



Aspetti clinici, istopatologici ed epidemiologici del melanoma nodulare cutaneo: studio retrospettivo su 57 casi

Francesca Bertoldo, Beatrice Cattrini, Vincenzo Barbaccia, Olga Ciocca,
Alessandra Cerica, Maddalena Cespa, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Aspetti clinici, istopatologici ed epidemiologici del melanoma nodulare cutaneo: studio retrospettivo su 57 casi

Il melanoma nodulare (NM) è un tipo di melanoma biologicamente molto aggressivo, che si associa ad elevato spessore alla diagnosi e pessima prognosi. Questo tipo di melanoma non risponde ai classici criteri diagnostici dell'ABCD e si accresce rapidamente. Per tali ragioni, appare opportuno individuare le caratteristiche epidemiologiche associate al NM al fine di favorirne la diagnosi in tempi quanto più precoci possibile. Questo studio trasversale retrospettivo ha indagato le caratteristiche di 57 pazienti con una diagnosi istologica di NM asportato presso la clinica Dermatologica dell'IRCCS S. Matteo nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1993 e il 31 dicembre 2009.

Clinical, histopathological and epidemiological features of nodular melanoma: retrospective study on 57 cases

Nodular Melanoma (NM) is the most biologically aggressive melanoma and is associated with increased thickness at diagnosis and poor prognosis. This subtype of melanoma typically lack the ABCD diagnosis criteria and have high growth rate. Therefore, there is the need to identify the epidemiological features associated with NM to encourage early diagnosis. In the present study, 57 patients with histological diagnosis of NM removed at Clinica Dermatologica/ IRCCS S.Matteo of Pavia between January, 1993 and December 2009 were enrolled.

Introduzione

Il melanoma cutaneo è una neoplasia la cui incidenza è aumentata in tutto il mondo Occidentale, con un incremento stimato al 200% fra 1973 e il 2002 negli Stati Uniti [1]. Parallelamente a questa tendenza, si è assistito a una riduzione dello spessore in millimetri della lesione al momento della diagnosi, fenomeno verosimilmente attribuibile al miglioramento delle tecniche diagnostiche e all'effetto della sensibilizzazione della popolazione da parte delle campagne di screening degli ultimi vent'anni.

Sorprendentemente, nonostante la maggiore precocità della diagnosi, i dati provenienti da registri epidemiologici [2] e studi condotti in diverse nazioni [3-5] dimostrano che sia l'incidenza assoluta di lesioni di spessore elevato che la mortalità associata al melanoma sono rimaste pressoché invariate in questo stesso periodo di tempo. Il melanoma nodulare [6] (NM) è un tipo di melanoma dal comportamento biologico in genere molto aggressivo. Questo tipo di melanoma si presenta da subito come un nodulo asimmetrico, elevato e palpabile, di colore nero, rosso, parzialmente pigmentato o interamente acromico, spesso ulcerato e sanguinante, che cresce rapidamente nell'arco di qualche settimana o mese, raggiungendo solitamente un elevato spessore. I dati ricavati dai registri SEER [2] (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*), relativi al periodo 1988-1999, mostrano come il NM rappresentasse solo il 9% di tutti i melanomi, ma oltre il 50% dei melanomi di spessore maggiore a 2 mm registrati negli Stati Uniti in quel periodo; inoltre, dati provenienti dalla stessa fonte dimostrano che la mediana dello spessore del NM tende a mantenersi costante nel tempo, a differenza di quanto avvenuto per il melanoma in generale. Poiché è noto da molti anni come lo spessore in millimetri sia il principale fattore prognostico nello stadio di malattia localizzata, si evince come il melanoma nodulare si associ spesso a pessima prognosi.

La maggior parte degli Autori considerano il melanoma nodulare come un'entità clinico-patologica distinta, che si accresce come una lesione nodulare *d'amlée*, mentre altri Autori, come Ackerman [7], interpretano il NM come il risultato di una espressione preferenziale di crescita neoplastica delle cellule melanocitarie nel derma, anziché nell'epidermide, dove la lesione probabilmente origina; infatti tutti gli istotipi possono evolvere, dopo tempo variabile, verso una forma nodulare. In questo senso, il NM dovrebbe essere considerato più una fase di crescita che un istotipo; infatti, confrontando i diversi istotipi, a parità di spessore, non esistono differenze in termini prognostici. Sebbene la tradizionale classificazione del melanoma in sottotipi istologici (SSM, NM, ALM, LMM) sia stata criticata per la mancanza di un valore prognostico indipendente, diversi studi hanno dimostrato come il NM sia un'entità biologica distinta [8-10]. In supporto a questa teoria, recenti studi di genetica, eseguiti su campioni di melanoma primario e metastatico, hanno identificato nel NM un'espressione genica caratteristica: il NM ha mostrato di avere una minore percentuale di mutazione del BRAF comparato con il SSM [11-12] e più recentemente si è mostrato che il NM è associato ad un'aumentata espressione ematica dell'epitopo del collagene HU177, la cui espressione è specifica per questo istotipo ed è indipendente dal suo spessore.

