

# Léntigo maligno: clínica, histopatología y tratamiento

*Lentigo maligna: clinical - histopathological features and treatment.*

Santiago Andrés Ariza,<sup>1</sup> Alvaro Acosta de Hart.<sup>2</sup>

1. Médico Dermatólogo. Especialista II año en entrenamiento en oncología dermatológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá.

2. Dermatólogo Oncólogo. Coordinador Clínica de Piel. Instituto Nacional de Cancerología. Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

## Correspondencia:

Santiago Andrés Ariza.  
isabellarizaburbano@yahoo.com

Recibido: Enero 08 de 2008.

Aceptado: Marzo 22 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

## Resumen

El léntigo maligno es un melanoma *in situ* y representa la lesión precursora del léntigo maligno melanoma, la forma invasora de este tumor. El léntigo maligno tiene unas características especiales que lo diferencian de las otras variantes del melanoma *in situ*, tanto en su presentación clínica como en su apariencia histológica y en su comportamiento biológico. El conocimiento de cada uno de estos aspectos de la biología tumoral permite al médico tratante la elección de la mejor alternativa terapéutica en cada caso.

**PALABRAS CLAVE:** Léntigo maligno, histopatología, tratamiento, cirugía.

## Summary

Léntigo maligna is a melanoma *in situ* and represents the precursor lesion of léntigo maligna melanoma, an invasive form of this tumor. Lentigo maligna have especial features than make it different from other types of melanoma *in situ*. The clinical presentation, its histologic appearance and its particular biological behavior allows to the treating physician to make the correct diagnosis and the choice of the best therapeutic alternative in each case.

**KEY WORDS:** Lentigo maligna, treatment, histopathology, surgery.

## Introducción

El léntigo maligno (LM) es un melanoma maligno *in situ* y representa la lesión precursora del léntigo maligno melanoma, una forma invasiva del melanoma maligno.<sup>1</sup> Se localiza principalmente en la piel fotoexpuesta de la cabeza y el cuello de pacientes mayores.<sup>2</sup> Se presenta por lo general en la cara como una mácula de crecimiento progresivo, de color pardo a café oscuro, con bordes irregulares.<sup>3</sup>

El pico de incidencia ocurre entre los 65 y 80 años, aunque la condición ha sido reportada en edades entre los 20 y 30 años.<sup>4</sup> Aunque la información acerca de la historia natural del léntigo maligno es limitada, algunos datos sugieren que si no se trata, entre un 2% a un 5% de casos pueden progresar a léntigo maligno melanoma.<sup>1</sup> Sin embargo, existen otros reportes que calculan que hasta un 50% de casos pueden llegar a convertirse en

léntigo maligno melanoma.<sup>4</sup> El periodo de latencia entre el LM y la progresión a léntigo maligno melanoma (LMM) puede variar entre 10 y 50 años.<sup>4</sup>

La incidencia del LM ha sido calculada en 1.3:100.000 habitantes en Australia.<sup>5</sup> La incidencia del LMM en Estados Unidos ha sido estimada en 0.8 por 100 000 hombres y 0.6 por 100.000 mujeres.<sup>6</sup>

El LM como subtipo representa del 4% al 15% de todos los melanomas, y del 10% al 26% de todos los melanomas de la cabeza y el cuello.<sup>5</sup>

La radiación ultravioleta acumulada es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del tumor.<sup>5,6</sup>

## Características clínicas

El LM se presenta como una mácula de bordes irregulares usualmente asimétrica, de crecimiento lento y progresivo, en la cual pueden observarse varios tonos de



**FIGURA 1:** Mácula pigmentada muy extensa con diferentes tonalidades en la mejilla de un paciente con lentigo maligno melanoma.



