

## Melanoma maligno congénito. Presentación inusual en un lactante

Armando Quero-Hernández<sup>1</sup>  
Luis M. Sánchez-Navarro<sup>2</sup>  
Javier Hernández-Arriola<sup>3</sup>  
Ulises Reyes-Gómez<sup>4</sup>

Alejandro Quero-Estrada<sup>5</sup>  
Katy Lizeth Reyes-Hernández<sup>4</sup>

### RESUMEN

El melanoma cutáneo es un tumor altamente agresivo, mientras que el Melanoma Maligno Congénito (MMC) es extremadamente raro. El objetivo del presente escrito es presentar el caso de un lactante con melanoma congénito. Se trata de un niño de 1.5 años. Cuando tenía 5 meses, se percataron de un aumento del volumen de aspecto nodular del borde de un nevo melanocítico, ulceración y sangrado, en la región occipital derecha. A pesar de esto, no recibió atención médica durante un año. Ingresó al hospital en mal estado general con dificultad respiratoria. Se realizó una biopsia insicinal con reporte de melanoma maligno, grosor mayor de 4mm y líquido pleural positivo. Se le realizaron estudios de extensión con adenopatías generalizadas, infiltración en parénquima pulmonar y hepático. El paciente falleció a los 8 días después de su ingreso. La agresividad de los melanomas congénitos, al parecer, se debe a la activación en la mutación del NRAS Q61, sin alteración del pTERT y NRAS, alteración que es común en los NMC gigantes que evolucionan a melanoma maligno e implican una sobrevida precaria. Enfatizamos que ante toda lesión cutánea que sufra cambios en color, bordes, ulceración, se requiere evaluación dermatoscópica para ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** Melanoma Maligno Congénito (MMC), Nevo Melanocítico Congénito (NMC).

Fecha de recepción: 11/09/2017

Fecha de aceptación: 15/09/2017

1 Oncólogo Pediatra en el Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" de Oaxaca, México.

2 Dermatólogo, adscrito al Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" de Oaxaca, México.

3 Cirujano Pediatra, adscrito al Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" de Oaxaca, México.

4 Unidad de Investigación en Pediatría, de la Clínica Diana, de Especialidades, Oaxaca, México.

5 Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, México.

Correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández. Calle 5 de febrero, # 11, Col. Centro, San Pablo Villa de Mitla, Oaxaca, Méx. Correo electrónico: hgquero95@yahoo.com.mx

## ABSTRACT

Cutaneous melanoma is a highly aggressive tumor. Congenital malignant melanoma is extremely rare. The objective is to present the case of an infant with congenital melanoma.

A 1.5-year-old male, who at 5 months of age noticed increased nodular volume on the border of a melanocytic nevus, ulceration and bleeding in the right occipital region, did not receive medical care for a year. He was in poor general condition with respiratory difficulty. An insicional biopsy with a malignant melanoma report thickness greater than 4mm and positive pleural fluid. Extension studies with generalized lymphadenopathy, infiltration of pulmonary and hepatic parenchyma, died within 8 days of admission.

The aggressiveness of congenital melanomas seems to be due to activation in the mutation of NRAS Q61, without alteration of pTERT and NRAS, an alteration that is common in giant CMNs that evolve to malignant melanoma and imply a precarious survival.

We emphasize that before any skin lesion that undergoes changes in color, borders, ulceration requires dermoscopic evaluation to offer a diagnosis and timely treatment

