

Implicaciones de los tipos clínico-patológicos, de los niveles de invasión y del espesor máximo del tumor

HECTOR ABELARDO RODRIGUEZ-MARTINEZ*

Se presenta una breve revisión histórica de los trabajos que condujeron al conocimiento de los cuatro tipos clinicopatológicos de melanoma maligno que actualmente se aceptan, a saber: de peca melanótica, diseminación superficial, nodular y acral lentiginoso. Se revisan los numerosos trabajos que proporcionaron las bases morfológicas sobre las cuales Clark propuso sus niveles de invasión y Bestow el espesor máximo del tumor, así como las implicaciones que tienen los diferentes niveles (I a V) y los espesores crecientes (0.75 a 4 mm) en lo que se refiere a potencial de recurrencias locales, metástasis y mortalidad. Se concluye que el espesor máximo del tumor es el mejor índice para planear un tratamiento y para estimar el pronóstico de una lesión en particular.

El diagnóstico histopatológico escueto de melanoma maligno es inaceptable en la actualidad. Los criterios tradicionales que han servido hasta ahora para diagnosticar al melanoma, tales como tumor maligno constituido por células epitelioides y/o fusiformes dotadas de melanina, actividad de unión, falta de cohesión celular, pleomorfismo celular y nucléolos prominentes, mitosis atípicas y abundantes, invasión epidérmica y dérmica, e infiltrado linfoplasmocitario asociado a la lesión, apenas si son suficientes para diagnosticar las lesiones avanzadas. Ha sido hasta los últimos años que contamos con los conocimientos clinicopatológicos necesarios para llevar a cabo al identificación de las etapas iniciales del melanoma,¹ que reconocemos diferentes tipos biológicos de melanoma^{1,3} y que sepa-

ramos el curso de la enfermedad en diferentes niveles de invasión¹ y en estadios clínicos.^{4,6} Esto ha dado lugar a que se pueda establecer un diagnóstico temprano,^{1,3} a que se pueda aconsejar un tratamiento conservador o agresivo para una lesión en particular, y a que se tengan bases para intentar un pronóstico.⁶

Es creencia general que los conceptos que permiten separar a los "melanomas buenos de los melanomas malos" se originaron a partir de los trabajos de Clark y col.¹ de McGovern² o de Breslow.^{4,5} Sin embargo, dicha separación se inició desde 1948 cuando Spitz⁷ identificó los "melanomas juveniles" como lesiones névicas carentes de malignidad, a pesar de un aspecto histopatológico altamente parecido al del verdadero melanoma. También Allen y Spitz⁸ detectaron que cuando el paciente es del sexo femenino, las lesiones son pequeñas, sin ulceración y poco profundas, así como poco pleomórficas y con escasas figuras de mitosis, el pronóstico es mejor. En 1955 Lund e Ihnen⁹

Recibido: 6 de junio de 1984.

Aceptado: 4 de marzo de 1985.

*Unidad de Patología. Hospital General de México. Secretaría de Salud.

demostraron que la sobrevida a 5 años de un grupo de 93 pacientes con melanoma era de 75 por ciento cuando el melanoma invadía solamente la dermis superficial, de 29 por ciento cuando toda la dermis estaba invadida, y de sólo 11 por ciento cuando el tumor llegaba hasta el tejido celular subcutáneo. Con un estudio clinicopatológico de 117 melanomas practicado en 1958, Lane, Lattes y Malm¹⁰ avanzaron en la identificación de parámetros de buen y mal pronóstico. Por ejemplo, encontraron que las lesiones menores de 2 cm. tenían una sobrevida a 5 años en 61 por ciento y las mayores de 2 cm de apenas 16 por ciento. Estos mismos autores¹⁰ demostraron que en lesiones menores de 2 cm la sobrevida a 5 años excedía el 83 cuando el melanoma tenía actividad de unión lateral, y en cambio era solamente de 38 por ciento cuando la actividad de unión lateral estaba ausente.