**FIGURA 2:** Macula de bordes irregulares, asimétrica, que presenta varios colores sin un daño marcado.

color como el pardo claro, el pardo oscuro, el rojizo, el blanco y el negro. Con mayor frecuencia afecta las zonas foto-expuestas de la cara y el cuello<sup>7</sup> con predilección por la mejilla<sup>5</sup> (**FIGURAS 1 Y 2**). Áreas pocos comunes como la conjuntiva y la mucosa oral pueden llegar a afectarse por diseminación de una lesión cutánea adyacente.<sup>5</sup> Muchos pacientes describen haber presentado la lesión varios años antes de la consulta.<sup>3,4,8</sup> La lesión puede presentar un curso indolente durante años antes de volverse invasiva, pero una vez se produce la invasión el pronóstico es similar al de otros subtipos de melanoma.<sup>1,2,3,8</sup>

Las observaciones clínicas del LM sugieren que inicialmente presenta un patrón de crecimiento centrífugo de curso prolongado el cual se encuentra confinado a la unión dermoepidérmica. Con el paso del tiempo la lesión puede adquirir el componente dérmico.<sup>9</sup>

El LM puede manifestarse inusualmente en forma amelanótica ya sea desde el comienzo de su presentación o cuando sucede una recurrencia.<sup>5</sup>

El diagnóstico diferencial del LM debe realizarse con el lentigo solar, las queratosis actínicas pigmentadas y las queratosis seborreicas, principalmente.

### Características histológicas

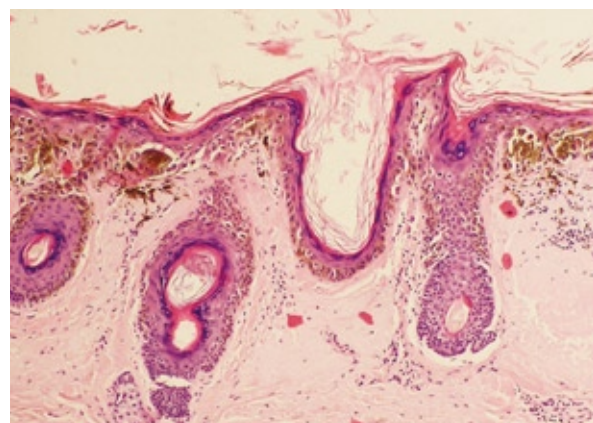
La histología del LM es diferente a la de otros subtipos de melanoma en varios aspectos. La característica histológica más constante en el LM es la hiperplasia melanocítica atípica en la unión dermoepidérmica asociada al daño solar subyacente.<sup>9</sup>

La proliferación de melanocitos atípicos puede observarse en nidos pequeños o en unidades solitarias en la unión dermoepidérmica<sup>10</sup> (**FIGURA 3**) y presentar extensión

profunda hacia las estructuras anexiales<sup>9</sup> (**FIGURA 4**). La epidermis se encuentra usualmente adelgazada y en la dermis subyacente se observan notorios cambios de elastosis solar.<sup>4</sup>

El diagnóstico histológico del LM puede generar dificultades, especialmente cuando se trata de definir los márgenes libres de tumor luego de una resección quirúrgica.<sup>1</sup> Los bordes de resección frecuentemente presentan los cambios histológicos de la piel fotoexpuesta, en la cual se observa un número aumentado de melanocitos en la capa basal, en ocasiones con atipia, lo que hace muy difícil la diferenciación entre la persistencia tumoral y la piel sana con daño solar crónico.<sup>1</sup>

Considerando lo anterior, algunos autores prefieren tomar biopsias de áreas faciales expuestas al sol de manera similar como un control negativo. Estas sirven



