

Melanoma de la vulva. Informe de 12 casos

Gral. Brig. M.C. Ret. Rubén V. Hernández Sánchez,* Tte. Cor. M.C. José Silva Ortiz**

RESUMEN. El melanoma de la vulva es un padecimiento poco frecuente que se acompaña de un diagnóstico tardío con lesiones de espesor mayor a 2 mm, frecuentemente con metástasis ganglionares y distantes. Se hace el análisis de 12 casos atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital Central Militar y dos del servicio privado de uno de los autores. Se describen las características clínicas, histopatológicas y de espesor. Existen cuatro sobrevivientes a más de dos años, una de ellas, tiene seis años de sobrevida. Se establecen los factores a considerar para el tratamiento quirúrgico del tumor primario y se considera la indicación de la disección inguinal terapéutica y electiva. Se plantean nuevos métodos de detección de metástasis ganglionares con isótopos colorantes y se refieren los resultados del manejo médico del melanoma.

Palabras clave: Vulva, melanoma, pronóstico, patología.

El melanoma de la vulva es un padecimiento poco frecuente, sin embargo es la segunda neoplasia en esta localización, después del carcinoma epidermoide que es el más frecuente en la piel vulvar. Estas neoplasias no se clasifican de acuerdo con el sistema de la FIGO para los carcinomas epidermoides, dado que el factor más importante en el pronóstico de estas enfermedades lo constituye el espesor de la lesión tumoral; esta información es proporcionada únicamente por el estudio histológico de la lesión completa o de una biopsia, necesitando una información que condiciona el concepto de microestadificación. En una revisión del Columbia Presbyterian Medical Center, en un lapso de 28 años, el análisis retrospectivo demostró 10 casos de esta enfermedad, de tal manera que el análisis de nuestra experiencia en un lapso de 25 años, con 12 casos de melanoma vulvar, se considera de interés y es una contribución a la difusión de los eventos que acompañan a esta localización del melanoma cutáneo.^{1,2}

Material y métodos

Se examinaron los registros de las enfermas con diagnóstico de melanoma de la vulva en el lapso de enero de 1970 a enero de 1996, encontrando 12 pacientes atendidas íntegramente en el Servicio de Oncología del Hospital Central Militar y dos de ellas en el ejercicio privado de uno de los au-

SUMMARY. The vulvar cancer is a low frequency disease, usually with a late diagnosis with 2 mm of thickness lesions, frequently with ganglionic and distal metastasis. In this study, 12 cases attended at the Oncology Department in the Hospital Central Militar and two of the private practice of one of the authors. Clinical, histopathological and macroscopic characteristics are described. There are four survivors of more than two years, one of them has six years of survival. Factors for the surgical treatment of the primary tumor are established and the therapeutic and elective inguinal dissection are considered. New methods of detection of inguinal nodes with isotopes are proposed and the results of medical management of the vulvar melanoma are referred.

Key words: Vulva, melanoma, prognosis, pathology

tores. Se registraron los datos de edad, grupo socioeconómico, la presencia de algún factor predisponente, sintomatología, localización de la lesión, dimensiones, condiciones de ulceración, pigmentación, metástasis ganglionares inguino-crurales, o metástasis distantes, espesor de la lesión, variedad anatomoclínica, tratamiento y resultados. Todos los datos fueron tabulados y analizados, comparándolos con la información bibliográfica disponible.

Resultados

Los 12 casos encontrados correspondieron a mujeres entre los 40 y 74 años de edad. En la sexta década de la vida ocurrieron 8 casos, dos casos en la década de 40 años y dos en la séptima década. Las lesiones predominaron en la piel de los labios mayores, 7 enfermas presentaron esta localización, las otras 4 se localizaron en la región perianal, clítoris, labio menor y horquilla posterior. Un caso se presentó con múltiples nódulos en toda la vulva, no pudiendo precisar el sitio de origen primario. Todos los casos, excepto uno se localizaron en la mitad anterior de la vulva. La dimensión promedio de las lesiones fue de 2 cm, 8 casos presentaron ulceración de la lesión, todos tuvieron algún grado de pigmentación. Cuatro enfermas tuvieron ganglios inguinales ipsilaterales palpables, clínicamente metastásicos. Un caso presentó nódulos cutáneos y adenopatías inguinales bilaterales. Una paciente con lesión perianal presentó metástasis linfáticas 6 meses después de la vulvotomía, en la ingle izquierda. El examen histológico de las biopsias y (o) piezas quirúrgicas estableció la presencia de dos casos de melanoma nodular; los 10 casos restantes correspondieron a la va-

* Académico titular. Academia Mexicana de Cirugía.