A differenza degli altri istotipi di melanoma, che vengono diagnosticati sempre più tempestivamente, la diagnosi precoce del NM è spesso difficoltosa, sia perché manca delle caratteristiche cliniche convenzionali del melanoma, non rispondendo ai tradizionali criteri dell'ABCD su cui si sono focalizzate le precedenti campagne di informazione, sia perché ha un'elevata velocità di crescita, stimata pari a 0.5 mm al mese [13], che riduce il tempo utile per rivolgersi al Medico. Il rapido tasso di crescita del NM può in parte spiegare come, nonostante gli sforzi nella diagnosi precoce e l'aumento della diagnosi del melanoma sottile, l'incidenza del melanoma con elevato spessore sia rimasta stabile nel tempo [14].

Scopo del lavoro

Per favorire la diagnosi precoce di questo istotipo è necessario identificare una o più categorie di soggetti ad alto rischio sulle cui caratteristiche possano focalizzarsi eventuali interventi di prevenzione primaria e di screening. A tal fine, si rende opportuno identificare se esistono caratteristiche epidemiologiche e demografiche associabili a questo istotipo, analizzando le eventuali modificazioni delle caratteristiche epidemiologiche che possano essersi verificate nel tempo.

Materiali e metodi

È stato eseguito presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo uno studio epidemiologico osservazionale, trasversale e retrospettivo, sui dati dei registri chirurgici relativi al periodo compreso tra il primo gennaio 1993 e il 31 dicembre 2009, verificando per quali lesioni asportate fosse stata confermata istologicamente una diagnosi di NM. I dati sono stati confrontati con quelli relativi a lesioni con altro istotipo di melanoma, asportate sempre presso la Clinica Dermatologica di Pavia, per verificare la presenza di eventuali differenze significative. Dal campione sono state escluse le lesioni il cui esito istologico riportava una diagnosi di melanoma in regressione, di metastasi di melanoma o di recidiva in sede primaria. Per ogni caso incluso nello studio, sono state considerate le seguenti variabili:

- anagrafiche (età e sesso);
- cliniche (sede della lesione primaria);
- istologiche (spessore in mm valutato con micrometro secondo Breslow, livello d'invasione anatomica secondo Clark, e istotipo clinico-patologico ovvero Melanoma a diffusione superficiale (SSM), Lentigo Maligna-Melanoma (LMM), Melanoma Nodulare (NM), Melanoma Acrolentiginoso (ALM), Melanoma insorto su nevo congenito).

Analisi statistica

I dati ricavati dagli esami istologici sono stati raccolti su un foglio informatico sulla base del quale sono state eseguite analisi descrittive del campione e tabelle di contingenza. Per le variabili con distribuzione normale dei valori, sono stati eseguiti confronti di medie con il test t per campioni indipendenti e l'analisi della varianza (ANOVA) per il confronto di più di due medie. Per le variabili con distribuzione dei dati non normale è stata calcolata la mediana ed è stato utilizzato il test di Wilcoxon per il confronto tra le mediane. Per valutare un'eventuale associazione tra le variabili è stato eseguito il test del Chi Quadrato. Il valore di α è stato fissato a 0.05. Le analisi statistiche sono state effettuate con Excel e con il programma statistico SPSS versione 17.

Risultati

Presso la Sala Operatoria della Clinica Dermatologica di Pavia sono stati asportati, nel periodo compreso tra il primo gennaio 1993 e il 31 dicembre 2009, 704 melanomi diagnosticati in 607 pazienti. Di questi, sono risultati essere melanomi nodulari 57 lesioni (8%), diagnosticati in 57 pazienti.

Suddividendo i melanomi in due classi di spessore (<2 mm e \geq 2 mm) (Tabella 1) si evidenzia come la distribuzione percentuale del NM nei due gruppi varia considerevolmente. Infatti, nella categoria con spessore inferiore a 2 mm, il NM rappresenta il 2% del totale mentre nella categoria con spessore uguale o maggiore a 2 mm il NM rappresenta il principale istotipo (47.9%).