**FIGURA 3:** Proliferación de melanocitos atípicos en nidos y unidades solitarias en la capa basal.

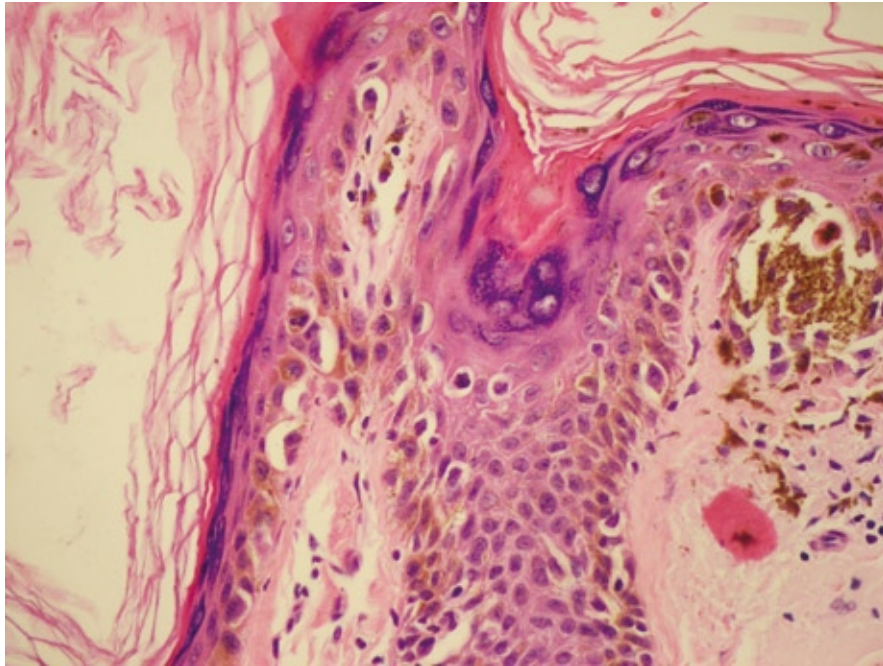


FIGURA 4. Compromiso profundo del folículo piloso por un nido de melanocitos atípicos.

como punto de referencia al estudiar los bordes de sección y definir la extensión tumoral.<sup>1</sup>

Se han propuesto diferentes criterios diagnósticos en el LM. Cohen propone los siguientes:<sup>5</sup>

- Melanocitos atípicos a lo largo de la capa basal en unidades solitarias o nidos pequeños.
- Extensión de los melanocitos atípicos a la vaina radicular externa y los ductos ecrinos.
- Atrofia epidérmica y aplanamiento de crestas epidérmicas.
- Infiltrado dérmico compuesto de linfocitos y melanófagos.
- Melanocitos multinucleados.

Basados en trabajos comparativos entre LM e hiperplasia melanocítica benigna, Weyers y colaboradores en 1996 propusieron otros criterios diagnósticos que aún conservan mucha vigencia:<sup>11</sup>

- Presencia de nidos de melanocitos (más de cuatro melanocitos contiguos).
- Distribución irregular de melanocitos.
- Presencia de melanocitos que descienden en el epitelio folicular hasta el nivel de la glándula sebácea.
- Presencia de melanocitos por encima de la unión dermoepidérmica.
- Distribución irregular del pigmento.
- Número de melanocitos mayor de 15 por cada 0.5 milímetros.

## Diagnóstico

La biopsia escisional es la muestra ideal para el estudio histológico del LM.<sup>9</sup> Sin embargo, la mayoría de las veces no es posible tomarla por el tamaño de la lesión, por lo cual se recomienda la biopsia incisional en losange de dos milímetros de ancho. El losange se debe orientar en el sentido de las líneas de menor tensión de la piel y se debe incluir horizontalmente para el estudio de patología,<sup>12</sup> con el fin de poder observar toda la extensión de la epidermis de la biopsia de un extremo a otro.

Se debe tratar de tomar las áreas más representativas del tumor como las zonas más pigmentadas de la lesión, o si existe alguna zona elevada ésta debe quedar representada en la muestra. Las biopsias por afeitado no son recomendables, ni las biopsias pequeñas con sacabocados ya que pueden correr el riesgo de omitir focos de invasión.<sup>9</sup>

## Pronóstico

El pronóstico del LM depende de la posibilidad de que éste se vuelva invasivo, caso en el cual el comportamiento y el riesgo de metástasis del tumor son iguales al de los otros tipos de melanoma.<sup>8</sup>

El porcentaje exacto de transformación del LM a LMM no se conoce.<sup>5,9</sup> No existe ningún estudio prospectivo de seguimiento que responda esta pregunta.<sup>4</sup>

Hay diferentes aproximaciones que han tratado de calcular el riesgo de transformación de un LM a LMM. En 1987, Weinstock<sup>13</sup> calculó un riesgo de 3.3 % a la edad

de 75 años para un paciente que se diagnostique a los 45 años, y un riesgo a lo largo de la vida de 4.7%. En estudios antiguos se ha reportado que en más del 50% de las escisiones de LM se han encontrado focos de invasión;<sup>14</sup> en series más recientes se han encontrado focos de invasión en 16% de casos tratados con cirugía por estados<sup>15</sup> y en 29% de casos estudiados con inmunohistoquímica que previamente habían sido diagnosticados como melanoma *in situ*.<sup>16</sup>

## Tratamiento

El tratamiento del LM puede dividirse en dos grupos:

1. Métodos destructivos.
2. Métodos quirúrgicos con control histológico de las márgenes.

### Métodos destructivos

Entre los métodos destructivos descritos se encuentran la crioterapia,<sup>4,5,9</sup> la radioterapia,<sup>17</sup> la inmunoterapia tópica con imiquimod,<sup>18,19,20</sup> el tazaroteno tópico,<sup>21</sup> el interferón intralesional, la terapia con láser, la electrodesecación y cauterización, el 5 fluoruracilo tópico, el ácido azelaico.<sup>5,9</sup> Todos con la desventaja de carecer del espécimen quirúrgico que permite el control histológico de los márgenes y la detección de focos de microinvación. Los porcentajes de recidiva varían ampliamente entre el 2% y el 100% a cinco años.<sup>5,9</sup>

**CRIOterapia:** La crioterapia ha sido utilizada en el tratamiento del LM con porcentajes variables de éxito. Se ha propuesto especialmente en las lesiones grandes y en localizaciones donde técnicamente la cirugía puede producir resultados cosméticos poco satisfactorios.<sup>4</sup> La crioterapia se fundamenta en el hecho de que se destruyen selectivamente los melanocitos a temperaturas de tan sólo -4 a -7 grados centígrados y se respetan los queratinocitos.<sup>5</sup>

Varios estudios han reportado resultados interesantes con esta modalidad. Las tasas de recurrencia varían de 0% al 50%,<sup>4</sup> pero con mayor frecuencia se ubican en un rango inferior al 10%.<sup>4,5,9</sup>

Las desventajas de esta técnica, como en los otros métodos destructivos, son la falta de control histológico de los márgenes periféricos, la imposibilidad de definir si áreas hipopigmentadas por el tratamiento presentan curación histológica y la confusión que se puede presentar con áreas de hiperpigmentación posteriores al tratamiento que pueden simular una recidiva y hacen necesario practicar biopsias para descartar recurrencias.<sup>4,9</sup>

**RADIOTERAPIA:** Esta técnica se ha propuesto en casos donde técnicamente no es posible realizar cirugía por tratarse de lesiones muy extensas o en pacientes con en-

fermedades asociadas o de edad avanzada que contraindican procedimientos quirúrgicos.

La radioterapia convencional con ortovoltage en esquemas fraccionados, con dosis entre 30-50 Gy y una profundidad del tratamiento entre 6 mm y 4 cm, ha sido empleada en el tratamiento del LM y LMM con resultados reportados como altamente efectivos.<sup>22</sup> Sin embargo, la desventaja de esta técnica con Rayos X de alta energía es que se pueden comprometer estructuras subyacentes a la piel, especialmente el hueso, ocasionando con ello radionecrosis.<sup>17</sup>

Utilizando Rayos X superficiales en altas dosis fraccionadas, llamada la técnica de Miescher modificada, con una penetración muy limitada al tejido (50% de la dosis profunda: 1.1 mm) Schmid-Wedtner y colaboradores trataron 42 pacientes con LM y 22 con LMM con radioterapia sin ninguna recurrencia en seis meses promedio de seguimiento para los casos de léntigo maligno y dos recurrencias locales para los pacientes con LMM.<sup>17</sup> Esta técnica puede no ser tan efectiva si existe un componente profundo del tumor dado por invasión o extensión folículo.<sup>17</sup>

La radioterapia con electrones, aunque poco estudiada hasta la fecha, ha mostrado gran seguridad y efectividad en el tratamiento del LM al evitar el daño a los tejidos subyacentes a la lesión.<sup>23</sup>

La radioterapia también puede ser útil como complemento a la cirugía en casos de lesiones de gran tamaño en las cuales no se pueden lograr márgenes oncológicos adecuados sin sacrificar estructuras importantes.<sup>17</sup> Los porcentajes de recidiva con esta técnica varían entre un 0% y un 50%, aunque la mayoría de los estudios reportan recidivas menores del 12%.<sup>4</sup>

En conclusión, la radioterapia es un método efectivo y bien tolerado en el LM, con porcentajes de curación similares a las de la crioterapia y la cirugía convencional, aunque con la limitación de los métodos destructivos que consiste en la posibilidad de dejar sin tratamiento áreas subclínicas del tumor que pueden ocasionar la recidiva.<sup>4</sup>