**Keywords: congenital malignant melanoma, congenital melanocytic nevus.**

## INTRODUCCIÓN

El Nevo Melanocítico Congénito (NMC), se considera resultado de una mutación durante la etapa embrionaria en la célula progenitora multipotente; los genes involucrados en su desarrollo son los del factor regulador del interferón 4 (IRF4 por sus siglas en inglés) y la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT)<sup>1</sup>, que conducen a una proliferación anormal y benigna de células névicas en la piel y, a veces, a nivel del sistema nervioso central. Se estima una frecuencia del NMC en la etapa neonatal alrededor del 1%, cuando las lesiones son únicas y de menor tamaño, definidas como de menos de 1.5 cm de diámetro y una incidencia de 1 caso por cada 20,000 nacimientos con nevos grandes (mayor de 2.0 cm de diámetro), y extremadamente raros aquellos que abarcan más de 80% de la superficie cutánea. Los NMC pueden estar localizados en cualquier parte del cuerpo, sin embargo, en la piel cabelluda se presenta de 0.5 a 10%.<sup>2</sup>

El melanoma cutáneo es una neoplasia originada de la transformación maligna de los melanocitos, se caracteriza por ser un tumor altamente agresivo, con gran capacidad de dar metástasis. La frecuencia del desarrollo del melanoma pediátrico a partir del NMC se estima de

1 a 4% en menores de 20 años. Austin<sup>3</sup> en una revisión retrospectiva, estimó una incidencia de 5.1 casos por millón de individuos menores de 18 años de edad, y Wong<sup>4</sup> identificó una incidencia de 1 caso por millón en menores de 10 años. En ambos estudios se señala un incremento anual de 2% en la frecuencia del melanoma pediátrico. Debido a lo raro de la aparición de esta entidad en pediatría, se desconoce la incidencia del melanoma congénito o el asociado a NMC en los menores de 1 año de edad. Los mismos factores de riesgo que son significativos para el desarrollo del melanoma en el adulto, también lo son para los pacientes pediátricos; incluyen antecedentes familiares de melanoma, presencia de NMC, y, todo parece indicar, está en relación con el tamaño y número de lesiones névicas; para las lesiones pequeñas y únicas es muy bajo el riesgo (1%), mientras que para las que tienen un gran tamaño y son múltiples, la frecuencia observada va de 2 a 4%.<sup>5</sup> Se calcula que un tercio de los casos de melanoma se desarrollan en el Sistema Nervioso Central (SNC) en aquellos pacientes con NMC.

El Melanoma Maligno Congénito (MMC) es extremadamente raro, Richardson y colaboradores describen una mayor afectación en los varones (70%); además,

se localizó predominantemente en la cabeza y cuello, con una sobrevida a 18 meses en 40% de los casos.<sup>6</sup>

En tal contexto, el objetivo del presente trabajo es presentar un caso clínico, que reúne las características clínicas e histopatológicas de MMC, asociado a NMC.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 1 año y 5 meses de edad, hijo de madre de 23 años, sana, y padre de 32 años, quien presenta múltiples nevos melanocíticos, al igual que los tíos paternos. No hay antecedentes de neoplasia maligna en la familia. Desde su nacimiento, el paciente presentó NMC en piel cabelluda de la región occipital derecha. Cuando tenía 5 meses de edad aumentó el volumen de aspecto nodular del borde del NMC, así como ulceración, sangrado y adenopatía cervical derecha; no recibió atención médica ni tratamiento alguno durante un año.

Padecimiento actual: dos semanas previas a su ingreso presentó fiebre intermitente, tos en accesos frecuentes, sin llegar a ser emetizante ni cianozante, difi-

cultad respiratoria progresiva y aumento del perímetro abdominal. Fue tratado en su unidad de adscripción con antibióticos sin mejoría alguna, por tal motivo, fue referido al Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”.

Ingresó en mal estado general, pálido de piel y tegumentos. Presentó dermatosis localizada a región occipital derecha, caracterizada por neoformación de 8x6 cm de diámetro, superficie con diferentes tonalidades de color: el mayor porcentaje era negruzco, pero combinando con áreas blancas e incluso rojas, con centro ulcerado y bordes infiltrados y deshilachados. Adenopatías inducidas, en conglomerado de la región retroauricular, cervical, y submandibular derechas y supraclavicular bilateral. Proptosis bilateral, pupilas normoreflécticas. Tórax con dificultad respiratoria; tiraje intercostal bilateral, con hipoventilación bibasal. Abdomen globoso a expensas de hepatomegalia de 5x5x4 cm por debajo del reborde costal, depresible, no doloroso. Extremidades integra (veáse figura 1).