Dividendo il periodo complessivo di osservazione in quattro intervalli (1993-1997; 1998-2001; 2002-2005; 2006-2009) si osserva come il NM si mantenga con una prevalenza costante nel tempo. Si osserva inoltre come il numero complessivo dei casi di melanoma si sia quasi triplicato dal primo all'ultimo periodo; questo si associa principalmente all'aumento delle diagnosi di SSM che si sono quadruplicate. Anche la LMM ha quasi raddoppiato il numero dei casi nell'ultimo periodo, mentre l'ALM, così come il NM, rimane costante nel tempo (Tabella 2).

Considerando la media degli spessori in millimetri per ciascun istotipo, il NM è il tipo di melanoma più spesso, con un valore medio pari a 3.28 mm, 4 volte superiore rispetto alla media dello spessore del melanoma in generale (ANOVA $p < 0.001$).

Per confrontare le modificazione di spessore medio nel tempo, l'intervallo in analisi è stato suddiviso in due periodi (1993-2000 e 2001-2009) anziché in quattro al fine di ottenere due campioni confrontabili con sufficiente numerosità. Il NM mostra un valore medio dello spessore che si mantiene costante (test t; $p = 0.94$) (Tabella 3).

Analizzando la distribuzione dei casi per istotipo e per genere, il NM è stato diagnosticato più frequentemente nel sesso femminile (54.4%) (Tabella 4). Questa associazione è risultata statisticamente significativa al test Chi Quadrato con $p = 0.001$.

Stratificando i NM per periodi di diagnosi e per sesso, si apprezza come quasi il 60% dei NM del sesso femminile siano diagnosticati entro il 2000, mentre nell'uomo il 70% dei NM sono diagnosticati a partire dal 2002 (Tabella 5).

Considerando le età mediane associate ai diversi istotipi, si apprezza come il NM sia diagnosticato in pazienti con età mediana di 61 anni, dunque superiore di 10 anni rispetto alla mediana generale. La diagnosi di NM è statisticamente associata (Test di Wilcoxon $p = 0.003$) ad età mediana di diagnosi maggiore rispetto a quella degli altri 3 istotipi (SMM, ALM, LMN) che è pari a 50 anni.

La tabella 6 mostra che circa il 50% dei NM sono diagnosticati in età compresa tra i 60 e i 79 anni. Nelle donne la diagnosi è associata ad una età inferiore rispetto ai maschi, con una media di 57 anni contro i 61 anni dei maschi. Infatti, nella donna il 22% dei casi si verifica in età inferiore a 40 anni mentre nell'uomo solo il 3.8%. La classe d'età compresa tra i 60 e i 69 anni rappresenta il 30% di tutti i melanomi del sesso maschile (Tabella 6).

Considerando la sede di presentazione in percentuale del NM per sesso, si osserva come il dorso sia una caratteristica soprattutto del sesso maschile, mentre gli arti inferiori sono associati al sesso femminile; questo risultato è sovrapponibile alla distribuzione per genere del SSM. Al segmento testa/collo e torace/addome i NM sono equamente distribuiti tra i due sessi mentre agli arti superiori sono stati osservati solo casi in pazienti di sesso femminile (Tabella 7).

Valutando la sede di presentazione clinica nel tempo, si nota come il NM localizzato al dorso sia aumentato. Infatti, nel primo periodo questo rappresenta il 16.7% di tutti i NM al dorso e aumenta al 41.7% nell'ultimo periodo. La localizzazione del NM agli arti inferiori tende invece a ridursi: il primo periodo conta il 43% dei NM agli arti inferiori mentre l'ultimo periodo solo il 19% dei casi (Tabella 8).

Discussione

La sopravvivenza correlata al melanoma è fortemente associata allo spessore della lesione primaria [14]. Negli Stati Uniti, in Australia, in Europa e nel nostro Paese il NM rappresenta un'importante frazione delle lesioni spesse [15-20] e pertanto migliorare la diagnosi di questo istotipo potrebbe migliorare il tasso di sopravvivenza da questa neoplasia.