Los trabajos que definitivamente vinieron a dejar el camino preparado para que posteriormente Clark y Col. propusieran los niveles de invasión, fueron el de Petersen, Bodenham y Lloyd¹¹ publicado en 1962 y el de Mehnert y Heard,¹² publicado en 1965. Los primeros autores identificaron tres estadios en el desarrollo del melanoma maligno: el estadio 1 sin invasión a la dermis, el estadio 2 con invasión a la dermis (pero sin formación de tumor), y el estadio 3 con formación de tumor. Equipararon los estadios 1 y 2 con lo que ya se conocía como melanoma superficial o léntigo maligna y al estadio 3 lo subdividieron en dos tipos, con halo y sin halo pigmentado. El estudio demostró que el estadio 1 tenía una sobrevida a 5 años de 100 por ciento, el estadio 2 de 82 por ciento el estadio 3 con halo pigmentado de 51 por ciento, estadio 3 sin halo pigmentado de 32 por ciento. Por otro lado, en el trabajo de Mehnert y Heard se propusieron 4 niveles de invasión: el 0 ó *insitu*, el 1 ó superficial, el 2 ó intradérmico y el 3 ó subcutáneo. La sobrevida para los niveles 1, 2, y 3 fue respectivamente de 77.6 y 8 por ciento. Era natural que estos trabajos fueran posteriormente imitados y mejorados, ya que sus resultados eran altamente significativos.

Tipos Clinicopatológicos

Los trabajos de Clark y Cols.¹ en los Estados Unidos de Norteamérica y de McGovern² en Australia, contribuyeron a identificar tres tipos clinicopatológicos de melanoma maligno (Cuadro 1). Estos tipos son el melanoma originado en la peca melanótica de Hutchinson, el melanoma de diseminación superficial y el melanoma nodular. Posteriormente fue descrito por Arrington y Col.³ un cuarto tipo clinicopatológico que se conoce como melanoma acral lentiginoso,^{13,14} donde por tener el mismo comportamiento biológico y el mismo pronóstico se incluyó también al melanoma subungueal. A continuación se describen las características clinicopatológicas de estas cuatro variedades de melanoma.

Melanoma de Peca Melanótica. Característicamente se presenta en mujeres viejas en zonas expuestas a la luz solar, como en la mejilla. La lesión inicialmen-

Cuadro 1

MELANOMA MALIGNO CUTANEO TIPOS CLINICOPATOLOGICOS Y MORTALIDAD A 5 AÑOS

TIPOS	MORTALIDAD PORCENTAJE
Melanoma de Peca Melanótica	{ 3.5 20.0
Melanoma de Diseminación Superficial	31.5
Melanoma Nodular	51.1
Melanoma Acral Lentiginoso	{ 66.6 89 +
+ A 3 años. ¹³	

te aparece como una mancha plana no palpable que varía del color café al negro, es frecuente que se presenten zonas blanco grisáceas de involución y una forma muy irregular. Después de una larga evolución clínica, que varía entre 5 y 15 años, aparece un nódulo definitivo en alguna parte de la mancha, lo cual ocurrió en el 53 por ciento de los casos de Wayte y Helwig.¹⁵ Microscópicamente se observa una proliferación de melanocitos atípicos que alternan con melanocitos normales en el estrato basal de la epidermis. Es frecuente y característico que se encuentren afectados los folículos pilosos. Cuando la lesión se hace invasora es común la aparición de células neoplásicas fusiformes. El pronóstico en general es bueno, en los 85 casos de Wayte y Helwig¹⁵ solamente 3 pacientes murieron por tumor; sin embargo, en los veinte casos estudiados por McGovern² hubo una mortalidad de 20 por ciento o cinco años. Se ha descrito¹⁶ otra variedad de melanoma originado en peca melanótica, el melanoma desmoplásico; como su nombre lo indica se asocia a importante fibrosis, las células que lo componen son fusiformes y el patrón arquitectónico recuerda a un fibrohistiocitoma atípico. El pronóstico es más malo que para el melanoma de peca melanótica ordinaria, después de múltiples recurrencias aproximadamente dos terceras partes de los pacientes presentan metástasis.¹⁷ El melanoma desmoplásico no debe confundirse con el nevo desmoplásico del cual se distingue porque este es una variante del nevo Spitz y no se asocia a peca melanótica.¹⁸