**INMUNOTERAPIA TÓPICA:** Actualmente existe un número creciente de casos en la literatura médica que reportan el uso del imiquimod en el LM. Desafortunadamente la mayoría de los trabajos se basan en series de casos con un número reducido de pacientes y seguimientos muy cortos que no permiten obtener conclusiones definitivas por el momento acerca de los beneficios de esta nueva terapia. Entre los estudios más recientes y con mayor número de pacientes se destacan el de Naylor y colaboradores<sup>24</sup> que trataron 30 pacientes en un estudio abierto con imiquimod crema al 5% diariamente durante tres meses y realizaron confirmación histológica en cuatro sitios diferentes, con lo cual obtuvieron un 93% de respuesta completa con un seguimiento del 82% de los pacientes a doce meses sin recurrencia. En el estudio de

Powell y colaboradores<sup>25</sup> se trataron doce pacientes tres veces a la semana con incremento de la aplicación a uso diario según tolerancia durante seis semanas, diez de los doce pacientes se encontraban sin lesión a seis meses de seguimiento en promedio.

Hasta ahora, sin embargo, sólo se ha realizado un estudio en el cual se hizo resección quirúrgica y análisis histopatológico de la pieza después del tratamiento con Imiquimod para confirmar la ausencia de tumor residual.<sup>26</sup> Cuatro de seis pacientes tuvieron un resultado satisfactorio y lograron un aclaramiento completo o casi completo de la pigmentación con mínima evidencia histológica de LM; dos pacientes no respondieron a la terapia; el primero no presentó mejoría clínica ni histológica y el otro presentó mejoría clínica pero a la histología aún presentaba tumor residual.<sup>26</sup>

También se ha reportado el desarrollo de enfermedad invasiva durante el tratamiento con imiquimod,<sup>27</sup> lo que ha generado la duda acerca de si el imiquimod no es útil para el tratamiento de la enfermedad invasiva o aun peor si puede favorecer la progresión hacia la invasión en algunos casos.<sup>27</sup>

En conclusión con la evidencia actual se puede afirmar que el imiquimod tiene un efecto terapéutico en el LM pero debido a la ausencia de estudios controlados y tiempo de seguimiento adecuado debe ser considerado hasta ahora un tratamiento experimental.<sup>28</sup>

## Tratamiento quirúrgico

**CIRUGIA MICROGRÁFICA DE MOHS:** La cirugía micrográfica de Mohs con la técnica de cortes rápidos en congelación ha sido utilizada en el LM con buena efectividad.<sup>4,5,8,9,29</sup> Sin embargo, muchos cirujanos y patólogos consideran que los cortes en congelación son inferiores a los cortes en parafina,<sup>9,30</sup> debido a la dificultad en la interpretación de los cortes en congelación ya que se pierden características citológicas importantes para poder diferenciar los melanocitos de los queratinocitos tales como el artefacto de retracción perinuclear, la palidez citoplasmática y la atipia nuclear que se observan en la parafina.<sup>30</sup> Sin embargo, otros autores como Zitelli defienden la técnica de congelación y consideran que se puede hacer con alta sensibilidad y especificidad.<sup>31</sup> En la actualidad en muchos de los centros donde ésta se realiza se asocian tinciones de inmunohistoquímica como Mart-1 para mejorar la identificación de los melanocitos en congelación.<sup>32</sup>

En el estudio de Cohen y colaboradores en 45 pacientes con LM y LMM operados con la técnica de Mohs con cortes en congelación seguidos por cortes en parafina se observó sólo una recurrencia en 38 pacientes con un seguimiento de 58 meses.<sup>33</sup>

En la serie de Temple y colaboradores se estudiaron

202 melanomas que incluyeron 119 léntigos malignos, 34 léntigos malignos melanoma y 49 melanomas de otros tipos operados con cirugía micrográfica de Mohs. Se logró un seguimiento promedio de 29.8 meses sin ninguna recurrencia local, cuatro recurrencias regionales y dos a distancia.<sup>8</sup>