Analogamente a quanto osservato in molti altri Paesi, anche nel nostro studio il NM, pur rappresentando solamente l'8,1% di tutti i melanomi, costituisce il 48% delle lesioni di spessore uguale o superiore ai 2 mm e solo il 2% di quelle inferiori a 2 mm (Tabella 1); tale *cut off* è stato arbitrariamente scelto, mancando una definizione univoca di melanoma spesso, al fine di poter confrontare i risultati di questo studio con quelli di altri studi, che nella maggior parte dei casi adottano questo intervallo.

Il campione dei NM è costituito nel 54.4% dei casi da femmine, ma valutando la distribuzione del sesso per periodi temporali, si nota come, a partire dall'anno 2000, si sia verificato un marcato incremento di incidenza nel sesso maschile e una parallela riduzione nel sesso femminile; infatti, il periodo compreso tra il 2006 e il 2009 conta oltre il 42% di tutti i casi di NM nel sesso maschile (Tabella 5). Questa inversione di prevalenza nei due sessi conferma l'associazione NM e sesso maschile già osservata da molti altri studi [17-20].

L'età mediana associata al NM è 61 anni, ben 13 anni maggiore rispetto alla mediana di diagnosi del SSM; la fascia di età in cui sono state fatte il maggior numero di diagnosi è quella compresa tra i 60-69 anni in cui si concentra oltre il 26% delle diagnosi di NM e il 30% delle diagnosi di NM maschili. Infatti, se nella donna le diagnosi di NM in età inferiore a 40 anni sono oltre il 22%, nell'uomo solo il 3% dei NM sono diagnosticati in questa fascia. Mentre la donna mostra una distribuzione delle diagnosi di NM abbastanza omogenea in tutti i periodi della vita, nel sesso maschile circa il 60% delle diagnosi riguardano uomini tra i 60 e i 79 anni. Questa associazione età avanzata-sesso maschile è stata già ben documentata da altri studi [18-21].

Il NM è stato osservato in ogni sede corporea, con l'eccezione delle estremità, ma risulta più frequentemente presente al dorso (42%), caratteristica soprattutto del sesso maschile, e agli arti inferiori (38%), caratteristica soprattutto del sesso femminile. Questa distribuzione per sede e per genere è analoga a quella del SSM e potrebbe essere compatibile con una esposizione solare intermittente. Valutando le modificazioni di sede nel periodo di osservazione, si è verificato un aumento dei NM soprattutto al dorso e questo come conseguenza dell'aumentata incidenza nel sesso maschile mentre l'incidenza di NM agli arti inferiori si è ridotta, parallelamente alla riduzione d'incidenza nel sesso femminile.

Il NM ha dimostrato di avere uno spessore medio pari a 3.28 mm, circa cinque volte maggiore rispetto allo spessore medio del SSM. I maschi hanno mostrato di avere lesioni più spesse e con valore medio pari a 3.70 mm mentre le donne hanno lesioni con spessore inferiore e pari a 2.92 mm, anche se questo dato non risulta statisticamente significativo, vista l'esiguità del campione.

Il NM ha mostrato di mantenere, dal 1993 al 2009, il proprio spessore medio costante, analogamente a quanto riscontrato nei dati SEER. La prevalenza e lo spessore costante del NM suggerirebbero che le campagne informative e lo screening non sono state efficaci per questo tipo di melanoma. Infatti, le campagne di prevenzione delle precedenti decadi si sono soffermate soprattutto sul riconoscimento precoce dei segni ABCD che sono validi per il SSM, ma non sono di aiuto per la diagnosi precoce dei NM. Poiché il NM è un melanoma spesso e poiché lo spessore è il principale indicatore prognostico, è necessario individuare caratteristiche associate a questo tipo di tumore per migliorare la sua diagnosi in stadi precoci. Dal nostro studio è emerso che i NM sono associati ad età avanzata rispetto agli altri istotipi di melanoma e questa associazione è più forte per il sesso maschile, che ha mostrato nell'ultimo decennio un aumento della prevalenza del NM. Inoltre i NM hanno mostrato un incremento d'incidenza di questo istotipo soprattutto al dorso, in particolare nel sesso maschile, che è anche caratterizzato da lesioni in media più spesse. Proprio a questa categoria di pazienti dovrebbero essere dirette le iniziative di prevenzione secondaria, al fine di ridurre la mortalità costantemente associata alle lesioni spesse.