Melanoma de Diseminación Superficial. Es el más común en los Estados Unidos de Norteamérica y en Australia¹⁹ pero en nuestra experiencia es el tipo más raro en México. Se localiza en cualquier parte del cuerpo, aunque tiene cierta predilección por las piernas en mujeres. En un principio la lesión se presenta como una placa de bordes palpables, su forma puede ser redonda u ovoide, arciforme o cartográfica.

Siempre muestra una variedad de colores, entre los que incluyen el café, negro, rosado, azul y violeta. Es muy frecuente que se identifiquen también áreas de color blanco grisáceo, que corresponden a involuación focal. Tardíamente aparece un nódulo, que puede ser negruzco o de color rosado. Histopatológicamente, la lesión se caracteriza por una epidermis acantótica con numerosos melanocitos de citoplasma claro, que individualmente o en pequeños grupos infiltran todo el espesor de la epidermis. El aspecto microscópico grueso recuerda a la enfermedad de Paget de la piel, por lo que McGovern² llama a esta variedad de melanoma de tipo pagetoide. Las zonas invasoras frecuentemente están compuestas por melanocitos de células claras o abalonadas, la actividad de unión debe extenderse por fuera de la zona invasora. El pronóstico de esta variedad de melanoma es más malo que el de peca melanótica, el 31.5 por ciento de 114 pacientes de Clark y cols. murieron por metástasis.

Melanoma Nodular. En general se presenta clínicamente como nódulo cupuliforme, como una placa o una masa ulcerada. Frecuentemente es de color negro, aunque puede haber lesiones amelánticas de color rosado, y no debe acompañarse de mancha o halo pigmentado por fuera de los límites del tumor. Se puede localizar en cualquier parte del cuerpo, su evolución es la más rápida de todos los tipos de melanoma y como promedio tienen 49 años los pacientes afectados. Microscópicamente no hay características específicas para este tipo de melanoma, a excepción de que no debe haber actividad de unión por fuera del tumor propiamente dicho. El pronóstico es todavía más malo que el del melanoma de diseminación superficial, en las series de Clark y Cols. hubo una mortalidad de 51.1 por ciento.

Melanoma Acral Lentiginoso. Frecuentemente se presenta en las extremidades, es muy común en las plantas, palmas y regiones subungueales. Junto con el melanoma nodular es el tipo de melanoma más frecuente en México. Los individuos afectados tienen como promedio 55 años y no hay predilección por ninguno de los sexos. Las lesiones más incipientes se presentan como una zona de melanosis o mancha de color negro, que es palpable. A corto o a largo plazo, la lesión se transforma en un nódulo frecuentemente ulcerado, rodeado por un halo de color negruzco. La lesión recuerda mucho a la peca melanótica, y de hecho así fue considerada erróneamente en un principio. Esta variedad de tumor también se presenta en regiones mucocutáneas, como el ano, la vagina, la cavidad oral y las fosas nasales. La zona invasora de este tumor no presenta ninguna característica microscópica especial. El diagnóstico histopatológico se hace en la mancha o halo, donde la epidermis es muy ecanótica y presenta en el estato basal numerosos melanocitos atípicos, frecuentemente dendríticos y con actividad mitótica anormal. El pronóstico es el peor de

todos los tipos de melanoma, en la serie de Arrington y Cols. la mortalidad a cinco años fue de 66.6 por ciento, mientras que en los pacientes de Coleman y Cols.¹³ la mortalidad a tres años alcanzó 89 por ciento.

