

Melanoma cutáneo en la Comunidad de Murcia. Estudio clínico-patológico y evolutivo (1971-1990).

J.J. VICENTE-ORTEGA*, V. VICENTE-ORTEGA*, J. RODRÍGUEZ*, J. BERMEJO**,
M. PÉREZ-GUILLERMO*** Y M. CAMPOS****.

Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales: *General Universitario de Murcia. **Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.
Nuestra Señora del Rosell de Cartagena y *Cátedra de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

SUMMARY

Cutaneous melanoma in Murcia (Spain). A clinical-pathological and follow-up study (1971-1990).

We study 414 cases of cutaneous melanoma diagnosed in the public hospitals of Murcia between 1971 and 1990. Its incidence increased steadily all this time although there was a five fold increase during the last five years of the study (1986-90). Women suffered more than men (60%); 32.6% of cases were in limbs and 40% was of the nodular type. There was a high number of diagnostic errors (40%) and the advance state of their evolution (1.49 cm mean diameter) was of note, 68% were ulcerated tumors, 71% involved vascular invasion, 81.5% were found to be in levels III, IV and V of Clark and 64% in Breslow is third and fourth state. 16% were of local recurrence and 50% underwent metastasis. This explains the 42% survival rate at 5 years and the death of 66.1% of the patients at the end of the study.

Key words: Cutaneous melanoma. Incidence. Murcia (Spain).

INTRODUCCION

El melanoma cutáneo presenta enorme trascendencia sanitaria, pues aunque supone el 1% de los cánceres y el 3% de los cutáneos, es responsable del 65% de las muertes por cáncer de piel (1,2). Su comportamiento clínico es variable y el tratamiento en etapas avanzadas es decepcionante, con alta mortalidad, mientras que en fases iniciales puede conseguir supervivencias de hasta el 100%. De ahí el interés del diagnóstico precoz en el que las campañas de educación sanitaria son un método eficaz (3,4). Sin embargo, al estar asociado a un incremento de la incidencia, comporta una tasa de mortalidad constante. La incidencia crece anualmente (siendo la neoplasia maligna con mayor progresión excepto el carcinoma bronquial en mujeres), a un ritmo entre el 4% de los Estados Unidos e Inglaterra y el 10% de Australia (5), con una media anual de 4.1 casos/

100.000 habitantes/año, con grandes variaciones (0,36/100.000 habitantes/año en la India y 30 de Australia (6). en nuestro país, aunque no existen datos sobre la incidencia exacta, parece ocurrir un fenómeno similar (7-10). En Murcia sólo disponemos de datos previos parciales (11-14).

El objetivo de nuestro trabajo ha consistido en conocer la frecuencia del melanoma y su evolución durante 20 años en nuestra Comunidad, sus características clínico-patológicas, e intentar establecer los parámetros pronósticos y su influencia en la supervivencia de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos 453 melanomas cutáneos diagnosticados durante 1971-1990 en los Hospitales Públicos de la Comunidad Autónoma de Murcia, de los que eliminamos 39 por inclasificables. En cada caso consideramos las características clínicas, así como zona *Bans* según Cascinelli et al (15), el tamaño tumoral según el diámetro mayor al ser el único que constaba en los protocolos de todos los casos, y en el estudio microscópico: el nivel

Correspondencia: V. Vicente-Ortega. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario. Avda. Intendente Jorge Palacios s/n. 30003 Murcia.

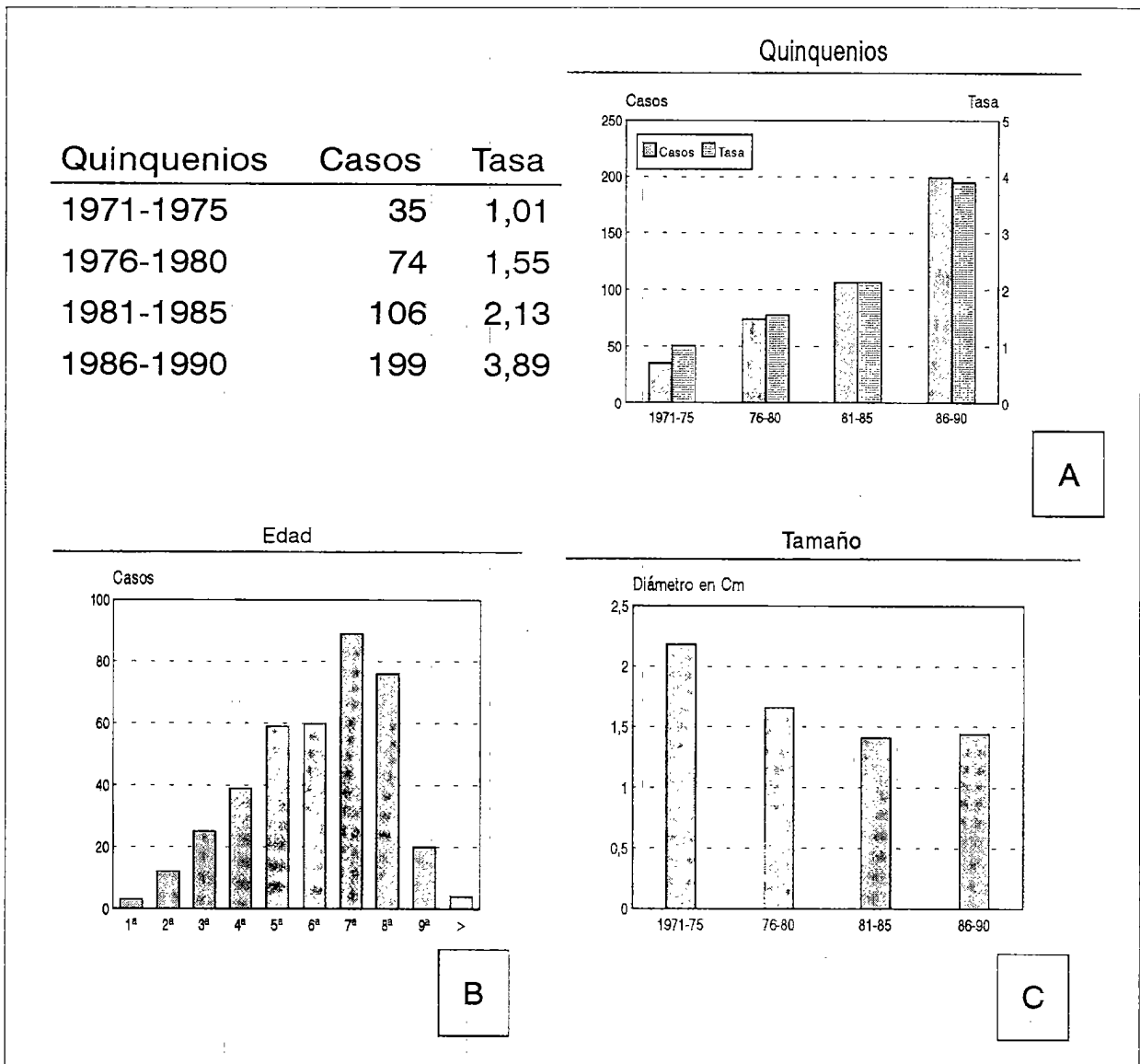


Figura 1.- a) Casos y tasas por quinquenios; b) Distribución de casos por edad de presentación; c) Tamaño del diámetro mayor medio.