** Jefe del Servicio de Oncología. Hospital Central Militar.

riedad de invasión superficial. La profundidad y espesor de las lesiones, según los métodos de Breslow y de Chung oscilaron entre 6 mm y 1 mm. De acuerdo con el sistema de FIGO una paciente se encontró en etapa IV, 3 enfermas en etapa III, 4 en etapa II y 4 en etapa I.

En 11 casos el tratamiento fue quirúrgico, con vulvectomía y disecciones inguinales de acuerdo con la presencia o no de metástasis inguinales. En casos de tumores de espesor mayor de 1 mm se recomendó selectivamente radioterapia inguinal. Eventualmente se emplearon DTIC e interferon en 3 pacientes. El periodo libre de actividad tumoral fue de 6-8 meses en 8 enfermas. La sobrevida más prolongada corresponde a la enferma en etapa IV, que ha vivido 6 años y está en remisión con tratamiento radioterápico y con DTIC e interferon. Cuatro pacientes están vivas sin actividad tumoral a más de 1 año de tratamiento, el promedio de vida es de dos años en que se presenta la diseminación tumoral sistémica. No podemos establecer un índice de curabilidad por el corto número de pacientes y el lapso transcurrido en las últimas enfermas que es inferior a dos años.

Discusión

El melanoma maligno es, de todos los cánceres humanos, el que presenta la cifra de incremento más rápida en la población blanca de los Estados Unidos de Norteamérica. En 1993 se estimaron 32,000 nuevos casos y 6,800 defunciones debidas a este tumor. Se acepta que actualmente uno de cada 105 blancos en los Estados Unidos puede desarrollar melanoma maligno en su vida; se estima que en el año 2000, uno de cada 75 blancos será afectado por el melanoma. La incidencia del melanoma en la vulva, oscila entre el 1.4 y el 5% de todas las neoplasias vulvares. Es difícil conocer en nuestro país, cuál es la incidencia de este padecimiento, pero es posible afirmar que ocupa el segundo lugar después del carcinoma epidermoide de la vulva. La enfermedad predomina entre las edades de 50 a 80 años, en nuestra serie la década de los 40 años es afectada por este padecimiento. Generalmente no se conoce el antecedente de alguna lesión preexistente en la piel de la vulva, sin embargo, esto puede ser debido a omisión, y no a falta de este antecedente.³⁻⁶

La edad de la mujer afectada por este padecimiento oscila entre los 17 y los 84 años, en un grupo de 44 casos del Hospital Memorial de Nueva York, la edad media fue de 54.5 años, el 32% de los casos, es encontrado en mujeres menores de 50 años, como acontece en nuestros casos en que dos pacientes tienen 40 años de edad. La sintomatología encontrada como lo es la presencia de un nódulo, hemorragia, una úlcera y prurito, representan los síntomas más frecuentes, la existencia de una lesión pigmentada de la vulva, es referida en pocas ocasiones y generalmente corresponde a lesiones de reciente localización, habitualmente de no más de un año de haber sido detectadas por la enferma, en el grupo de enfermas que reportamos no se encontró alguna lesión preexistente, ni otros factores etiológicos asociados.^{7,8} La

localización del melanoma ocurre en el 54.5% en áreas mucosas de la vulva y 45.5% tienen su origen en la piel de la vulva, es conveniente considerar con precisión la localización lateral o medial del melanoma, de acuerdo con algunos autores, la presencia del melanoma en el labio menor puede considerarse como una lesión central. Las dimensiones de la lesión son mayores en nuestras pacientes, como promedio 2 cm, en comparación a la serie de Chung que oscila entre 0.5 y 10 cm. Existe una tendencia a localizarse en la mitad anterior de la vulva.⁹ El diagnóstico del melanoma vulvar puede ser en más del 90% de los casos en bases clínicas, los dermatólogos han demostrado este alto nivel de sospecha clínica, el método señalado como el ABCD del melanoma es la clave de este elemento clínico. Este sistema ha sido ampliamente probado como útil, aplicándolo propedéuticamente a las lesiones pigmentadas de la piel.

1. A superficie y simetría de la lesión.
2. B bordes de la lesión, indentaciones o geográficos.
3. C el color de la lesión es variable, desde blanco a negro pizarra.
4. D dimensiones, lesiones mayores de 6 mm de diámetro.