**MOHS LENTO O ESCISION POR ESTADOS. TÉCNICA DEL CUADRANTEO:** La escisión quirúrgica por estados con análisis en parafina fue descrita por primera vez por Dhawan y colaboradores<sup>34</sup> en 1990 como una variación a la cirugía de Mohs en la que se realizaba el estudio de patología en parafina en vez de congelación. En 1997 Johnson y colaboradores modificaron este procedimiento y lo llamaron la técnica del cuadranteo,<sup>35</sup> también conocida como la técnica del perimetraje,<sup>36</sup> que consiste en el análisis histológico de los bordes de la lesión a operar antes de realizar su resección completa, para lo cual se marca periféricamente la lesión en forma poligonal y se obtienen fragmentos alargados de tejido de dos milímetros de ancho representativos de cada lado del polígono; estos se orientan, se marcan con colores y se grafican en un mapa para luego ser incluidos verticalmente en parafina; el defecto resultante se cierra en forma primaria. Una vez obtenido el resultado de patología, se procede a la ampliación de la zona positiva según el diagrama y de esta manera en forma sucesiva se realiza el procedimiento hasta asegurar la ausencia de tumor en los bordes; en el estado final se realiza la resección del tumor y la reconstrucción definitiva.

En la serie de Mahoney y colaboradores<sup>36</sup> no se encontraron recurrencias en once pacientes reportados con esta técnica, aunque con un tiempo de seguimiento muy corto (4.7 meses).

La principal ventaja de esta técnica consiste en evitar heridas abiertas entre los estados y la alta calidad de los cortes en parafina que permiten una mejor interpretación histopatológica. Su desventaja está dada por la posibilidad de requerir múltiples tiras longitudinales de tejido hasta lograr márgenes libres.

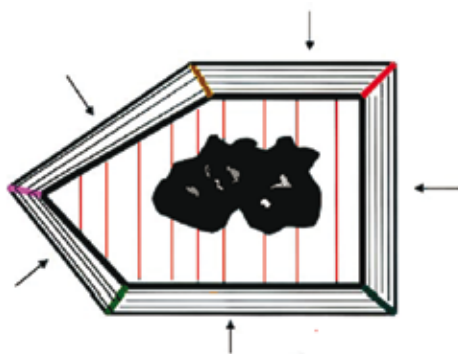
**ESCISION POR ESTADOS CON CORTES RADIALES:** En 2004 Bub y colaboradores<sup>3</sup> publicaron una variación a la escisión por estados en parafina en la cual se realizan cortes a 90 grados y la pieza quirúrgica se procesa en cortes radiales similares a las tajadas de un pastel, siguiendo las manecillas del reloj y con un mapeo preciso de los bordes, de tal manera que se pueda identificar un área de positividad tumoral con el fin de realizar la ampliación correspondiente. De la serie con 62 lesiones de léntigo maligno o léntigo maligno melanoma sólo se presentaron tres recidivas locales (5%) luego de una mediana de seguimiento de 54 meses, es decir una tasa curación del 95% con seguimiento cercano a los cinco años.

Estudio	No. de pacientes	No. de recurrencias	Porcentaje de recurrencias
<b>CIRUGÍA CONVENCIONAL</b>			
Pitman y col. (1979) <sup>37</sup>	22	2	9
Coleman y col. (1980) <sup>38</sup>	22	2	9
Tsang y col. (1994) <sup>39</sup>	18	1	6
Marsden y Sanders. (1995) <sup>40</sup>	56	4	7
<b>MOHS LENTO</b>			
Bub y col. (2004) <sup>2</sup>	55	2	3.6
Hill y Gramp. (1999) <sup>41</sup>	66	1	1.5
Walling y col. (2007) <sup>29</sup>	41	3	7
<b>CIRUGÍA DE MOHS</b>			
Robinson (1994) <sup>42</sup>	16	1	6.25
Cohen y col (1998) <sup>43</sup>	29	1	3.4
Walling y col. (2007) <sup>29</sup>	16	6	3.3

**TABLA 1:** Porcentajes de recurrencia del léntigo maligno después de cirugía convencional, cirugía de Mohs y escisión por estados.

**LA TÉCNICA DEL POLÍGONO:** También se ha descrito una técnica de escisión por estados en parafina rápida muy similar a la del cuadranteo, llamada el método poligonal, en la cual se remueve el tumor desde el primer estado pero los bordes se procesan en tiras de 2 mm de ancho similares a las de la técnica de cuadranteo siguiendo el diseño del polígono; estos se incluyen verticalmente y se analizan en parafina.<sup>15</sup> El tumor se procesa en tajadas de pan para descartar focos de invasión (**FIGURA 5**).

La principal ventaja de esta técnica es que se obtiene el análisis del tumor desde el primer estado y se pueden detectar focos de invasión que pueden indicar una modificación del margen profundo, y la calidad de los cortes en parafina ofrece una confiabilidad alta de interpretación.