de invasión según Clark y Bernardino (16), el espesor tumoral según Breslow (17,18) y el índice mitótico según Rivers et al (19). Las piezas quirúrgicas se fijaron en formol tamponado al 10%, incluidas en parafina, cortadas a 5 μ y teñidas con H.E., así como con tricrómico de Masson y reticulina de Gordon-Swett cuando existían dificultades para establecer el nivel de invasión dérmica, y con Masson-Fontana en los casos poco pigmentados.

El método estadístico consistió en la descripción de las variables. En las cuantitativas se calculó la media, mediana, cuartiles, desviación típica, máximo y mínimo; la relación entre variables cualitativas se realizó con contrastes de independencia mediante análisis de tablas de contingencia con el test de la X² de Pearson completado con un análisis de residuos, y la comparación entre

grupos mediante contraste de igualdad de medias con el test de la t-Student. La influencia de los parámetros sobre la mortalidad se realizó comparando curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Mayer y los contrastes de Mantel-Cox y Wilcoxon.

RESULTADOS

La incidencia osciló entre 0,56/100.000 habitantes/año de 1975 y 4,56 de 1989, duplicándose los casos en el segundo quinquenio (1976-1980), triplicándose en el tercero (1981-1985) y quintuplicándose en el cuarto (1986-1990) (fig. 1a). El 60% afectaba a mujeres. La media de edad fue de 56 años y la mediana de 60 años. Casi la mitad de los casos (43%) correspondía a la 7ª y

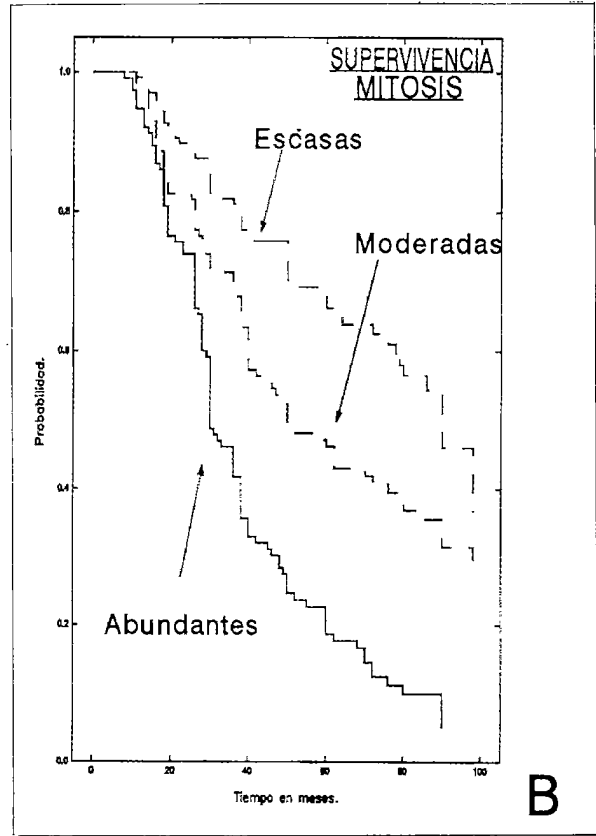
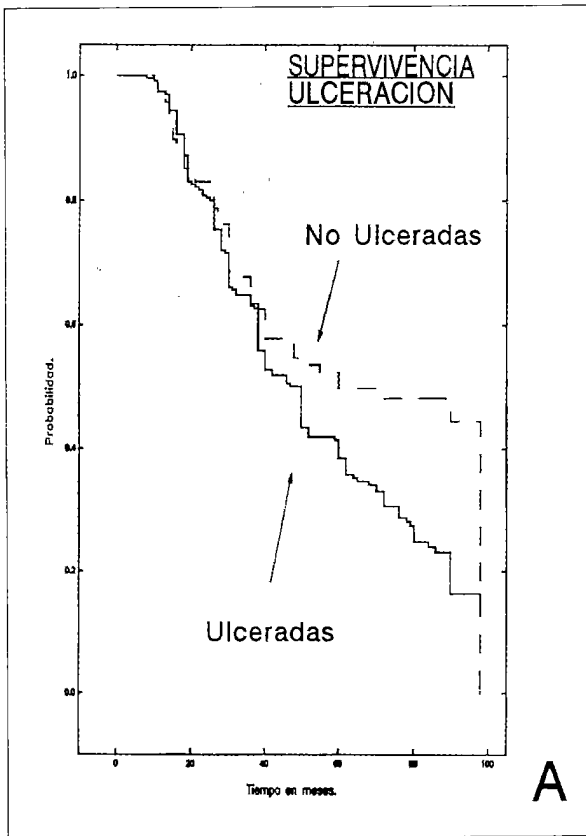
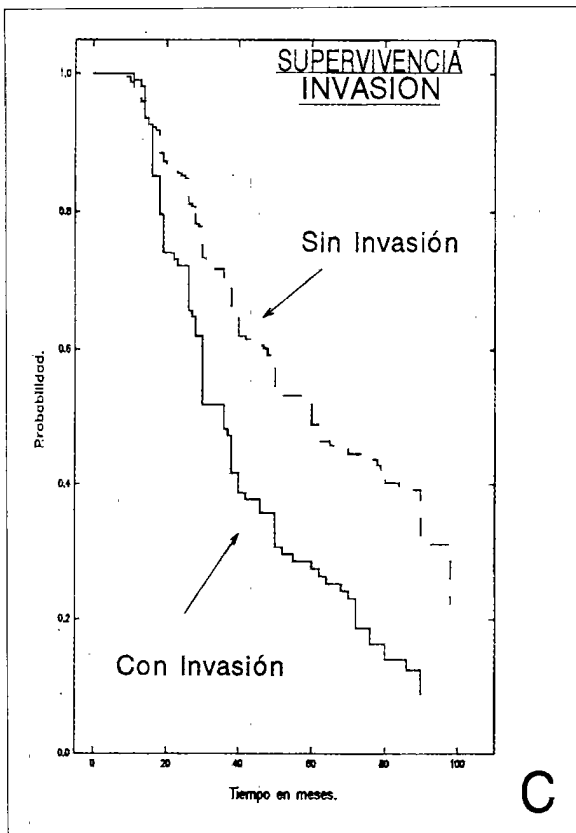


Figura 2.- Curvas de Kaplan-Mayer en función de: a) Ulceración; b) Índice mitótico; c) Invasión vascular.