Figura 1. Dermatitis de piel cabelluda, representada por neoformación, cuya superficie tiene diferentes tonalidades de color: negruzca, combinando con áreas blancas e incluso rojas, con centro ulcerado y bordes infiltrados y deshilachados.

Citometría hemática completa con anemia de 5.7gr/dl, de tipo microcítica hipocrómica (VCM 74.6, CMH 22.3), plaquetas 103,000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 8,180/mm<sup>3</sup>, con una cuenta diferencial normal.

Radiología simple AP y lateral de tórax con evidencia de derrame pleural bilateral, y lesiones metastásicas pulmonares. Ultrasonografía evidenció adenopatías retroauriculares, cervicales y supraclavicular bilateral, involucramiento del mediastino, supraaórtico y retroperitoneales. Derrame pleural bilateral y líquido libre en cavidad abdominal. TAC simple y contrastada de cráneo, tórax y abdomen: aumento de las partes blandas a

nivel parieto-occipital derecho, que se extiende hacia la región preauricular, submandibular, cervical y clavicular bilateral, engrosamiento leptomenígeo a nivel de la fosa posterior. Engrosamiento del paladar blando derecho y a nivel de la rama ascendente del maxilar derecho. En tórax, con derrame pleural bilateral, de predominio derecho y lesiones nodulares en parénquima pulmonar. En el abdomen, se aprecia conglomerado ganglionar retroperitoneal; el hígado se muestra con aumento de tamaño y múltiples lesiones nodulares e hipodensas en toda su extensión.

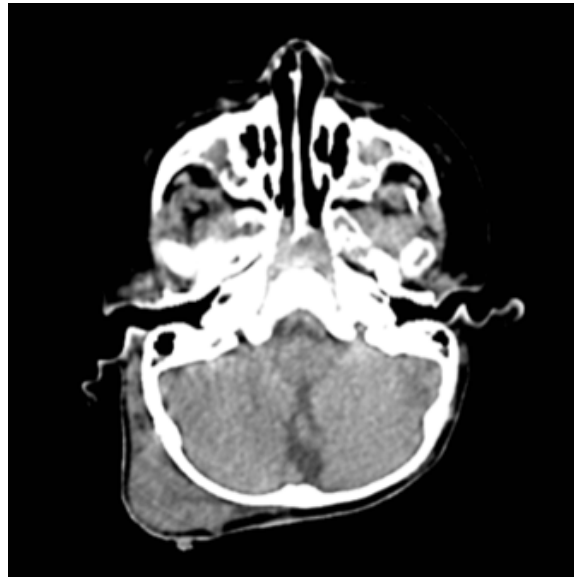


Figura 2. Corte axial de cráneo, del sitio primario del MMC, en la cual se aprecia un aumento de las partes blandas, con áreas de necrosis en su interior.

El resultado de la biopsia de la piel cabelluda con infiltración de la dermis papilar y reticular, ensanchada y focalmente a la epidermis, con un grosor mayor de 4 mm. Constituidas por melanocitos atípicos epitelioides, con actividad mitótica y moderada cantidad de melanina y dispuestos en láminas o en nidos, entre ellos se aprecian cuerpos como los de Melamed-Wolinska. La citología del líquido pleural, con numerosos melanocitos atípicos y cuerpos de Melamed-Wolinska. El citológico con 630

leucocitos/mm<sup>3</sup>, 80% de mononucleares, proteínas de 3.5 gr/dl, aspecto hemorrágico y Ph de 8.

A las 48 horas de su ingreso evolucionó con mayor dificultad respiratoria, por lo cual se instaló soporte de ventilación mecánica asistida, con evolución inadecuada, cursó con broncoespasmo severo que ameritó incremento de las presiones y broncodilatadores, sin mejora de la saturación (20%). Falleció a los 8 días de haber ingresado.

