatthy SW, Palmer AA, Thompson JF, Gianoutsos MP. Malignant melanoma in childhood: A clinic-pathologic study of 13 cases and comparison with Spitz nevi. *World J Surg* 1992; 16:179-185.
13. Slinguff CL, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 95-99.
14. Stankard C, Cruse CW, Cox C, Wells KE, King J, Reintgen DS. The concept of lymph node dissections in patients with malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992; 28:33-38.
15. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 45:3012-3017.
16. Clark WH, From L, Bemardino, E H, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 1969; 29:705-727.
17. Breslow A. Thickness cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-908.
18. Elder DE, Murphy GF. Malignant tumors (melanoma and related lesions): Prognostic models for common melanomas. En: *Atlas of Tumor Pathology. Melanocytic tumors of the skin*. Third series. Armed Forces Institute of Pathology 1991; 154-165.
19. Roman SG, Han MC, Gupta TKD. Histologic prognostic Indicators in cutaneous malignant melanoma. *Seminars in Oncology* 1980; 15: 558-565.
20. Larsen TE, Little JH, Orell SR, et al. International Pathologists congruence survey on quantitation of Malignant Melanoma. *Pathology* 1980; 12: 245-253.
21. Johnson TM, Smith II J W, Nelson BR, et al. Current therapy for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 689-707.
22. Green MS, Ackerman BA. Thickness is not an accurate gauge of prognosis of primary cutaneous melanoma. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 461- 473.
23. Naruns P, Nizze J, Cochran A, et al. Recurrence potential of thin Primary Melanomas. *Cancer* 1986; 57 545-548.
24. Slinguff C, Vollner R, Reintgen D, et al. Lethal "thin" Malignant Melanoma: identifying patients at risk. *Ann Surg* 1988; 208: 150-161.
25. Blessing K, McLaren K, McLean A, et al. Thin Malignant Melanomas (less than 0.5 mm) with metastasis: A histological study and survival analysis. *Histopathology* 1990; 17:389-395.
26. Evans J, McCann B. A new Protocol for the Treatment of stage cutaneous Malignant Melanoma: Interim Results of the first 806 patients treated. *Br. J. Plast Surg*, 1990; 43: 426-430.
27. Kuehn -Petzoldt C, Wiebelt H, Berger H. Prognostic groups of patients with Stage I Melanoma. *Arch Dermatol* 1983; 119: 816-819.
28. Heenan P, English D, Darcy C, et al. Survival among patients with stage I Cutaneous Malignant Melanoma Diagnosed in Western Australia in 1875/1976 and 1980/1981. *Cancer* 1991; 68: 2079-2087.
29. Vilmer C, Bailly C, Doussal VL, et al. Thin melanomas with unusual aggressive behavior: A report of nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 439-445.
30. Mc Govern VJ, Shaw HM, Milton GW, et al. Prognostic significance of the histopathologic features of malignant melanoma. *Histopathologic* 1979; 3:385-393.
31. Eldh J, Boeryd B, Peterson LE. Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma in stage I. *Scand J Pl Reconstr Surg* 1978; 12:243-355.
32. Day CL, Sober AJ, Kopf AW, et al. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the lower extremity: Location on foot as independent risk factor for recurrent disease. *Surgery* 1981; 89: 599-603.
33. Day CL, Mihm MC, Lew RA, et al. Prognostic factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99 mm): A conceptual model for tumor growth and metastasis. *Ann Surg* 1982; 195: 35-42.
34. Van der Esch EP, Cascinell N, Preda F, et al. Stage I melanoma of the skin: Evaluation of prognosis according to histologic characteristics. *Cancer* 1983; 48:1688-1673.
35. Schoeckel C, Bockelbrink A, Bockerbrink H, et al. Low and high risk melanoma I: Evaluation of clinical and histologic prognosticators in 585 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 227-235.
36. Fidler IJ, Kripke MI. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science* 1983; 26: 893-895.
37. Nowel PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976; 194: 23-28.
38. Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of the cancer metastasis. *Nature* 1980; 283: 139-149.