Los cuatro tipos clinicopatológicos de melanoma han sido aceptados prácticamente por todos los expertos en el campo de la dermatopatología oncológica, pero un grupo encabezado por A. Bernard Ackerman²⁰ niega su existencia y simplifica los hallazgos a dos hechos intrínsecos. Primero, que los melanomas tienen una fase temprana de crecimiento horizontal o intraepidérmico, que puede ser de larga evolución y se acompaña de buen pronóstico. Segundo, que los melanomas, después de una corta o prolongada fase horizontal, presentan una fase tardía de crecimiento vertical, durante la cual ocurre invasión dérmica o vascular y con ello un cambio en el pronóstico. Afortunadamente el mismo grupo²⁰ acepta que el espesor de las lesiones es un factor que juega un papel importante en el tratamiento y en el pronóstico.

Niveles de Invasión

Como ya había quedado establecido al principio de este trabajo, Clark y Cols.¹ también propusieron que los melanomas se dividieran de acuerdo a su nivel histológico de invasión (Cuadro 2), utilizando como base los trabajos que fueron discutidos previamente.¹⁰⁻¹²

Por medio de la aplicación de los niveles de inva-

Cuadro 2
MELANOMA MALIGNO CUTANEO
NIVELES DE INVASION DE ACUERDO A
CLARK Y COLS.

- I Melanoma Intraepidérmico o *In Situ*
 - II Invasión Focal de la Dermis Papilar
 - III Invasión Masiva de la Dermis Papilar, llegando hasta interfase con la Dermis Reticular
 - IV Invasión de la Dermis Reticular
 - V Invasión del Tejido Celular Subcutáneo
-

sión de Clark a un importante grupo de pacientes con melanoma, se ha podido obtener la siguiente información (Cuadros 3 y 4). El nivel I o melanoma *in situ* en general no recurre y no da metástasis, aún cuando sea conservadoramente extirpado. El nivel II presenta una frecuencia muy baja de recurrencias y metástasis (4 por ciento), la mortalidad que causa es también baja (8 por ciento) y puede ser conservadoramente extirpado sin linfadenectomía regional. Los niveles III,

IV y V se acompañan de una frecuencia creciente de recurrencias y metástasis (del 32 al 78 por ciento); la mortalidad que causan también va en aumento conforme se incrementa la profundidad de invasión (del 12 al 85 por ciento). Los melanomas con estos tres niveles de invasión deben extirparse con límites amplios en el primario y acompañarse de linfadenectomía regional. Sin embargo, algunos autores no están de acuerdo con esta indicación, aunque hay que recordar que McNeer²¹ encontró focos microscópicos de melanoma maligno metastásico en el 23 por ciento de ganglios linfáticos extirpados que habían sido clínicamente negativos.

Espesor Máximo del Tumor

Para Alexander Breslow^{4,6} los niveles de invasión de Clark, no fueron una solución total para poder estimar con precisión el comportamiento biológico del melanoma maligno en sus etapas iniciales de infiltración. Estudió varios parámetros (diámetro, espesor y área transversal), antes de concluir que el espesor máximo del tumor era el índice que mejor correlacionaba con la frecuencia de recurrencias, metástasis ganglionares y mortalidad. El espesor máximo del tumor se mide por medio de un micrómetro ocular en un corte histológico bien orientado, se refiere a la distancia que existe entre el estrato granuloso de la epidermis y el punto de mayor invasión del tumor, en el cuadro 5 aparecen los diferentes espesores críticos que utilizó Breslow para dividir las lesiones.

En un estudio retrospectivo de 767 casos personales y de la literatura, de melanomas que habían medido menos de 0.76 mm de espesor, Breslow encontró que solo siete (0.9 por ciento) habían dado metástasis.