La aplicación de este análisis de la lesión pigmentada, podrá indicarnos las lesiones sospechosas. Existen factores de riesgo de desarrollo de melanoma, estos factores son importantes a considerar.¹⁰

1. Antecedente familiar de melanoma.
2. Piel blanca, ojos azules.
3. Exposición a la luz ultravioleta del sol.
4. Nevus displásicos.
5. Nevus piloso gigante congénito.
6. Múltiples cánceres cutáneos, vasocelulares o epidermoides.

Está comprobado que existe una tendencia familiar al desarrollo de melanoma cutáneo, posiblemente por la existencia de factores ambientales, raciales y genéticos comunes, la existencia de nevus displásicos señala la existencia de factores reguladores deficientes, es conveniente señalar que los síndromes B-K y nevus piloso congénito gigante, son seguidos con una frecuencia muy alta de melanoma. La presencia de cánceres cutáneos como antecedente de riesgo en el melanoma, ha sido aceptado recientemente, existe una diferencia en la localización del melanoma y de los cánceres cutáneos de otro tipo, habitualmente éstos se encuentran en áreas expuestas a la luz solar, no protegidas por la ropa, en tanto que el melanoma predomina en áreas cubiertas por la ropa; se acepta que es resultado de la acción dañina de la luz ultravioleta que detiene la síntesis de chalonas y otras sustancias que regulan el crecimiento de los melanocitos. En concreto el melanoma debe ser investigado en toda la superficie cutánea y existe una campaña de entrenamiento para el autoexamen de la piel.¹¹

De los tipos de melanoma aceptados en la literatura, los melanomas más frecuentes en la localización vulvar son el melanoma invasor superficial y el melanoma nodular, el melanoma acrolentiginoso es poco frecuente. Esta información tiene un valor pronóstico, en una serie de 16 casos, del grupo invasor superficial fallecieron el 21%. Del melanoma

nodular el 65% fallecieron. El melanoma acrolentiginoso es el más benigno, por ser una lesión de tipo crónico, en el que el 14% sobreviven.^{12,13}

La etapificación del melanoma es el procedimiento más importante para decidir el tratamiento y el pronóstico del paciente. En el caso del melanoma cutáneo y vulvar, la etapificación clínica no es suficiente para establecer criterios de tratamiento y pronósticos, por tal motivo se ha formulado un método de etapificación diseñado por el American Joint Committee on Cancer, en el cual se incorpora el espesor de la lesión de acuerdo con los criterios de Breslow, Chung y Clark, así la etapa Y, según el sistema TNM será un T1 n0 M0. En la modificación señalada, el criterio será el de una lesión localizada, de 0.75 mm, nivel II o I mm, según Breslow, Clark y Chung. Esto requiere del examen histológico de la lesión. Esta clasificación se extiende a los estadios Ib, IIa, IIb.^{7,14,15}

El elemento esencial en el tratamiento del melanoma es la excisión local de la lesión. Está demostrado que la excisión marginal va seguida de recurrencias locales, de tal manera que la extirpación de piel sana como margen de extirpación es una sabia medida. Este margen no se justifica únicamente por la eliminación de linfáticos contaminados con células en tránsito, también se sabe que el melanoma no sólo involucra los melanocitos del sitio del primario, existe evidencia de lesión premaligna multifocal y que estos focos pueden estar hasta 5 cm de la lesión primaria, de tal manera que la excisión local con margen debe seguir siendo efectuada. Las controversias en la aplicación de este concepto se concretan en cuánto es el margen seguro y cuánta la profundidad de la excisión. Diversos estudios han sido conducidos en este sentido y la serie de Veronesi en un estudio prospectivo señala que puede adoptarse la conducta siguiente:

- | | |
|---------------------------------|----------------------|
| 1. <i>in situ</i> , no invasora | excisión simple |
| 2. 1 mm de espesor | 1 cm de margen |
| 3. 1.0 a 4.0 mm espesor | 2 cm de margen |
| 4. 4 mm de espesor o más | 2 o más cm de margen |

Los resultados han sido adecuados con estos márgenes, es indudable que existen ventajas y un alto porcentaje de control local, así de 305 enfermos de la serie de Veronesi, 4 presentaron recurrencia local, y todos fueron de grosor mayor a 1 mm. Así mismo Balch ha demostrado que los márgenes de 2 cm son adecuados para lesiones de grosor intermedio en el orden de 1 a 4 mm de espesor, esto reduce la necesidad de injerto y consecuentemente la estancia hospitalaria.^{16,17}