8ª décadas (fig. 1b) y el 75% entre la 5ª y 8ª. La localización más frecuente fue en las extremidades con un tercio de los casos (32,38%), seguida de cabeza y cuello (28,1%) y tronco (20%), mientras que eran poco frecuentes en partes acras (13%) y muy raros en zona *Bans* (6,47%). Observamos asociación ($p < 0,0001$) entre los casos de extremidades inferiores y pacientes del sexo femenino, y entre los del tronco con el sexo masculino.

El tamaño osciló entre 0,10 cm y 7 cm, con una media de 1,49 cm. mostrando una disminución ($p < 0,001$) entre el tamaño medio de los tumores diagnosticados en el 3º y 4º quinquenios respecto al 1º (fig. 1c). Clínicamente, observamos un marcado predominio de las lesiones maculares (64%) y nodulares (32%), pigmentadas (38%) o muy pigmentadas (44%) y de contornos irregulares (55%). En el 60% hubo coincidencia diagnóstica clínico-patológica, mientras que en el 40% fueron diagnosticadas clínicamente como basaliomas, queratosis, queratomas, angiomas, verrugas, etc. En 39 casos (8,6%) no pudimos establecer el tipo clínico-patológico (inclasificables) al no contener la biopsia los bordes lesionales o corresponder a recidivas o metástasis sin el tumor primitivo.

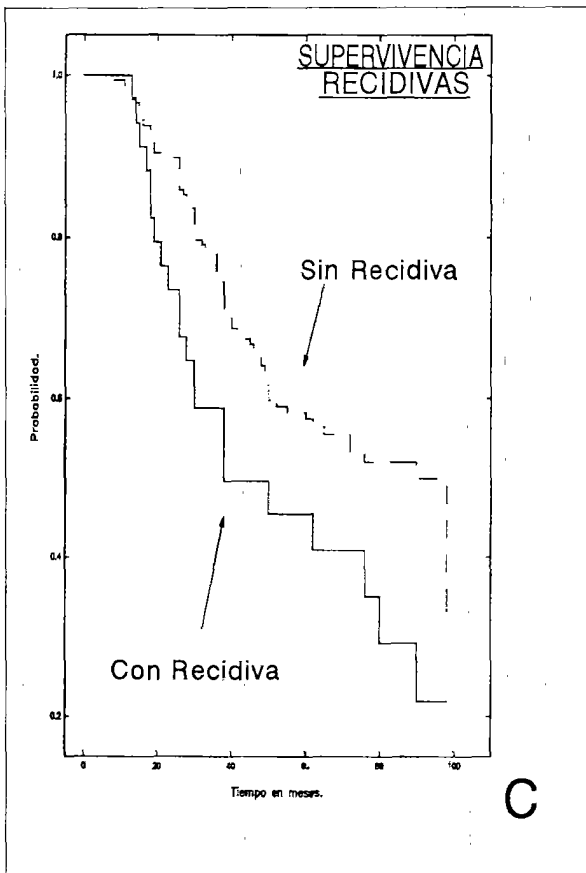
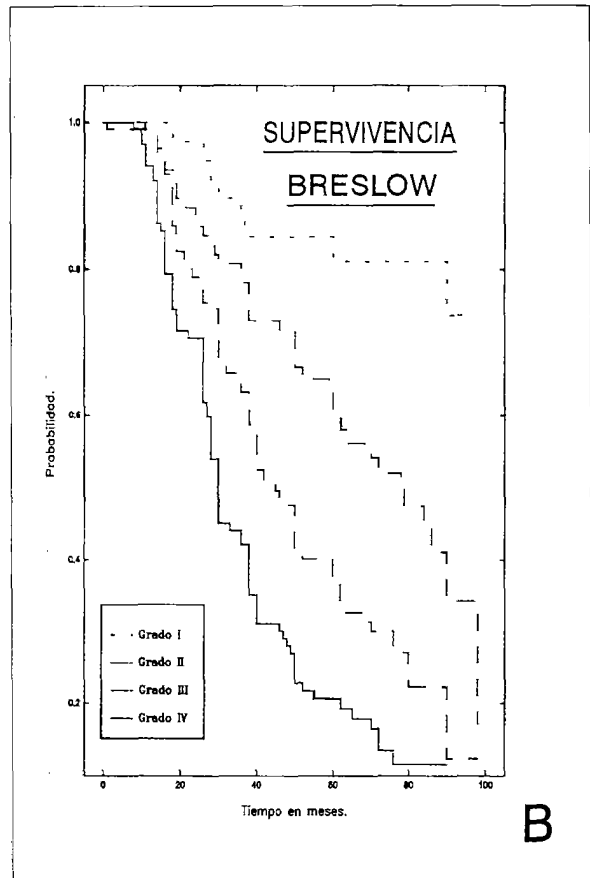
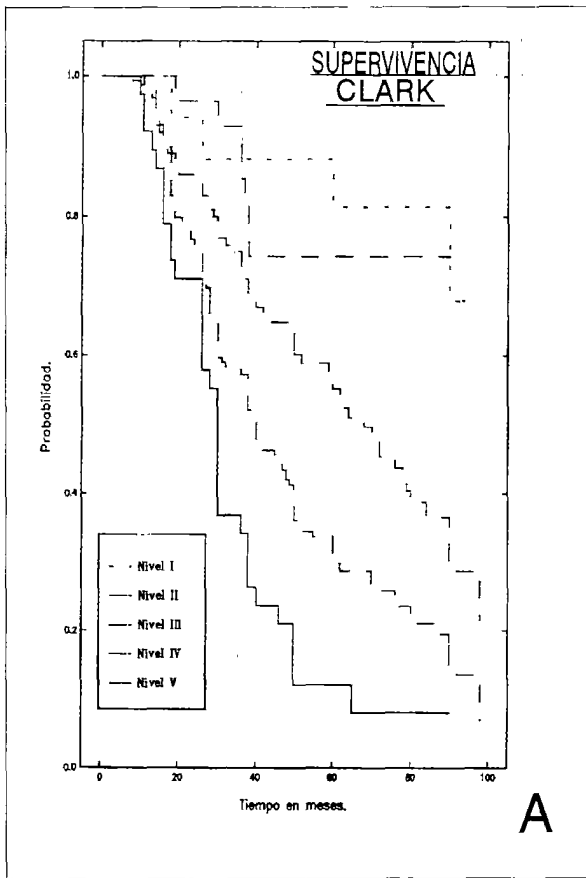


Figura 3.- Curvas de Kaplan-Mayer en función de: a) Nivel Clark; b) Grado Breslow; c) Recidivas.