Conclusioni

Le caratteristiche epidemiologiche, anatomopatologiche, cliniche e prognostiche associate al NM impongono la necessità di individuare nuove strategie di prevenzione secondaria per favorire una diagnosi in tempi precoci. A tal fine, risulta fondamentale diffondere la consapevolezza nella classe medica di questa variante di melanoma, che differisce nella presentazione clinica rispetto al più frequente

SSM e che non risponde ai classici criteri diagnostici dell'ABCD. Una strategia per semplificare il riconoscimento di questo tipo di neoplasia è sensibilizzare il medico, specialista in altre discipline, al concetto di evolutività della lesione, che può essere inserito nell'acronimo diagnostico come ultimo criterio "E", come già proposto da diversi Autori [21-22].

Poiché il NM ha un rapido tasso di crescita [13, 23-24], il tempo per rivolgersi al Dermatologo è limitato; per tale ragione, una buona strategia per il riconoscimento del NM in tempi precoci è richiedere la collaborazione del Medico di medicina generale, che segue con continuità i propri pazienti. Questo, durante l'esame obiettivo della visita medica effettuata per altri sospetti diagnostici, dovrebbe porre particolare attenzione all'ispezione cutanea nella classe di pazienti ad alto rischio che, secondo i dati emersi dal nostro studio, è rappresentata da uomini con oltre 60 anni. In questa categoria di pazienti, le lesioni sono associate statisticamente alla sede di presentazione clinica torace-dorso, che pertanto dovrebbe essere indagata con maggiore scrupolo.

Inoltre, un'ulteriore strategia sarebbe quella di incentrare le campagne dermatologiche sulla categoria di pazienti ad alto rischio (uomini, >60 anni, senza precedenti melanomi e con pochi nevi melanocitari [25]) ed escludere invece le campagne che, oltre all'aspetto informativo ed educativo, includano popolazione delle prime tre decadi. In ragione dell'elevato tasso di crescita, le campagne focalizzate sul NM, per essere realmente efficaci, dovrebbero essere condotte con controlli almeno semestrali.

Il melanoma nodulare ha mostrato di avere, sia nel nostro studio che in altri studi riportati in letteratura, un'incidenza e uno spessore medio che si mantiene costante nel tempo e, a causa delle sue caratteristiche istopatologiche, rappresenta una realtà incoercibile invariabilmente associata al elevato spessore. L'individuazione di una popolazione di pazienti ad alto rischio per lo sviluppo del NM è il primo passo per riconoscere strategie mirate, come quelle proposte precedentemente, finalizzate a migliorare la prognosi di questo tipo di neoplasia.

Tabelle e figure

Tabella 1. Distribuzione degli istotipi per classe di spessore.

Variabile di gruppo: spessore	Istotipo (%)				Totale (n)
	SSM	ALM	LMN	NM	
<2 mm	85.1%	1.8%	11.1%	2.0%	606
≥2 mm	40.4%	9.6%	2.1%	47.9%	94
Totale	79.1%	2.9%	9.9%	8.1%	100%

Tabella 2. Numerosità degli istotipi per periodo.

Variabile di gruppo: periodo	Istotipo (n)				Totale (n)
	SSM	ALM	LMN	NM	
1993-1997	60	6	14	15	95
1998-2001	95	1	10	11	117
2002-2005	176	7	21	13	217
2006-2009	224	6	24	18	272
Totale (n)	555	20	69	57	701

Tabella 3. Media dello spessore dei melanomi in mm per periodo.

Variabile di gruppo: istotipi	1993-2000 (n=127)	2001-2009 (n=573)
SSM	0.88	0.51
ALM	1.96	2.05
LLM	0.46	0.22
NM	3.30	3.26
Totale	1.19	0.70

Tabella 4. Distribuzione degli istotipi per sesso.

Variabile di gruppo: sesso	Istotipo (%)					Totale (%)
	SSM	ALM	LMN	NM	Su nevo congenito	
Femminile	50.1%	75.0%	68.1%	54.4%	66.7%	53%
Maschile	49.9%	25.0%	31.9%	45.6%	33.3%	47%
Totale (n)	555	20	69	57	3	100%

Tabella 5. Distribuzione della prevalenza del NM nei sessi per periodi.

Variabile di gruppo: istotipi	Sesso femminile	Sesso maschile
1993-1997	35.5%	15.4%
1998-2001	22.6%	15.4%
2002-2005	19.4%	26.9%
2006-2009	22.6%	42.3%
Totale (n)	31	26

Tabella 6. Distribuzione del NM per sesso e per fasce d'età.

Variabile di gruppo: sesso	Età						Totale (n)
	<40	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	
Femminile	22.6%	9.7%	19.4%	22.6%	19.4%	6.5%	31
Maschile	3.8%	19.2%	19.2%	30.8%	26.9%	0.0%	26
Totale (%)	14.0%	14.0%	19.3%	26.3%	22.8%	3.5%	57

Tabella 7. Distribuzione del NM per sede corporea.