Cuadro 3

MELANOMA MALIGNO CUTANEO NIVELES DE INVASION DE CLARK EN RELACION A RECURRENCIAS Y METASTASIS

NIVEL DE INVASION	BRESLOW ⁶ + PORCENTAJE	HOLMES Y COL. ²⁷
I	0	0
II	4	0
III	33	32
IV	61	67
V	78	66

+ Recurrencias y Metástasis en general a 5 años

* Frecuencia de Metástasis a ganglios linfáticos extirpados al iniciarse el tratamiento

sis. Por otro lado, Day y Col.²² propusieron (Cuadro 6) que se aumentara este espesor crucial a 0.85 mm, porque en su casuística de 598 melanomas, del Hospital General de Massachusetts y de la Universidad

Cuadro 4

MELANOMA MALIGNO CUTANEO NIVELES DE INVASION DE CLARK EN RELACION A MORTALIDAD A 5 AÑOS

NIVEL DE INVASION	CLARK Y COL. ¹ PORCENTAJE	WANEBO Y COLS. ²⁶ PORCENTAJE
I	0.0	0
II	8.3	0
III	35.1	12
IV	46.1	34
V	52	85

Cuadro 5

MELANOMA MALIGNO CUTANEO FRECUENCIA DE METASTASIS GANGLIONARES DE ACUERDO AL ESPESOR MAXIMO DEL TUMOR

ESPOSOR (mm)	BRESLOW ⁶ * PORCENTAJE	ESPOSOR (mm)	BALCH Y COL. ²³ PORCENTAJE
0 -0.75	0	0 -0.76	0
0.76 -1.50	33	0.76 -1.5	25
1.51 -2.25	32	1.5 -3.99	51
2.26 -3.00	69		
» 3.00	84	» 4	62

*Frecuencia de metástasis a 5 años

+ Frecuencia de metástasis a 3 años

de Nueva York, no encontraron un solo tumor que hubiera dado metástasis si medía menos de ese espesor. Como consecuencia, para las lesiones que no alcanzan 0.76 mm de espesor máximo se recomienda una resección quirúrgica conservadora, márgenes quirúrgicos no muy amplios y que no se practique una disección ganglionar regional.

Cuadro 6

MELANOMA MALIGNO CUTANEO
SOBREVIDA A 5 Y 8 AÑOS DE ACUERDO AL
ESPESOR MAXIMO DEL TUMOR

BRESLOW ⁵		DAY Y COL. ²²	
ESPESOR (mm)	SOBREVIDA A 5 AÑOS PORCENTAJE	ESPESOR (mm)	SOBREVIDA A 8 AÑOS PORCENTAJE
0.0 -0.76	100	0 -0.85	99 +- 1
0.76 -1.50	70	0.85 -1.69	93 +- 2
» 1.50	64	1.70 -3.60	69 +- 5
» 1.50		» 3.60	38 +- 6

* En 22 pacientes tratados con linfadenectomía
= En 35 pacientes tratados sin linfadenectomía
+ En 598 pacientes con melanomas en estadio clínico I (sin metástasis inicialmente)

Para los melanomas que midieron entre 0.76 y 1.50 mm de espesor máximo, Breslow encontró un 33 por ciento de metástasis (Cuadro 5) y una sobrevida de 70 por ciento a cinco años (Cuadro 6). Por otro lado, Balch y cols.²³ encontraron una frecuencia de metástasis más baja, 25 por ciento, pero en sus casos había más mujeres que hombres y las lesiones eran únicamente de extremidades, y es bien conocido que ambos factores son de buen pronóstico.²⁴ Sin embargo, es sorprendente que en el estudio de Day y Col.²²⁻²⁵ en lesiones que median entre 0.85 y 1.69 mm de espesor máximo, se obtuviera una sobrevida de 93 por ciento a ocho años (Cuadro 6). Para melanomas de este espesor se aconseja también márgenes quirúrgicos conservadores (entre 1 y 3 cm), basándose en que en un estudio de 799 melanomas del Registro del Grupo de Melanoma de la Organización Mundial de la Salud,⁶ en estadios clínicos I y II y tumores con un espesor no mayor de 2 mm no se encontró correlación entre la frecuencia de recurrencias y el tamaño de los márgenes quirúrgicos. En cambio, existe un acuerdo general de que en este grupo de lesiones sí se practique una disección ganglionar regional profiláctica, porque entre una tercera y una cuarta parte de los pacientes van a presentar metástasis (Cuadro 5).