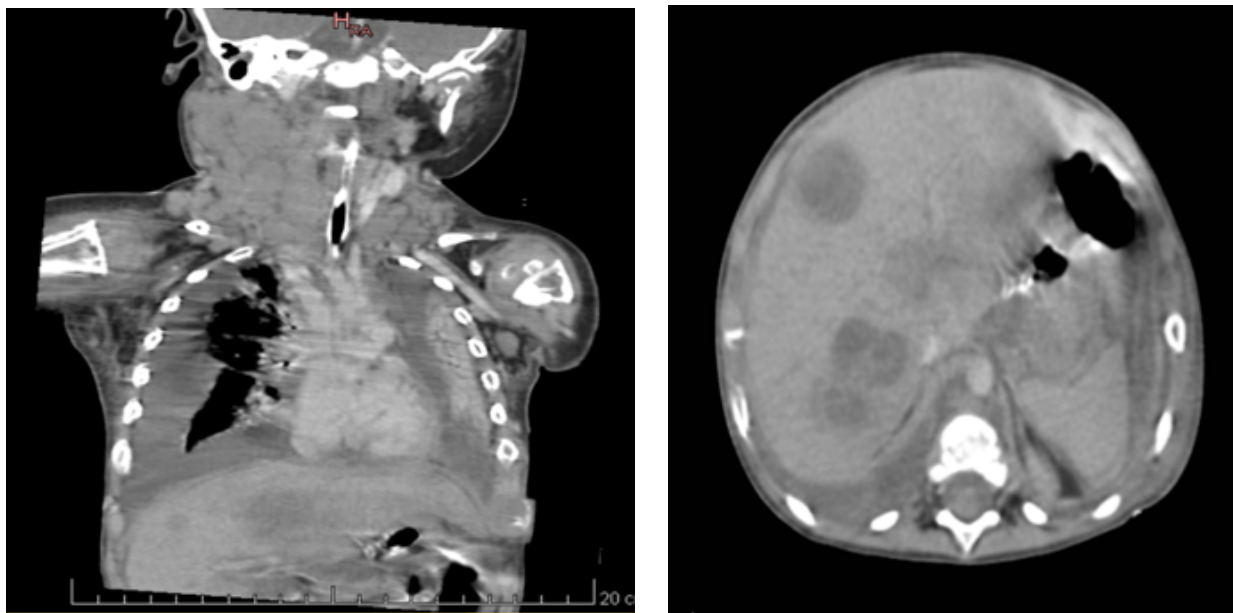


Figura 3. Izquierda, imagen tomográfica reconstruida, donde se observa conglomerado ganglionar submandibular y cervical del lado izquierdo, adenopatía supraesternal bilateral. En cavidad torácica con derrame pleural bilateral e infiltración tumoral del parénquima pulmonar izquierdo. Imagen de la derecha con múltiples nódulos metastásicos en hígado.

## DISCUSIÓN

El presente caso reúne las características clínicas de lesión biológica agresiva. Los NMC se presentan en menos de 1% de los recién nacidos, de entre ellos, los que sufren cambios nodulares y ulceraciones tienen un alto potencial maligno. Se estima en 2% la frecuencia de melanoma maligno en menores de 20 años y poco menos de 0.3% en los prepúberes, con una incidencia estimada en 1 caso por millón.<sup>7</sup>

Los MMC son definidos, por su parte, como los melanomas que se presentan al nacimiento o se desarrollan durante el primer año de vida y tienen mal pronóstico. Existen alrededor de 30 casos reportados a nivel mundial, por ser muy raros, se desconoce su incidencia.