Variabile di gruppo: sesso	Sede corporea					
	Testa/collo	Torace/ addome	Dorso	Arti superiori	Arti inferiori	Mani/piedi
Femminile	50%	50%	66.7%	0%	28.6%	0%
Maschile	50%	50%	33.3%	100%	71.4%	0%

Tabella 8. Distribuzione dei NM del dorso e degli arti inferiori nel tempo.

Variabile di gruppo: sede corporea	Periodo				Totale (n)
	1993-1997	1998-2001	2002-2005	2006-2009	
Dorso	4 (16.7%)	3 (12.5%)	7 (29.2%)	10 (41.7%)	24
Arti inferiori	9 (42.9%)	3 (14.3%)	5 (23.8%)	4 (19%)	21

Bibliografia

- Geller AC, Swetter SM, Brooks K et al. Screening, early detection, and trends for melanoma: current Status (2000-2006) and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:555-572.
- <<www.cancer.gov/cancertopics/types/melanoma>>.
- Murray CS, Stockton DL, Doherty VR. Thick melanoma: the challenge persists. *Brit J Dermol* 2005;152:104-109.
- Swetter SM, Johnson TM, Miller DR et al. Melanoma in Middle-aged and Older Men. *Arch Dermatol* 2009;145(4):397-404.
- Tejera-Vaquero A, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A et al. Thick melanoma: the problem continues. *JEADV* 2008;22:575-579.
- Dermatology in General Medicine *Fitzpatrick's*, New York 2006.
- Massi G, Leboit PE. Histological diagnosis of nevi and melanoma. *Springer*, New York 2006.
- Barnhill RL, Berwick M. Predicting 5-years out come for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer* 1996;78:427-432.
- Meyers W, Euler M, Diaz-Cascajo C et al. Classification of cutaneous malignant melanoma: a reassessment of histopathological criteria for the distinction of different types. *Cancer* 1999;86:288-299.
- Warycha MA, Cristos PJ, Mazumdar M et al. Changes in the presentation of nodular and superficial spreading melanoma over 35 years. *Cancer* 2008;113(12):3341-3348.
- Liu W, Kelly JW. Distinct clinical and pathological features are associated with the BRAF mutation in primary melanoma. *J Invest Dermatol* 2007;127:900-905.
- Ng B, Zakizewski J. Shedding of distinct cryptic collage epitope in sera of melanoma patients. *Clin Can Res* 2008;14:6253-6258.
- Liu W, Dowling JP, Murray WK et al.. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol* 2006;142:1551-1558.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-6205.
- Carli P, De Giorgi V, Palli D et al. Patterns of detection of superficial spreading and nodular-type melanoma: a multicenter Italian study. *Dermatol Surg* 2004;30:1371-1375.
- Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JM et al. Nodular type and older age are the most significant associations of thick melanoma in Victoria Australia. *Arch Dermatol* 2002;138:609-614.
- Baumert J, Plewig G, Volkenandt M et al. Factors associated with a high tumour thickness in patients with melanoma. *Brit J of Dermatol* 2007;156:938-944.
- Betti R, Martino P, Vergani R et al. Nodular melanomas: Analysis of the casistic and relationship with thick melanoma and diagnostic delay. *J Dermatol* 2008;35:643-650.
- Warycha MA, Cristos PJ, Mazumdar M et al. Changes in the presentation of nodular and superficial spreading melanoma over 35 years. *Cancer* 2008;113(12):3341-3348.
- Bergemar M, Hansson J. Detection of nodular melanoma and superficial spreading melanoma with tumor thickness ≤ 2 mm – an interview study. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:49-55.
- Mukhopadhyay S, Ghosh S, Siddhartha D et al. A clinicopathological study of malignant melanoma with special reference to atypical presentation. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2008;51(4):101.
- Kelly JW. Nodular melanoma: how current approaches to early detection are failing. *J. Drugs Dermatol* 2005;4:790-793.
- Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, López-Navarro N et al. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *EADV* 2009;15:290-304.
- Liu W, Dowling JP, Murray WK et al. Rate of growth in melanomas. *Arch Dermatol* 2006;142:1551-1558.
- Richard MA, Gross JJ, Avril MF et al. Melanoma and tumor thickness: challenges of early diagnosis. *Arch Dermatol* 1999;135:269-274.