**FIGURA 5:** Forma de procesamiento del espécimen en la técnica del polígono. El margen periférico es diseñado en forma poligonal y los bordes son procesados con cortes seriados de afuera hacia adentro mientras que el centro es procesado con cortes en tajada de pan.

**CIRUGÍA CONVENCIONAL:** Las tasas de recurrencia con cirugía convencional varían entre el 6% y el 9%, con cifras que pueden llegar hasta el 20%.<sup>9</sup> Sin embargo, los mejores resultados con cirugía se obtienen con la cirugía micrográfica de Mohs y sus variaciones<sup>4</sup> (**TABLA 1**).

En 1992 El National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendó un margen de escisión de cinco milímetros para los melanomas in situ<sup>44</sup> aunque sin hacer referencia específica al LM. Sin embargo, muchos consideran que este margen es insuficiente en muchos casos, debido a que los límites histológicos de la lesión pueden llegar a tener una extensión subclínica entre 1.5 cm y 3 cm en algunos casos.<sup>45</sup>

En un estudio recientemente publicado se encontró que en lesiones iguales o mayores a 3 cm<sup>2</sup> el 62% requirieron un margen mínimo de 4 mm, y un 29% un margen mayor a 6 mm.<sup>2</sup>

## Recomendaciones

1. Vigilar de cerca y en forma cuidadosa las lesiones pigmentadas del rostro.
2. La correlación clínico patológica, es decir, la comunicación directa y estrecha con el dermatopatólogo, es esencial en el momento del diagnóstico y tratamiento del LM.
3. El tratamiento ideal del LM es la cirugía micrográfica de Mohs. En nuestro medio la cirugía micrográfica de Mohs ha tenido buen desarrollo para el tratamiento del cáncer de piel no melanoma, pero no para el tratamiento del LM por las dificultades explicadas anteriormente, razón por la cual consideramos que la

mejor opción es el Mohs lento o alguna de sus variaciones en parafina.