En los 414 casos válidos, el tipo más frecuente fue el melanoma nodular (MN) con 166 casos (40%), seguido del melanoma de extensión superficial (MES) con 147 (35,5%) y el lentigo maligno melanoma (LMM) con 71 casos (17%) y el menos frecuente fue el melanoma lentiginoso acral (MLA) con 30 casos (7,2%).

El análisis estadístico mediante el método de Kaplan-Mayer y los contrastes de Mantel-Cox y Wilcoxon demostró como parámetros pronósticos:

a) Ulceración (68%), que se asociaba ($p < 0,0001$) al MN y al nivel V de Clark, mientras que los no ulcerados lo hacían con el MES y Clark II. Los pacientes con melanomas ulcerados presentaron una evolución de 53 ± 19 meses mientras que en los no ulcerados fue de $63 \pm 3,3$ meses, con una probabilidad de supervivencia a los 5 años de $38,5 \pm 3\%$ y $49,8 \pm 4,8\%$ respectivamente ($p < 0,01$) (fig. 2a).

b) Índice mitótico, que mostró una relación inversa con la evolución ($p < 0,00001$): el grupo de pacientes con tumores con índice mitótico bajo (< 6 mitosis/mm² ó 10 c.g.a.) mostraba la evolución mayor: $73 \pm 2,7$ meses y una probabilidad de supervivencia a los 5 años

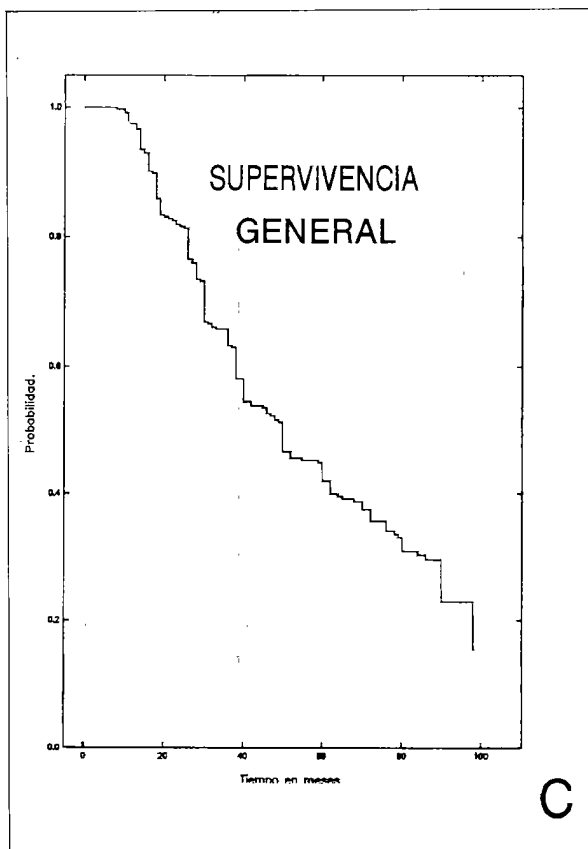
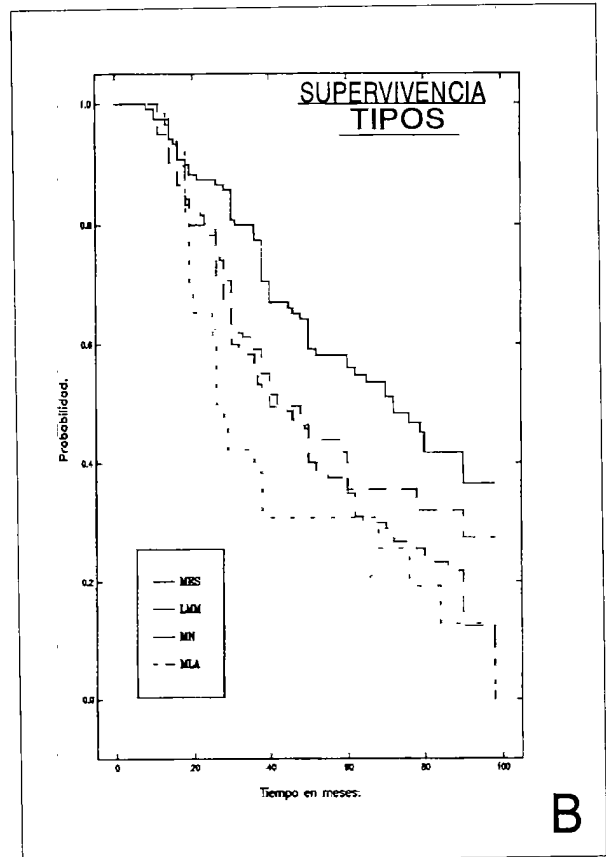
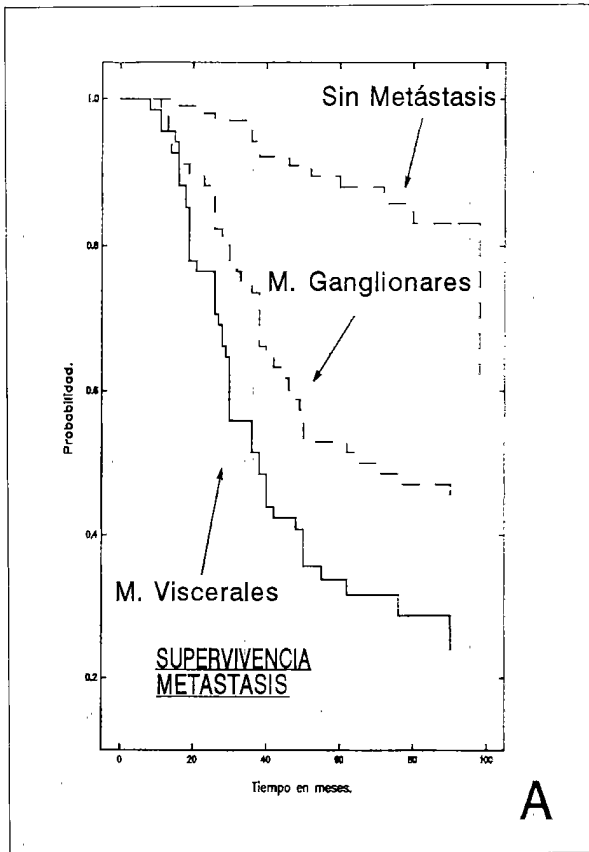