La profundidad de la excisión es otro tema de controversia, la extirpación de la fascia garantiza la extirpación del tejido subcutáneo. Olsen es el único autor que considera de riesgo el extirpar la fascia, en tanto que Kenady considera que no hay diferencias en la sobrevida y control local de la enfermedad en casos que se remueve la fascia o se deja. El desarrollo de metástasis en lesiones de 1 mm es determinante en la resección local, Roses en 672 enfermos, ningún enfermo presentó recurrencia local en lesiones de menos de 1 mm, excepto un caso en que se observó el desarrollo de me-

tástasis en tránsito. La presencia de recurrencia local es un fenómeno ominoso e identifica la existencia de metástasis distales. Nueve de diez pacientes con recidiva local en la serie de Roses y 5 de 6 en la serie de Balch, desarrollaron enfermedad generalizada.¹⁷⁻¹⁹

La presencia de signos histológicos de regresión se han considerado eventos de mal pronóstico, Kang señala que se debe ser muy cuidadoso en estos casos, ya que está demostrado que tienen un alto grado de angiogénesis, y esto puede condicionar su diseminación, aun con lesiones delgadas, la variedad "desmoplástica", melanoma neurotrópico, parecen tener un alto índice de recurrencias locales y tienen tendencia a ser amelanóticos y localizarse en la cabeza y el cuello.^{20,22}

La localización vulvar del melanoma tiene algunas peculiaridades, existen en la vulva diferentes espesores de la piel, la presencia de glándulas y pelo hace diferente la diseminación y el espesor de la lesión. Así las consideraciones de etapificación y de manejo del tumor primario son difíciles de aplicar en las distintas localizaciones. La horquilla vulvar es una piel semejante al de otras áreas, pero la extensión del melanoma hacia el periné constituye un problema de manejo local por la proximidad del esfínter anal y del tubo rectal. Los labios mayores constituyen la zona con menos problemas ya que la presencia de pelo y las dimensiones de los labios hacen aplicable los conceptos de extirpación local señalados antes. Las lesiones mediales como el clítoris, los labios menores y el área del meato urinario, se localizan en una zona de piel muy delgada de tal manera que una lesión de 1 mm en el labio menor puede alcanzar todo el espesor de este órgano, constituyendo una lesión más avanzada. Por otro lado, la riqueza de la red linfática de estas localizaciones implica el considerar la diseminación linfática bilateral e incluso la diseminación a linfáticos intrapélvicos. La necesidad de hacer extirpaciones más amplias como la hemivulvectomy o la vulvectomy total surge como una necesidad quirúrgica para erradicar estas localizaciones mediales y las lesiones de dimensiones mayores de 2 cm.²³

La toma de biopsia de lesiones vulvares es recomendación universal en lesiones de tipo carcinoma epidermoide. Sin embargo, tratándose de melanomas, las biopsias incisionales, así como la electrodesecación, deben quedar proscritas, la biopsia tomada por punch, que involucra el tejido subyacente a la lesión y que puede permitir la determinación del espesor puede ser recomendada en lesiones mayores de 1 cm y con nódulos. Sin embargo en la vulva lo mejor es planear una excisión amplia, con márgenes ya señalados, la pieza completa permite una correcta determinación del espesor de la lesión. La presencia de ulceración, satelitosis, variaciones del color son sugestivas de melanoma y deben remitir a su extirpación completa. Únicamente se hará una biopsia excisional en casos de localización del melanoma en áreas anatómicas y funcionales que puedan producir disfunciones o pésimos resultados cosméticos, en estos casos se debe considerar la biopsia incisional, etapificación

correcta y conducta definitiva en base a esta información. En nuestro medio la toma de biopsia produce un recorrido del enfermo por los servicios oncológicos privados e institucionales, con pérdida de tiempo y convierte al melanoma de una lesión intacta en una lesión ulcerada, con las consecuencias pronósticas que esta condición produce.²⁴