Se han descrito al menos tres vías fisiopatogénicas para su desarrollo y expresión clínica: 1) ser originados por infiltración metastásica a través de la placenta, a partir de la madre que curse con melanoma, los factores aquí considerados pueden ser la gran vascularidad placenta-

ria, la producción placentaria de factores de crecimiento o angiogénicos, además de una respuesta inmunológica inadecuada del feto; 2) como el resultado evolutivo de una lesión névica melanocítica precancerosa; y 3) cuyo origen es de *novo*, que se desarrolle un MMC primario in útero. Sin embargo, por su rareza, aún no se tiene una adecuada caracterización clínica, biológica e histopatológica de los melanomas congénitos.<sup>8</sup>

En una revisión de 20 casos de MMC, realizada por Scalvenzi y colaboradores, se encontraron las siguientes características clínicas: 75% fueron masculinos, 20% tuvieron una infiltración transplacentaria, 45% con el antecedente de un NMC y de 35% su origen fue de *novo*. Solo 2 casos tuvieron MMC en piel cabelluda; la mayoría estuvieron localizados en tronco y extremidades. El 70% de los casos falleció alrededor de 8 meses después del diagnóstico y desarrollaron múltiples lesiones metastásicas.<sup>9</sup> En otra revisión de 19 casos, el tratamiento más empleado fue la resección quirúrgica, en tanto, la sobrevida promedio fue de 18 meses (rango de



6 semanas a 6 años). En 8 casos no se describió el tipo de tratamiento empleado, posiblemente por la breve vida registrada, que en algunos casos fue solamente de horas y hasta un máximo de 6 meses después de haber nacido, casi todos ellos con lesiones metastásicas.<sup>7</sup>

La recomendación actualizada en relación con los melanomas que surgen del NMC son la escisión de la lesión, que tiene un papel importante en el control de la enfermedad, pero frecuentemente no resulta curativa.<sup>9</sup> Por otro lado, existe un reporte de una madre que cursó con un melanoma amelanótico y que en su segundo embarazo presentó metástasis al seno, mientras que su hijo, a los tres meses de edad, mostró lesiones metastásicas en diversas partes del cuerpo, secundario al melanoma materno. El paciente tuvo regresión espontánea, permanecía vivo a los 24 meses y en remisión completa.<sup>10</sup>

El diagnóstico de melanoma maligno se refiere como de difícil conclusión en pediatría, en virtud de que las características que denotan malignidad en el curso evolutivo de los melanomas malignos en adultos, tienden a estar presentes en la etapa pediátrica, sin que ello signifique malignidad: aumento de tamaño de la lesión, características de sus bordes, pigmentación, nodulación, ulceración y rápido crecimiento. Comportamiento observado en lesiones proliferativas benignas en el contexto de NMC, por ende, se debió establecer el diagnóstico diferencial con nódulos proliferativos benignos y nódulos subcutáneos tumorales, que histológicamente presentan focos o nódulos hipercelulares, células melanocíticas epiteloides atípicas, escasa mitosis, o nódulos grandes, bien delimitados por células epiteloides con abundante citoplasma, escasa necrosis y actividad mitótica. Otras entidades benignas a diferenciar son nevo displásico, tumor atípico de Spitz, nevos azules, granulomas piógenos.<sup>7</sup>

Dicha complejidad dio por resultado que 90% de los casos de melanoma infantil fuera diagnosticado en etapas avanzadas. Sin embargo, se afirma que los melanomas en la etapa pediátrica tienen algunas características distintivas en contraste con las del paciente adulto:

presentan mayor grosor histológico, tienden a ser amelanóticos, una frecuencia alta de positividad del ganglio centinela y un curso clínico agresivo.<sup>11</sup> Los hallazgos a nivel molecular parecen explicar estas diferencias; se han encontrado mutaciones somáticas de nucleótido único (80%) y activación de la mutación BRAF V600, asociada a mutaciones de promotores TERT (pTERT) y NRAS en 87% de los pacientes entre 10 y 20 años de edad; alteraciones que en este grupo de edad son idénticas a las de los adultos y son activadas por radiación ultravioleta, mientras que en una población de menores de 5 años de edad observaron activación en la mutación del NRAS Q61, sin alteración del pTERT y NRAS, alteración que es común en los NMC gigantes que evolucionan a melanoma maligno e implican una sobrevida precaria.<sup>12,13</sup>