Figura 4.- Curvas de Kaplan-Mayer en función de: a) Metástasis; b) Tipos; c) Supervivencia general.

del $66,2 \pm 4,3\%$; era intermedia para los de índice medio (7-14 mitosis): $51,9 \pm 3$ meses y $37,2 \pm 4,9\%$, y la más baja fue para el grupo con un índice alto (>14 mitosis): $39,5 \pm 2$ meses y $18,5 \pm 3,7\%$ respectivamente (fig. 2b).

c) Invasión de vasos linfáticos y/o sanguíneos por los melanocitos neoplásicos (71%), que se asoció con el MN, el nivel V de Clark y 4 de Breslow, y con metástasis. Mostraban una peor evolución: $43,3 \pm 2,5$ meses y $27,5 \pm 4,4\%$ de probabilidad de supervivencia a los 5 años, mientras que era de $61,5 \pm 2$ meses y 50% a los 5 años respectivamente para los que no los mostraban ($p < 0,00001$) (fig. 2c).

d) Nivel de invasión Clark: Casi la mitad (45,5%) invadían la dermis reticular (nivel IV) y la inmensa mayoría (85,5%) correspondían a los niveles más avanzados (III, IV y V), asociándose con el MN, ulceración, índice mitótico alto, invasión vascular, grados de espesor tumoral más altos (3 y 4) y presencia de metástasis, que mostraban una relación inversa con la evolución y tasas de supervivencia, de forma que para el nivel I era de $82,7 \pm 6,7$ meses y el $81,4 \pm 9,7\%$ de supervivencia a los 5 años; para el II: $74 \pm 4,9$ meses y el $76 \pm 7,9\%$; para el III:

63,23±3 meses y el 55±5%; para el IV: 48,8±2,4 meses y el 30,6±3,8%, y para el V fue de 34,5±3,5 meses y el 12±5,5%, respectivamente (fig. 3a).

e) Espesor tumoral Breslow: La mayoría (64%) correspondían a los grados 3 y 4; que se asociaban con índice mitótico alto, invasión vascular, Clark más altos (III,IV y V) y presencia de metástasis; mostrando una relación inversa con la evolución que fue de 82,5±4,14 meses y el 81±6,5% de supervivencia a los 5 años para el grado 1; de 67,87±3,6 meses y el 60±5,8% para el 2; de 52,1±2,8 meses y el 36,6±4,7% para el 3; y de 38,8±2,5 meses y el 20,6±4,1% para el grado 4 (fig.3b).

f) Recidivas: ocurrieron en el 16%, oscilando entre 8 meses y 4 años, presentando peor evolución: 52,3±5,9 meses y el 43,6±9% de supervivencia a los 5 años, frente a 68,6±2,5 meses de evolución media y el 57,5±3,9% de supervivencia del grupo sin recidivas (fig.3c).

g) Metástasis: Ocurrieron en el 50% de los pacientes (32%) exclusivamente ganglionares y en el 18% viscerales (pulmón, hígado, suprarrenal, riñón, SNC, etc). Se asociaban ($p<0,001$) a índice mitótico alto, invasión vascular, Clark IV y V y Breslow 3 y 4; mostrando peor evolución: 47,96±3,6 meses y el 32,7±5,9% de supervivencia para el grupo con metástasis exclusivamente ganglionares; de 37,6±3 meses y 13,5±5,6% de supervivencia para el grupo con metástasis viscerales con o sin ganglionares; mientras que fue de 89,95±2,2 meses y el 88,2±3,4% para el grupo sin metástasis (fig. 4a).

h) Tipos clínico-patológicos: El MES mostró el mejor pronóstico con 65,9±3 meses de evolución media y 56,4±4,7% de supervivencia a los 5 años, asociándose con los pacientes menores de 40 años, localización en tronco y extremidades inferiores, con contornos regulares, no ulceradas, índice mitótico bajo, ausencia de invasión vascular, Clark III, Breslow 1 y 2 y ausencia de metástasis. Seguía el LMM con 53,9±4,4 meses y el 35,5±6,5% de supervivencia a los 5 años, y se asociaba con pacientes mayores de 70 años, localización en cabeza, morfología predominantemente macular, contornos regulares, y nivel y espesor más bajos. El MN con 50,7±2,4 meses y el 34,9±4,1%. se asociaba a pacientes mayores de 70 años, con lesiones preferentemente nodulares, localizadas en extremidades, de contornos irregulares, ulceradas, índice mitótico alto, invasión vascular, y nivel de invasión y espesor tumoral más altos; mientras que el de peor pronóstico fue el MLA con una evolución media de 42,8±6 meses y el 30,7±9% de supervivencia a los 5 años, que se asociaba a pacientes mayores de 70 años y presencia de metástasis (fig. 4b).

En cuanto a la supervivencia general de nuestros pacientes, en el 85,5% de los casos pudimos conocer su evolución hasta el final del estudio (Junio de 1995), con una evolución media de 55,8±1,7 meses y una probabilidad de supervivencia a los 5 años del 42±2,7% (fig. 4c), habiendo fallecido hasta esa fecha el 66,1% de los

pacientes con seguimiento evolutivo.

DISCUSION

La incidencia, que osciló entre 0,56 y 4,56 es inferior a la descrita por Heenan (20) y Garbe (21) para Centroeuropa (6-8 casos) y similar a la de Masback (22) en Suecia, aunque correspondía sólo a los casos de los Hospitales Públicos. En nuestro país, al no existir un registro Central del melanoma, no conocemos las cifras exactas, aunque las nuestras son similares a las publicadas por otros autores (7,8,23-25) quienes también señalan el aumento progresivo, con duplicación de los casos durante la última década. En los EEUU de América se ha convertido en el octavo cáncer, pasando de 1 caso cada 1.500 habitantes en 1935 a estimarse en 1 cada 75 para el año 2.000, con 32.000 casos nuevos más 8.000 casos de melanoma "in situ" anuales, y constituir la primera de las cinco causas más importantes de muerte en hombres entre 15 y 35 años (26,27).