Cuando el melanoma sobrepasa un espesor máximo crítico de 1.5 a 1.7 mm empeora gradualmente su comportamiento biológico (Cuadros 5 y 6). Mientras que en los tumores que miden menos de 1.5 mm de espesor máximo la frecuencia de recurrencias en la cicatriz de extirpación es de 1 por ciento, para aquellos que miden entre 1.6 y 3 mm. es de 5 por ciento y para los que miden más de 3 mm es de 6 a 11 por ciento

a pesar de que los márgenes quirúrgicos sean amplios (entre 1 y 5 cms). Como complemento a lo que el cuadro 5 muestra, en relación a la frecuencia de metástasis ganglionares de acuerdo al espesor máximo del tumor, Breslow encontró que combinando sus melanomas de extremidades con los de Wanebo y Col.,²⁶ se demostraba que los tumores que median entre 1 y 1.9 mm habían dado metástasis en el 26 por ciento en tanto que en aquellos que habían medido entre 2 y 2.9 mm la frecuencia aumentaba a 53 por ciento. Por otro lado, la disección ganglionar-regional en melanomas que drenan a un solo grupo ganglionar está indicada y el procedimiento mejora la sobrevida. Breslow demostró (Cuadro 6) que aquellos pacientes tratados con extirpación de la lesión más disección ganglionar tenían una sobrevida a cinco años en 64 por ciento, mientras que los pacientes tratados solamente con extirpación de la lesión tenían una sobrevida de 31 por ciento. Esta cifra, sin embargo, se modificó importantemente cuando el seguimiento alcanzó los 10 años, pues la diferencia se redujo a solo 10 por ciento a favor de los pacientes linfadenectomizados. A mayor abundamiento, el Registro del Grupo de Melanoma de la Organización Mundial de la Salud, encontró que en los melanomas que miden entre 3 y 4.5 mm de espesor máximo, había un 19 por ciento de mejor sobrevida en los pacientes que habían recibido linfadenectomía regional. En conclusión: se aconseja que en los tumores muy delgados (0.76 mm) y muy gruesos (4.5 mm) no se practique linfadenectomía, porque ésta no modifica el pronóstico. Es el grupo intermedio (0.76-4.5 mm) el que si recibe el beneficio del procedimiento.

Después de una larga confrontación entre los que defienden los niveles de invasión de Clark y lo que apoyan el uso del espesor máximo del tumor de Breslow, se han dado los siguientes argumentos a favor del espesor máximo. Primero, es un método más reproducible; con los niveles de invasión de Clark solo pudo haber acuerdo en el 69 por ciento de casos estudiados por él y por un grupo de patólogos no académicos. Según, la información pronóstica que proporciona el espesor máximo es de 95 a 100, en tanto que con los niveles de invasión es de 40 a 50 por ciento solamente. Tercero, en los niveles de invasión I y II hay correlación con el espesor máximo del tumor, pero los niveles III, IV y V no hay ninguna correlación, ya que la piel tiene un espesor que varía en diferentes partes del cuerpo. Cuarto, en lesiones delgadas ambos métodos dan resultados comparables, pero en lesiones gruesas los niveles de invasión subestiman frecuentemente el potencial de mortalidad. En conclusión, la información con que contamos actualmente prueba que el espesor máximo del tumor es superior a los niveles de invasión para elegir el tratamiento adecuado y estimar el pronóstico para una lesión en particular.