El análisis de las lesiones cutáneas, realizado mediante la dermatoscopia, ha demostrado mayor precisión diagnóstica para diferenciar los melanomas de los nevos, de tal modo mejora la oportunidad del momento de la toma de biopsia. Existen diversos estudios y consensos,<sup>14-16</sup> donde se afirma que para los casos con un patrón dermatoscópico benigno, solo se recomienda seguimiento clínico y no requieren extirpación, mientras que a quienes muestran estructuras dermatoscópicas malignas se les debe tomar biopsia o extirpar éstas a la brevedad posible. Las características dermatoscópicas identificadas con malignidad se manifiestan por lo menos con una de las siguientes 10 lesiones: red atípica, incluyen líneas anguladas, rayas periféricas (pseudópodos y flujo radial), red negativa, manchas marginales, puntos atípicos y/o globulares, estructuras de regresión, con granularidad, áreas cicatriciales y velo azul-blanco que cubren las áreas maculares, velo azul blanco que cubre áreas elevadas, atipia vascular, líneas blancas brillantes o estructuras cristalinas y, por último, un zona periférica sin estructura.

Este abordaje debe ser adicionado al esquema convencional ABCDECUP, que ha demostrado eficacia en el seguimiento de pacientes adolescentes y adultos con factores de riesgo de melanoma, así como también aumenta la sensibilidad en la detección de melanomas:

A: amelanocítica, B: sangrado, C: uniformidad en el color, D: de novo y diámetro, E: emergencia de nuevas lesiones, C: cambio de color, rosa, rojo, U: ulceración, P: lesiones parecidas a granuloma piógeno.

Acorde con los criterios de la séptima edición del sistema TNM para la estadificación del melanoma, el presente caso puede categorizarse en la etapa IV, con base en los siguientes puntos calificados: T4, ya que el grosor del tamaño del primario supera los 4 mm, de acuerdo con este sistema, el mayor tamaño y la ulceración del primario son de mal pronóstico. El presente caso tuvo evidencia clínica y de imagenología de un considerable involucramiento de diversas cadenas ganglionares (N3) y metástasis a distancia (M1b por la infiltración del tejido pulmonar, más M1c por la infiltración metastásica a nivel hepático), sobre todo, la infiltración visceral se asocia con la peor sobrevida.

Otras características clínicas pronósticas e independientes al sistema TNM son la edad, han tenido mal pronóstico los pacientes mayores de 80 años y menores de 20; localización anatómica: los de cabeza, cuello y tronco tienen peor pronóstico que los localizados en otros sitios. El comportamiento histopatológico también puede reflejar un factor adverso independiente de lo considerado en el sistema TNM, como es la carga tumoral dentro de un ganglio centinela; el patrón de crecimiento, que habitualmente se ha considerado en 4 subtipos histológicos: melanoma maligno lentiginoso, melanoma nodular, melanoma de diseminación superficial y melanoma lentiginoso acral; el más agresivo el subtipo nodular.<sup>17-19</sup>

La recomendación actual es la extirpación amplia del sitio primario, para disminuir el riesgo de recaída local; el espesor del primario es determinante para decidir el margen de tejido normal a ser resecado. Para los melanomas con grosor mayor de 4 mm se considera un margen de al menos 2 cm. Thomas y colaboradores compararon dos grupos de pacientes con un grosor del tumor primario mayor de 2 mm. En el primer grupo, el margen de resección fue de 1 cm, y en el segundo grupo, de 3 cm, de ahí que se halló una proporción de riesgo de recurren-

cia locoregional de 1.26 (intervalo de confianza del 95% 1.00 a 1.59) y de muerte asociada al melanoma de 1.24 (intervalo de confianza del 95% 0.96 a 1.61), respectivamente. El riesgo de recurrencia parece depender más que todo de las lesiones regionales o a distancia. No se ha observado diferencia alguna en la frecuencia de recurrencia con mayores márgenes de resección.<sup>19</sup>

Aun cuando la terapia adyuvante con dosis altas de interferón se indica en casos de melanoma en etapa III, la experiencia en infantes señala que la toxicidad sobrepasa el beneficio. Por el momento no hay ensayos clínicos sobre el tratamiento del melanoma congénito.