También coincide la distribución por sexos, con ligero predominio en el femenino (60%); sin embargo, la media de edad es ligeramente superior (56 años) a la descrita en diversas series nacionales (7-9,23) e internacionales (21), indicando un retraso del diagnóstico que explicaría su avanzada evolución, mientras que es excepcional en niños y jóvenes (con el 0,77% y 2,7%, respectivamente), aunque ligeramente superior a la descrita por Pratt (28) y más recientemente por Chun (29). Destaca la frecuente confusión clínica (el 40% de los casos), que consideramos debida a que gran número fueron remitidos por especialistas no dermatólogos, hecho que también ha sido señalado por Cassileth (30) y Grin (31). Las características clínicas más destacables corresponden a la localización, coincidente con la mayoría de las series (8,22,32-34) y con casi dos tercios de los casos en cabeza y cuello y extremidades, aunque difiere respecto a la cara, zona individualizada con mayor número de casos (28%) y que en series como la de Morales (35) en Valencia suponía el 50%, siendo típica la localización en tronco en hombres y en extremidades en mujeres. El tamaño puede ser relacionado en estudios retrospectivos con la precocidad del diagnóstico (36), habiéndose señalado la disminución a la mitad de los diagnosticados en Estados Unidos entre 1949-1970 respecto a los anteriores (37) y en Australia entre 1966-1977 respecto a las dos décadas anteriores (38). Nosotros sólo encontramos una disminución significativa entre el 3º y 4º quinquenio respecto al 1º, con un diámetro medio de 1.49 cm, casi el doble del señalado por Shaw (39) en Australia, lo que explica también la avanzada evolución al diagnóstico de nuestros casos.

Los tipos más frecuentes fueron el MN (40%) y el MES (36%), lo que contrasta con la mayoría de estudios pues, aunque con pequeñas variaciones, el MES suele ser el más frecuente, pudiendo llegar al 70-75% según Runkle (26) y Shaw (39), diferencia que

puede ser explicada por la avanzada evolución de muchos de nuestros casos que, al haber perdido las características de la fase horizontal, ha llevado a diagnosticarlos de melanomas nodulares, como también ha señalado Sybert (40) para quien el MN supone el 53%. Respecto al sexo, sólo existen diferencias significativas en el MES, con casi el doble de casos en mujeres. En cuanto a la edad, el MES se asocia con el grupo de pacientes más jóvenes (<40 años), mientras que el MN y LMM lo hacen con los mayores de 70 años, lo que coincide con otras series (7,8,39,41). También existe asociación con la localización, de forma que el LMM lo hace con cabeza y cuello (66%), existiendo grandes variaciones en la bibliografía, que oscilan entre el 94% (8) y el 16% (42), lo que parece estar relacionado fundamentalmente con el hábito de protección solar, que ha alcanzado su máximo en Australia donde se ha conseguido frenar la tendencia creciente de la incidencia, así como la localización en zonas expuestas al sol (43). El MES se localiza preferentemente en tronco y extremidades inferiores y el MN en tronco y extremidades superiores.

El estudio estadístico demostró el valor pronóstico de los parámetros: ulceración, índice mitótico, invasión vascular, invasión dérmica (Clark), espesor tumoral (Breslow), recidivas, metástasis y tipos, que en diversas combinaciones también han sido señalados en otros estudios (21-23), aunque todos coinciden en considerar al espesor tumoral como el parámetro pronóstico fundamental. Los pacientes con melanomas ulcerados mostraron una evolución de aproximadamente un año y medio menor que los no ulcerados y un 11% menor de supervivencia a los 5 años (38,5%/49,8%), tasas sensiblemente inferiores a las de por Heenan (20) y Rivers (19). Asimismo, observamos una relación inversa entre el índice mitótico y la supervivencia, con una evolución más corta cuanto mayor era el número de mitosis, en aproximadamente 1,5 años por grupo y una probabilidad de supervivencia a los 5 años del 66,2%, 37,2% y 18,5%, respectivamente. Schmoekel (44) estableció el "índice pronóstico" al multiplicar el índice mitótico por el grado de espesor tumoral, correlacionándolos con el riesgo de presentación de metástasis.

Otro parámetro pronóstico correspondió a la invasión de vasos linfáticos y sanguíneos, que observamos en el 71%. Estos pacientes mostraban una evolución de 1,5 años menor que los que no la mostraban, y casi la mitad de supervivencia a los 5 años (27,5/50%), relación que ha sido establecida de forma reiterada en estudios sucesivos desde los clásicos de McKie (45), Huvos (46) y Larsen (47). El nivel de invasión en la dermis (16), es uno de los factores pronósticos más importantes, junto al espesor tumoral, puesto que se encontraba relacionado significativamente con los restantes parámetros pronósticos, destacando el hecho de que casi la mitad de los casos (45,5%) mostraban invasión de la dermis reticular (Clark IV) y el 85,5% correspondían a los tres niveles más avanzados (III,IV y

V), lo que confirma su avanzada evolución. Mostraban una relación inversa con la evolución y supervivencia de los pacientes de un año menos por nivel.

El espesor tumoral también mostró relación con los restantes parámetros, casi dos tercios de nuestros casos correspondían a los grados 3 y 4, confirmando también la avanzada evolución. Mostraban asociación con los niveles más avanzados de Clark (III,IV y V), y con casos de los Hospitales sin dermatólogo, lo que consideramos como un hecho de enorme valor sanitario. También existían relación inversa con la evolución de los pacientes: desde 7 años para el grado 1, hasta 3 años para el 4 y supervivencia a los 5 años del 81% para el 1, que disminuía hasta el 20,6% para el 4; evolución que es inferior entre el 11 y 20% respecto a las señaladas por Garbe (21) y Rivers (19); aunque hay que tener en cuenta que estas series se refieren al estadio I; mientras que los nuestros corresponden a los tres estadios clínicos.