El 30% de los melanomas vulvares tienen metástasis inguinocrurales al momento del diagnóstico, de aquí que estos casos sean tributarios de un procedimiento quirúrgico para remover las metástasis. Esto se consigue con la práctica de una disección inguinal superficial, que involucre el ganglio de Cloquet. En estos enfermos el tratamiento debe involucrar el manejo simultáneo del primario y las metástasis inguinales. Estos casos con disección llamadas terapéuticas tienen un pronóstico que depende del tipo de lesión, (nodular, diseminación superficial, léntigo maligno), el espesor y la magnitud de la invasión ganglionar. La discusión se establece ante la presencia de tumores primarios sin metástasis ganglionares clínicamente positivas. Esto es a lesiones de etapa I, la opinión general no es concordante, sin embargo en el estudio de Davis y col, de Australia, quien estudió 300 casos de melanoma sin metástasis clínicamente detectables, en todos estos enfermos se efectuó disección electiva de las ingles, en 15 disecciones, el 5% se encontraron metástasis microscópicas, consecuentemente un gran número de disecciones debe considerarse innecesariamente y el papel de la disección electiva es, en definitiva, muy pequeño y contribuye poco al control e incremento de la curación de la enfermedad. Es conveniente mencionar que la enfermedad puede ser sistémica en ausencia de metástasis ganglionares.

Recientemente se ha desarrollado el concepto de disecciones selectivas, guiando al cirujano con linfocintigrafía, con oro radiactivo o con la inyección de un colorante en los linfáticos de la zona del primario. El resultado de este procedimiento es la detección de los ganglios de drenaje, encontrando el ganglio "centinela", si se hace una disección limitada a este espacio, es posible demostrar la presencia o no de micrometástasis, si éstas existen se procede a efectuar una disección inguinal convencional. Los resultados de este proceder son excitantes, en 82% de los casos se detectaron ganglios "centinelas", 18% tuvieron micrometástasis, en tanto que de 194 linfadenectomías, hubo metástasis en ganglios no centinelas, en sólo 2 de 3,079 ganglios, esto es un 1% de falsos negativos. Es indudable que el manejo del melanoma vulvar debe ser individual, que las medidas terapéuticas están mejor conocidas y que las disecciones inguinales tenderán a ser selectivas, de acuerdo con los hallazgos actuales y esto permitirá reducir la morbilidad y mortalidad de esta operación, con mejores resultados a futuro, el uso de incisiones separadas de la extirpación del primario, reduce el edema y la necrosis cutánea, así pues los criterios usados hasta hace pocos años han cambiado a un manejo lógico y justo de esta grave enfermedad. El papel de la radioterapia en estos enfermos es importante, la radiación de las ingles y de la pelvis ha incrementado el espacio libre y reducido el número de recurrencias inguinales. Sin embargo este resultado está matizado por el número

de ganglios afectados, siendo muy grave el tener más de 3 ganglios positivos, cuando la disección encuentra un solo ganglio metastásico la sobrevida puede ser del orden del 94%.²⁵⁻²⁸ El melanoma de la vulva ha sido sometido a múltiples tratamientos médicos, el uso del BCG, vacunas como el *Corinebacterium parvum*, quimioterápicos y tratamientos inmunológicos, interferones, de nuestros casos hay una enferma con etapa III, sin metástasis distantes que ha sobrevivido 6 años a su padecimiento, con el empleo de DTIC, radioterapia e interferón alfa recombinante. Este es un caso anecdótico y no representa la respuesta habitual a estos procedimientos médicos. El empleo de la hormonoterapia, fundamentalmente tamoxifen y progestágenos ha producido resultados ocasionales de remisiones completas. El caso más importante es el uso del acetato de megestrol en casos de melanoma diseminado con predominio en órganos sólidos, asociado a dacarbazina y platino, produce respuestas completas con duración media de 15 meses, superior a cualquier otro procedimiento. De cualquier manera este manejo debe considerarse como paliativo.²⁹

El melanoma de la vulva debe considerarse como un padecimiento potencialmente curable a condición de tener un diagnóstico oportuno, captar la lesión en la fase de crecimiento horizontal, con espesores inferiores a 1 mm y sin cometer equivocaciones en el manejo del caso, evitando el hacer procedimientos que perturben la historia biológica natural de la enfermedad. Considero que la baja curabilidad de nuestros casos, se debe a la condición de suma de factores de mal pronóstico por haberlos captado en etapas avanzadas y con criterios terapéuticos, que ahora hemos empezado a abandonar.