En resumen, presentamos el caso de un lactante con MMC metastásico, subtipo nodular, en etapa avanzada. Enfatizamos que ante toda lesión cutánea que sufra cambios en el color, bordes, ulceración, se requerirá evaluación dermatoscópica para ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportuno.

## REFERENCIAS

1. Orlow I, Satagopan JM, Berwick M, Enriquez HL, White KA, Cheung K, et al. Genetics factors associated with naevus count and dermoscopic patterns: preliminary results from the Study of Nevi in Children. *Br J Dermatol.* 2015; 172 (4): 1081-1089.
2. De Giorgi V, Sestini S, Grazzini M, Janowska A, Boddi V, Lotti TSO. Prevalence and distribution of melanocytic naevi on the scalp: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2010; 162 (2): 345-349.
3. Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *J Pediatr Surg.* 2013; 48 (11): 2207-2213.
4. Wong JR, Harris JK, Rodríguez-Galindo C, Johnson KJ. Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States. *Pediatrics.* 2013; 131 (5): 846-854.
5. Cordero KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani SM. Pediatric melanoma: results of a large cohort

study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68 (3): 913-925.

6. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47 (1): 77-90.

7. Leech NS, Bell H, Leonard N, Jones SW, Geurin D, McKee P, et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 83-88.

8. Hawryluck E. Melanoma in children. In: UpToDate. Hensin Tsao(Ed). UpToDate, Wolters Kluwer; 2016.

9. Scalvenzi M, Palmisano F, Cacciapuoti S, Migliaro F, Siano M, Staibano S, et al. Giant congenital melanocytic naevus with proliferative nodules mimicking congenital malignant melanoma: a case report and review of the literature of congenital melanoma. *Case reports in Dermatological Medicine (en línea).* Volume 2013, Article ID 473635, 6 pages. URL disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/473635>

10. Menada V, Moiola M, Garaventa A, NOzza P, Foppiano M, TRimarchi N, et al. Spontaneous regression of transplacental metastases from maternal melanoma in a newborn: case report and review of the literature. *Melanoma Res.* 2010; 20 (6): 443-449.

11. Averbook B, Lee SJ, Delman K, Gow K, Zager J, Sondak V, et al. Pediatric melanoma: analysis of an international registry. *Cancer.* 2013; 119 (22): 4012-4019.

12. Lu Ch et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Investig Dermatol.* 2015; 135: 816-823.

13. Hunter Shain, Iwei Yeh, Kovalyshyn Ivanka, Aravindhnan Sriharan, Eric Talevich, Gagnon Alexander. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1926-1936.

14. Annessi G, Bono, Sampogna F, Faraggiana T, Abeni D. Sensivity, specificity, and diagnostic accuracy of

the three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Dermatol.* 2007; 56 (5): 759-767.

15. Blum A, Luedtke H, Ellwanger U, Schwabe R, Rasser G, Garbe C. Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Bj J Dermatol.* 2004; 151(5): 1029-1038.

16. Menzies SW, Bischof L, Talbot H, Gutenev A, Avramidis M, Wong L, et al. The performance of SolarScan: an automated dermoscopy image analysis instrument for the diagnosis of primary melanoma. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (11): 1388-1396.

17. Balch CM, Soong SJ, Gershnwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (16): 3622-3634.

18. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, et al. Prognostic implications on anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* 2011; 202 (6): 659-664.

19. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004; 350 (8): 757-766.