En el 54% de las historias clínicas constaba información sobre recidivas tumorales, que ocurrían en el 16%, cifras similares a las de Slingluff (48,49) en estudios sobre 8.000 pacientes, surgiendo la mayoría a los 10 meses. Fisher (50) señaló que su presentación antes de los 5 años acortaba el período de supervivencia. En nuestro estudio presentaban una evolución de aproximadamente 1 año menos que el grupo sin recidivas y un 14% menos de supervivencia a los 5 años. Las metástasis constaban en el 50% de estos pacientes, triplicando a las recidivas, lo que coincide con lo observado por Amorrortu (51) para el primer año desde el diagnóstico, disminuyendo progresivamente con el tiempo; muestran una íntima relación con el pronóstico, de forma que el grupo sin metástasis mostró una evolución media de 7,5 años, mientras que era de 4 años para el grupo con metástasis ganglionares y de 3 años para las metástasis viscerales; asimismo la supervivencia bajaba desde el 88,2% para los sin metástasis hasta el 13% para el grupo con metástasis viscerales.

De las asociaciones estadísticas observadas es lógico que los tipos clínico-patológicos muestren valor pronóstico, siendo el MES el de mejor evolución: 5 años y medio y 56,4% de supervivencia a los 5 años (14% mayor que la media global, mientras que es 1 año menor para el LMM y un 35,5% de supervivencia; el MN mostró una evolución media de 4 años y un 34,9% de supervivencia, siendo el MLA el de evolución más corta: 3,5 años y peor supervivencia: 30,7%, cifras estas similares a las descritas para este tipo por Blessing (52) y Runkle (26).

Globalmente, nuestros pacientes mostraron una baja supervivencia, con 4,5 años de evolución media y el 42% de supervivencia a los 5 años; y al final del estudio (Junio de 1995) sobrevivía sólo un tercio de los pacientes, tasa inferior entre un 30% en Escocia (33) y un 50% en Centroeuropa y EEUU (21,26), que pueden deberse en parte a que en nuestro estudio no se ha podido discriminar entre los fallecidos por melanoma y los de

otras causas. Por tanto, deben establecerse campañas de información sanitaria que en distintos países: Dinamarca (53-54), Holanda (55), Irlanda del Norte (56), Escocia (33), Italia (4,57), Austria (3), etc, han demostrado su eficacia en el diagnóstico precoz y por tanto en la disminución de la mortalidad.

RESUMEN

Estudiamos los melanomas cutáneos (414 casos) diagnosticados en los Hospitales Públicos de Murcia durante varios años (1971-1990), destacando el aumento progresivo de la incidencia que se quintuplicó en el cuarto quinquenio (1986-90), la mayor frecuencia en mujeres (60%), la localización en extremidades (32,6%) y el tipo nodular (40%), el alto porcentaje de errores diagnósticos (40%) y la avanzada evolución (1,49 cm de diámetro mayor medio; el 68% de tumores ulcerados; 71% con invasión vascular; el 85,5% con niveles III, IV y V de Clark; el 64% con grados 3 y 4 de Breslow; un 16% de recidivas y un 50% de metástasis), que explican el 42% de supervivencia a los 5 años y el fallecimiento del 66,1% de los pacientes al final del estudio (Junio de 1995).

Palabras clave: Melanoma cutáneo. Incidencia. Murcia.

BIBLIOGRAFIA

1. Fitzpatrick TB, Sober AJ. Sunlight and skin cancer. *N Engl J Med* 1985; 313:818-820.
2. Reintgen DS, McCarty KM, Seigler HF. Malignant melanoma in black american and white american populations. A comparative review. *Jama* 1982; 248: 1856-1859.
3. Pehamberger H, Binder MJ, Khollmayer S, Wolff K. Immediate effects of a public education campaign on prognostic features of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 106-109.
4. Cristofolini M, Bianchi R, Boi S, Decarli A, Hanau C, Micciolo R, Zumiani G. Analysis of the cost-effectiveness ratio the health campaign for the early diagnosis of cutaneous melanoma in trentino, Italy. *Cancer* 1993; 71: 370-374.
5. McCredie M, Cortes MS, Ford JM. Cancer incidence in New Zealand residents of New South Wales. *NZ Med J* 1990; 103: 61-63.
6. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell carcinoma. *Jama* 1989; 262: 2097-2100.
7. Castel T, Baradad M, Estapé J, Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, Mascaró JM, Palou J, Pera C, Viñolas N y Visa J. Melanoma maligno. *Jano* 1991; 40: 1441-1508.
8. Conde JM, Contreras F, Moreno A, Patrón M, Rodríguez JL, Salvatella N, Vanaclocha F. Melanoma maligno en España. Estudio clínico-patológico cooperativo de 513 casos. *Med Clin* 1987; 88: 525-528.
9. Gardea J, Fernández F, Gil N, Begar DM, Jul C, Díaz JL. Estudio clínico-patológico y pronóstico de 100 casos de melanoma cutáneo. *Neoplasia* 1991; 8,1: 23-26.
10. Manuel-Palazuelos JC, Madrazo C, Val Bernal JF, Gúezmes A, Revuelta S. Incidencia del melanoma maligno cutáneo en Cantabria (1970-1990). *Cirugía Española* 1994; 55,2: 107-111.
11. Vicente V, Gómez S, Sánchez-Pedreño J, Pérez-Flores D, Ortuño G. Melanoma cutáneo primario en la región de Murcia. *Actas Dermo-Sif* 1982; 73: 281-288.
12. Gómez S, Vicente V, Gómez M, Campos M, Hernández-Gil A, Grufau C. Estudio clínico-patológico de los melanomas cutáneos de la región de Murcia (1970-1984). *Oncología* 1988; IX: 63-71.
13. Navarro C, torno MJ, Tortosa J, Valera I. Estadísticas básicas del registro del cáncer de Murcia (1983-1985). *Consejería de Sanidad AG Novograf SA, Murcia* 1990; 105-106.
14. Navarro c y Márquez M. Estadísticas básicas del registro del cáncer de Murcia (1986-1988). *Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales AG Novograf SA, Murcia* 1993; 127-129.
15. Cascinelli N, Vaglini M, Bufalino R, Morabito A. Bans: A cutaneous region with no prognostic significance in patients with melanoma. *Cancer* 1986; 57: 441-444.
16. Clark WH, Bernardino EA. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-706.
17. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-908.
18. Breslow A, Cascinelli N, Van der Esch EP, Morabito A. Stage I melanoma of the limbs: assessment of prognosis by levels of invasion and maximum thickness. *Tumori* 1978; 64: 373-384.
19. Rivers J, Ho V, Jason A. Malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1992; 128: 537-542.
20. Heenan PJ, Holman D, Armstrone B. Survival among patients with clinical stage I cutaneous malignant melanoma diagnosed in western Australia in 1975/1976 and 1980/1981. *Cancer* 1991; 68: 2079-2087.
21. Garbe C, Orfanos C. Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: Risk factors and prognostic predictors results of the German Dermatological Society. *Pigment Cell Research* 1992; 2: 285-294.
22. Mäsback A, Westerdall J, Ingvar CHR, Olsson H, Johnsson N. Cutaneous malignant melanoma in south Sweden: 1965, 1975 and 1985. *Cancer* 1994; 73 (6): 1625-1630.
23. Castel T, Baradad M, Castro J, Mascaró JM, García-Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Visa J, Estapé J. Melanoma maligno cutáneo primario. Estudio retrospectivo de 375 casos. *Clínica e Histología. Med Clin* 1990; 94: 246-249.
24. Rubio J, Giménez R, Naviero J, Salcedo V, Díaz AP, Mayoral A. Estudio epidemiológico y clínico del melanoma cutáneo en el área sanitaria de León. *Med Clin* 1991; 97: 393-696.
25. Ordoñez A, Feliu J, Espinosa E, García ML, Zamora P, González M. Melanoma maligno. Aspectos clínico-