Conclusión

1. El melanoma vulvar es un padecimiento poco frecuente.
2. El diagnóstico y tratamiento de esta localización del melanoma implica una evaluación adecuada de cada caso.
3. El factor pronóstico más importante es el espesor de la lesión. Para poder tener esta información de manera correcta y confiable, es necesario extirpar la lesión completa. La biopsia no puede proporcionar una información completa de este parámetro.
4. El tratamiento de la lesión primaria es la extirpación completa con márgenes de 1 a 2 cm en todas direcciones.
5. Únicamente en presencia de metástasis clínicas se hará disección inguinocrural.
6. La vulvectomy y la hemivulvectomy serán empleadas cuando el margen señalado no pueda ser obtenido.
7. La disección inguinocrural electiva no es recomendable.
8. Procedimientos de detección por colorantes o isótopos, de ganglios linfáticos relacionado con el primario, puede incrementar la utilidad de la disección electiva de la ingle.
9. La radioterapia y los tratamientos con quimioterápicos, interferones y hormonas ocasionalmente dan resultados espectaculares, lo que permite suponer el ad-

venimiento de tratamientos médicos eficaces.

10. Hasta el momento, el tratamiento de la enferma con melanoma de la vulva debe ser individualizado.

Bibliografía

1. Heller DS, Moonly M, Koulos J, Smith D. Vulvar and vaginal melanoma. A clinicopathologic study. *J Reprod Med* 1994; 39: 945-8.
2. Homesley DH. Management of vulvar cancer. *Cancer* 1995; 76: 2159-70.
3. Armstrong BK, English DR. Epidemiologic studies. En: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong S, editors. *Cutaneous melanoma*. 2nd de Philadelphia, Lippincott, 1992: 12-22.
4. Lee JAH. Trends in melanoma incidence and mortality. *Clin Dermatol* 1992; 10: 9-13.
5. Elwood JM. Recent developments in melanoma epidemiology. 1993 *Melanoma Res* 1993; 3: 149-56.
6. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. *Cancer Statistics, 1994*. *Ca Cancer J Clin* 1994; 44: 7-26.
7. Chung FA, Woodruff MJ, Lewis LJ. Malignant melanoma of the vulva. a report of 44 cases. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 638-46.
8. Weinstock MA. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population based estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1225-30.
9. Sutherland CM, Chmiel JS, Henson DE et al. Patients characteristics methods of diagnosis and treatment of melanoma in the United States. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 129-34.
10. Dohes WL Jr MD. Melanoma skin cancer screenings. A how to approach. *Cancer* 1995; 75: 705-6.
11. Marghoob A, Stade J, Salopek T et al. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1995; 75: 707-14.
12. Benda JA, Platz CE, Anderson B. Malignant melanoma of the vulva: a clinical pathologic review of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 202-16.
13. Johnson TL, Kumar NB, White CD. Prognostic features of vulvar melanoma: a clinicopathologic analysis. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 110-8.
14. Clark WH. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-27.
15. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas, and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-8.
16. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin) a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 436-41.
17. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate thickness melanoma (1-4 mm): results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218: 262-9.
18. Olsen G. The malignant melanoma of the skin. *Acta Chir Scand* 1966; 365: 1-222.
19. Roses DF, Harris MN, Rigel D, Carry Z et al. Local and in-transit metastasis following definitive excision for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1983; 198: 65-9.
20. Blessing K, McLaren KM. Histological regression in primary melanoma; recognition prevalence and significance. *Histopathology* 1992; 20: 315-22.
21. Kang S. Histologic regression in malignant melanoma: an intraobserver concordance study. *J Cutaneous Pathol* 1993; 20: 126-9.
22. Kenady DE, Brown, McBride CM. Excision de underlying fascia with primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982; 92: 645-8.
23. Rigel D, Rogers GS, Friedman RJ. Prognosis of malignant melanoma. *Dermatol Clin* 1985; 3: 309-14.
24. Rowley KC, Gallion HH, Donalson ES, van Nagell JR. Prognosis factors in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 43-9.
25. Harris MN, Shapiro RL, Roses D. Malignant melanoma. Primary surgical management (excision and node dissection) based on pathology and staging. *Cancer* 1995; 75: 715-25.
26. Davis NC. Cutaneous melanoma: the queensland experience. *Curr Probl Surg* 1976; 13: 1-63.
27. Karakousis CP. The technique of lymphadenectomy for melanoma. *Surg Oncol Clin North Amer* 1992; 1: 157-93.
28. Lock-Anderson, Rossing N, Drzewiecki KT. Preoperative cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Cancer* 1989; 63: 77-82.
29. Nathanson L, Garrison MD. Megestrol melanoma study. *World J Surg* 1995; 19: 327-42.