REFERENCIAS

1. CLARK, W.H. JR., FROM, L., BERNARDINO, E.A., MIHM, M.C.: *The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin.* Cancer, 1969;29:705.
2. MCGOVERN, V.J.: *The classification of melanoma and its relationship with prognosis.* Pathology, 1970;2:85.
3. ARRINGTON, J.J. 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.
4. BRESLOW, A.: *Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in the prognosis of malignant melanoma.* Ann. Surg. 1970;172:902.
5. BRESLOW, A.: *Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma.* Ann. Surg. 1975;182:572.
6. BRESLOW, A.: *Prognosis in cutaneous melanoma: Tumor thickness as a guide to treatment.* Pathology Annual 1980;15:1.
7. SPITZ, S.: *Melanomas of childhood.* Am. J. Pathol. 1948;24:591
8. ALLEN, A.C., SPITZ, S.: *Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis.* Cancer, 1953;6:1.
9. LUND, R.H., IHNEN, M.: *Malignant melanoma. Clinical and pathologic analysis of 93 cases. Is prophylactic lymph node dissection indicated?* Surgery, 1955;38:652.
10. LANE, N., LATTES, R., MALM, J.: *Clinicopathological correlations in a series of 117 malignant melanomas of the skin of adults.* Cancer, 1958.
11. PETERSEN, N.C., BODENHAM, D.C., LLOYD, O.C.: *Malignant melanomas of the skin. A study of the origin, development, aetiology, spread, treatment, and prognosis.* Brit. J. Plastic. Surg. 1962;15:49.
12. MEHNERT, J.H., HEARD, J.L.: *Staging of malignant melanomas by depth of invasion. Proposed index to prognosis.* Am. J. Surg. 1965;110:168.
13. COLEMAN, W.P., LORIA, P.R. REED, R.J., KREMENTZ, E.T.: *Acral lentiginous melanoma.* Arch. Dermatol. 1980;116:773.
14. PALADUGU, R.R., WINBERG, C.D. YONEMOTO, R.H.: *Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic study of 36 patients.* Cancer, 1983;52:161.
15. WAYTE, D.M., HELWIG, E.B.: *Melanotic freckle of Hutchinson.* Cancer, 1968;21:893.
16. VALENSI, Q. J.: *Desmoplastic malignant melanoma. A light and electron microscopic study of two cases.* Cancer, 1979;43:1148.
17. REED, R.J. LEONARD, D.D.: *Neurotropic melanoma. A variant of desmoplastic melanoma.* Am. J. Surg. Path. 1979;3:301.
18. BARR, R.J., MORALES, R.V., Y GRAHAM, J.H.: *Desmoplastic nevus. A distinct histologic variant of mixed spindle cell and epithelioid cell nevus.* Cancer, 1980;46:557.
19. BALCH, CH. M. SOONG, S.J., MILTON, G.W. Y COL.: *Changing trends in cutaneous melanoma over a quarter century in Alabama, USA, and New South Wales, Australia.* Cancer, 1983;52:1748.
20. ACKERMAN, A.B.: *Malignant melanoma: A unifying concept.* Human Pathol. 1980;11:591.
21. MCNEER, G.: *Malignant melanoma.* Surg. Gynecol. Obstet. 1965;120:343.
22. DAY, C.L. JR., LEW, R.A., MIHM, M.C. JR. y Col.: *The natural break point for primary-tumor thickness in clinical stage I melanoma.* New Eng. J. Med. 1981;305:1155.
23. BALCH, C.M. MURAD, T.M., SOONY, S.J., y Col.: *A multifactorial analysis of melanoma: Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods.* Ann. Surg. 1978;188:732.
24. SHAW, H.M., MCGOVERN, V.J., MILTON, G.W., y Col.: *Histologic features of tumors and the female superiority in survival from malignant melanoma.* 1980;45:1604.
25. SOBER, A.J.: *Diagnosis and management of skin cancer.* Cancer, 1983;51:2448.
26. WANEBO, H.J., FORTHER, J.G., WOODRUFF, J. y Col.: *Selection of the optimum surgical treatment of stage I melanoma by depth of micro invasion. Use of the combined microstage technique (Clark-Breslow).* Ann. Surg. 1975;182:302.