- patológicos y pronósticos de 250 casos. *Neoplasia* 1992; 9,3: 81-84.
26. Runkle GP, Zaloznik AJ. Malignant melanoma. *Am Fam Phys* 1994; 49,1: 91-98.
 27. Johnson TM, Smith JW, Nelson BR, Chang A. Current therapy for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32,5,1: 689-705.
 28. Prat Chb, Palmer MK, Thacher N, Crowther D. Malignant melanoma in children and adolescents. *Cancer* 1981; 47,2: 392-397.
 29. Chun K, Vázquez M, Sánchez J. Malignant melanoma in children. *Int J Dermatol* 1993; 32,1: 41-43.
 30. Cassileth BR, Clark WH jr, Lusk EJ. How well do physicians recognize melanoma and other problem lesions?. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 550-560.
 31. Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Dart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 763-766.
 32. McHenry PM, Hole DJ, McKie RM. Melanoma in people aged 65 and over in Scotland: 1979-1989. *BMJ* 1992; 304: 746.
 33. McKie RM, Hole D. Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. *BMJ* 1992; 304: 1012-1015.
 34. Ringborg U, Afzelius LS, Lagerlöf B, Adami H, Augustsson I, Blomqvist E. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck: analysis of treatment results and prognostic factors in 581 patients: a report from the swedish melanoma study group. *Cancer* 1993; 71: 751-758.
 35. Morales MM, Llopis a, Lacasaña M. Estudio epidemiológico de los distintos tipos histológicos de melanoma cutáneo en relación con otras variables de la enfermedad. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 169-176.
 36. Rousch GC, Berwick M, Koh HK et al. Screening for melanoma. In: *cutaneous melanoma* (Balch CM, Houghton AN, Milton GW et al). JB Lippincott 1992; 70-81.
 37. Cady B, Legg MA, Reafern AB. Contemporary treatment of malignant melanoma. *Am J Surg* 1975; 129: 472-482.
 38. Little JH, Holt J, Davis W. Changing epidemiology of malignant melanoma in Queensland. *Med J Aust* 1980; 1: 66-69.
 39. Shaw HM, McCarthy WK. Small-diameter malignant melanoma: A common diagnosis in New South Gales. Australia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 679-682.
 40. sybert V. Six children with malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 666-667.
 41. Bataille V, Cook D, Cuzick J, Edwards R, Newton J, Swerdlow A. Risk factors for melanoma: Site variation in minimal erythema dose. *Melanoma Research* 1992; 2: 83-86.
 42. O'Brien CH, Costes A, Petersen-Schaefer K, Shannon K, Thompson J, Milton G, McCarthy W. Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 1991; 162: 310-314.
 43. Theobald TH, Marks R, Hill D, Dorevith A. Goodbye sunshine. Effects of a television program about melanoma on beliefs, behavior and melanoma tickness. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 717-723.
 44. Schmoeckel C, Bockelbrink H. Low and high risk melanoma I: evaluation of clinical and histologic prognosticators in 585 cases. *J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 227-235.
 45. McKie RM, Carfrae DC, Cochran AJ. Assesment of prognosis in patients with malignant melanoma. *Lancet* 1972; 2: 455-456.
 46. Huvos AG, Shah JP, Mike V. Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. *Hum Pathol* 1974; 5: 347-357.
 47. Larsen TE, Grude TH. A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I/II. The relation of cell type pigmentation, atypia and mitotic count to histological type and prognosis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978; (A) 86 A (G): 513-522.
 48. Slingluff C, Dodge R, Stanley WW, Seigler H. The anual risk of melanoma progression. *Cancer* 1992; 70: 1917-1927.
 49. Slingluff C, Vollmer R, Seigler H. Multiple primary melanoma: Incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery* 1993; 113: 330-339.
 50. Fisher S, Langford FP, Malter D, Seigler H. Thin malignant melanomas of the head and neck. *Laryngoscope* 1992; 102: 850-854.
 51. Amorrortu J, Neira C, Marquina P, Salazar V, Gallo S, Fortea J, Oliver V, Ricard J. Melanoma estadio I: Influencia de la forma de disección ganglionar en la evolución de los pacientes con malanoma de riesgo medio y alto. Estudio de 55 pacientes (10 a;os). *Actas Dermo-Sif* 1989; 80,7: 517-520.
 52. Blessing K, Kernohan NH, Park KGM. Subungueal malignant melanoma: Clinicopathological features of 100 cases. *Histopathology* 1991; 19: 425-429.
 53. Osterling A, Engholm G, Jensen OM. Trends in cutaneous malignant melanoma in Denmark 1943-1982 by anatomic site. *Apmis* 1988; 96: 953-963.
 54. Osterlind A, Kjems E. Malignant melanoma of the skin. *Apmis* 1993; 33: 149-155.
 55. Ramper F, Barbara MD, Van Huystee L, Kiemeney LM. Melanoma/skin cancer screening clinics: Experiences in the Netherlands. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 776-777.
 56. Gordon LG, Lowry WS, Pedlow PJ, Patterson CC. Poor prognosis for malignant melanoma in Northern Ireland: A multivariate analysis. *Br J Cancer* 1991; 63: 283-286.
 57. Franceschi S, Levi C, Negri E, Levi F. Increased of cutaneous melanoma in south Europe. *Int J Cancer* 1992; 51: 160-162.