## Referencias

1. Florell S, Boucher KM, Leachman SA, Azmi F, Harris R, and col. Histopathologic Recognition of Involved Margins of Lentigo Maligna Excised by Staged Excision. *Arch Dermatol.* 2003; 139:595- 604.
2. Bub JL, Berg D, Slee A, Odland PB. Management of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma with Staged Exicision. *Arch Dermatol.* 2004; 140:552-8.
3. Bevona C, Fewkes J, Liu V, Sober AJ. Prolongad evolution of a Lentigo Maligna. *J Am Acad Dermatol.* 2004 51:830- 5.
4. Stevenson O, Ahamed I. Lentigo Maligna. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:151-64.
5. Cohen LM. Lentigo Maligno and Lentigo Maligno Melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:923-36.
6. Newell GR, Sider JG, Bergfelt L, Gripe ML. Incidente of cutaneous melanoma in the United Status by histology with special reference to the face. *Cancer Res.* 1988; 48: 5036- 41.
7. Cook J. Surgical Margins for Resection of Primary Cutaneous Melanoma. *Clinics in Dermatology.* 2004; 22: 228-33.
8. Temple C, Arlette JP. Mohs Micrographic Surgery in the Treatment of Lentigo Maligna and Melanoma. *Journal of Surgical Oncology.* 2006; 94: 287-92.
9. McKenna JK, Florell SR, Goldamn GD, Bowen GM. Lentigo Maligna/Lentigo Maligna Melanoma: Current State of Diagnosis and Treatment. *Dermatol Surg.* 2006; 32:493- 504.
10. Wolf IH., Cerroni L, Kodama K., Kerl H. Treatment of Lentigo Maligna (Melanoma *In Situ*) With the Immune Response Modifier Imiquimod. *Arch Dermatol.* 2005;141: 510-4.
11. Weyer W, Bonczkowitz M, Weyer I. Melanoma *in situ* vs Melanocytic Hyperplasia en Sun- damaged skin: Assessment of de significance of the histopathologic criteria for differential diagnosis *Am J Dermatopathology.* 1996; 18: 560-6.
12. Pardasani AG, Leshin B, Hallaman JR, White WL, Fusiform Incisional Biopsy in pigmented Skin Lesions. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 622-4.
13. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.*1987; 116: 303-10.
14. Wayte DM, Helwig EB. Melanotic freckle of Hutchinson. *Cancer.* 1968;21: 893-911.
15. Agarwal – Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of Lentigo Maligna with permanent sections: implications regarding current guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 743-8.
16. Megahed M, Schon M, Selimovic D. Realibility of diagnosis of melanoma in situ. *Lancet* 2002; 47: 743-8.
17. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, Kaudewitz P, Wendtner CM, Peter U, Plewig G, Volkenandt M. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:477-82.
18. Powell AM., and Russell-Jones R. Amelanotic lentigo maligna managed with topical imiquimod as immunotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 792- 6.
19. Wolf IH, Cerroni L, Kodama K, Kerl H. Treatment of Lentigo Maligna (Melanoma In Situ) With the Immune Response Modifier Imiquimod. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 510-4.
20. Kupfer-Bessaguet I, Guillet G, Misery L, Carre JL, Leroy JP, Sassolas B. Topical imiquimod treatment of lentigo maligna: Clinical and histologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2004;51: 635-9.
21. Chimenti S, Carozo AM, Citarilla L, Felice C, Peris K. Treatment of lentigo maligna with tazarotene 0.1% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:101-3.
22. Harwood AR. Conventional radiotherapy in the treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 310-6.
23. Kelly RI, Cook MG, Mortimer PS. Aggressive amelanotic lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 1994; 131:562-5.
24. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003; 149 Suppl. 66: 66-70.
25. Powell AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 15-21.
26. Fleming CJ, Bryden AM, Evans A. A pilot study of Treatment of lentigo maligna with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 2004; 151: 485-8.
27. Fisher GH, Lang PG. Treatment of melanoma in situ on sun damaged skin with 5% imiquimod cream complicated by the development of invasive disease. *Arch Dermatol* 2003; 139: 943-4.
28. S.F. Rajpar and J.R. Mariden. Imiquimod in the treatment of Lentigo Maligna. *Br J Dermatol* 2006; 155: 653- 6.
29. Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 659-64.
30. Barlow RJ, White CR, Swanson NA. Mohs' micrographic surgery using frozen sections alone may be unsuitable for detecting single atypical melanocytes at the margins of melanoma in situ. *British Journal of Dermatology.* 2002; 146: 290-4.
31. Zitelli, JA, Moy RL, Abell E. The realibility of frozen sections in the evaluation of surgical margins for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 102-6.
32. Kelley LC, Starkus L. Immunohistochemical staining of lentigo maligna during Mohs micrographic surgery using MART-1. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 78-84.
33. Cohen LM, McCall MW, Hodge SJ, et al. Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections. *Cancer.* 1994; 73: 2964-70.
34. Dhawan SS, Wolf DJ, Ren D. Lentigo maligna. The use of rush permanent sections in therapy. *Arch Dermatol.* 1990; 126: 928-30.

35. Johnson TM, Headington TJ, Baker SR. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the "square" procedure. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37 (Part 1): 758-64.
  36. Mahoney MH, Jooseph M, Temple C. The Perimeter Technique for Lentigo Maligna: an Alternative to Mohs Micrographic Surgery. *J Surg Oncol*. 2005; 91: 120-5.
  37. Pitman GH, Kopf AW, Bart RS, et al. Treatment of lentigo maligna melanoma. *J. Ann Dermatol Dermatol Surg Oncol*. 1979 Sep; 5: 727-37
  38. Coleman WP, Davis RS, Reed RJ, et al. Treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980; 6: 476-9.
  39. Tsang RW, Liu F-F, Wells W, et al. Lentigo maligna of the head and neck. *Arch Dermatol*. 1994; 130: 1008-12.
  40. Marsden JR, Sanders DSA. Lentigo maligna: surgical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1995; 5: 100-2.
  41. Hill DC, Gramp AA. Surgical treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Australas J Dermatol*. 1999; 40: 25-30.
  42. Robinson JK. Margin control for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 79-85.
  43. Cohen LM, McCall MW, Zax RH. Mohs micrographic surgery for lentigo maligna melanoma: a follow up study. *Dermatol Surg* 1998; 24: 673-7.
  44. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Diagnosis and Treatment of Early Melanoma, January 27-29, 1992: *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 34-43; discussion 46-51.
  45. Grande DJ, Koranda FC, Whittaker DC. Surgery of extensive, sub-clinical lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8: 493-6.
- 
-