

# MELANOMA CUTÂNEO NO BRASIL

## SKIN MELANOMA IN BRAZIL

**DIMITRI CARDOSO DIMATOS - M.D.**

*Médico residente em Cirurgia Plástica HU/UFSC.*

**FELIPE OLIVEIRA DUARTE - M.D.**

*Médico residente em Cirurgia Plástica HU/UFSC.*

**ROBSON SCHMITT MACHADO**

*Estudante da sétima fase do curso de medicina da UFSC.*

**VILBERTO JOSÉ VIEIRA - M.D.**

*Médico Cirurgião Plástico do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário (HU-UFSC).*

**ZULMAR ANTONIO ACCIOLI DE VASCONCELLOS - M.D. - M.Sc. - Ph.D.**

*Médico Cirurgião Plástico do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário (HU-UFSC).*

**JORGE BINS-ELY - M.D. - M.Sc. - Ph.D.**

*Vice-Chefe do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário (HU-UFSC).*

**RODRIGO D'ÉÇA NEVES - M.D.**

*Chefe do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).*

*Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC)*

*Dimitri Cardoso Dimatos - E-mail: dimitridimatos@hotmail.com*

### DESCRITORES

MELANOMA, PELE, DIAGNÓSTICO, CIRURGIA PLÁSTICA

### KEYWORDS

MELANOMA, SKIN, DIAGNOSIS, SURGERY PLASTIC

## RESUMO

O melanoma cutâneo é a neoplasia maligna que vem apresentando maior crescimento na última década, tornando-se um problema de saúde pública. Lesões melanocíticas que passam a tornar-se assimétricas, com irregularidade de bordos, alterações de cor ou diâmetro maior que 6 mm são suspeitas e devem ser biopsiadas. Apresenta prognóstico ruim quando descoberta em estádios avançados, e a cura só é alcançada, atualmente, através de tratamento cirúrgico. Este estudo tem como objetivo comparar a casuística de melanoma cutâneo primário diagnosticados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com a de outros serviços brasileiros. Neste período foram diagnosticados 105 casos de melanoma cutâneo em 99 pacientes, onde a maioria era do sexo feminino (55,6%) e a faixa etária mais acometida era entre a 5ª e 6ª décadas de vida (31,31%). A maior parte das lesões era inicial, com Breslow inferior a 1mm em 69,5% dos casos. O acompanhamento médio dos pacientes no pós-operatório foi de 18 meses. Neste período, foram identificadas quatro casos de recidiva tumoral e oito casos de metástase a distância. Conclui-se que o melanoma expansivo superficial é o tipo de melanoma mais comum em nosso meio e que o diagnóstico é realizado mais precocemente em nosso serviço que nos outros centros.

## ABSTRACT

*Primary cutaneous melanoma incidence is growing and it appears as a public health problem.*

*Melanocytic tumors that become asymmetric, with border irregularity, change or variegation in color and diameter over 6mm are suspected and a biopsy should be performed. A bad prognosis occurs in late diagnosis and the cure, actually, occurs only in surgical procedure. The objective of this study is to compare the cases of cutaneous melanoma diagnosed in the Hospital Universitário of the Universidade Federal de Santa Catarina and other brazilian centers. There were 105 primary cases of cutaneous melanoma in 99 patients. Most of them were woman (55,6%) in the 5th to 6th decade (31,31%). Most had early disease (69,5%), with Breslow under 1mm thick in 69,5% of cases. All them underwent surgical treatment, and were followed-up for a median time of 18 months. During this time, four of the patients had recurrent disease and eight, distant metastasis. We conclude that superficial expansive melanoma is the most common type and the diagnosis is made earlier in our hospital.*

## INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o tipo de câncer mais incidente em ambos os sexos no Brasil. Em geral, as lesões são de fácil diagnóstico e possuem índices de cura superiores a 95% quando tratados precoce e corretamente<sup>1</sup>.

Embora a incidência de melanoma represente apenas cerca de 4% dos tumores de pele, este é considerado o tumor cutâneo de maior importância, pois representa mais de 79% das mortes por câncer de pele<sup>2,3,4</sup>.

Além disso, outro fator de atenção é que sua incidência sofre importante aumento nas

últimas décadas<sup>1,5</sup>. As maiores taxas estimadas em homens e mulheres encontram-se na região Sul do Brasil<sup>1</sup>. Os estudos demonstraram que a frequência de novos casos dobra em um período de 10 a 15 anos, sendo que estes achados, segundo os autores, refletem um fato real e não casual<sup>6</sup>.

Nos países desenvolvidos a sobrevida média estimada em cinco anos é de 73%, enquanto que, para os países em desenvolvimento a sobrevida média é de 56%. A média mundial estimada é 69%<sup>1</sup>.

Fatores de risco constitucionais e ambientais estão associados ao aparecimento dos melanomas. A pele com fototipos mais claros (tipos de pele I e II de Fitzpatrick e Path), a presença quantitativa (mais de 50 nevos adquiridos) e qualitativa (presença de nevos atípicos) de nevos e a história familiar de melanoma são os principais fatores constitucionais para o seu surgimento<sup>7,8</sup>.

Estudos epidemiológicos demonstram claramente a relação direta entre radiação ultravioleta carcinoma de células escamosas e de células basais, mas a relação entre o melanoma e a exposição solar é menos evidente<sup>27</sup>. A exposição solar intermitente, sob forma de queimaduras, principalmente na infância, é o comportamento mais associado à doença nos estudos<sup>7,8</sup>. A modificação dos nevos ao longo da vida foi também associada aos efeitos da radiação ultravioleta<sup>9</sup>.

Clinica e histologicamente, o melanoma pode ser classificado em quatro tipos<sup>10</sup>:

1 Melanoma expansivo superficial, ou extensivo superficial, ou de espalhamento superficial (MES) que é o mais freqüente (70% dos casos), aparece principalmente entre a quarta e quinta décadas de vida, preferencialmente no tronco dos homens e membros inferiores das mulheres, o que sugere que esta forma clínica esteja associada à exposição solar sazonal. Aparece sobre um nevo pré-existente, e tende a apresentar um crescimento radial, com invasão da derme e metástases mais tardias (Figura 1 e 2).

2 Melanoma nodular (MN), é o segundo mais comum (15 a 30% dos casos), ocorre mais freqüentemente nas quinta e sexta décadas de vida, sexo masculino, na proporção de 2:1. Apresenta-se como lesão papulosa ou nodular, elevada, de cor castanha, negra ou azulada. São freqüentes a ulceração e o sangramento; existe a variante amelanótica, com superfície crítematosa. Apresenta crescimento vertical com metástases precoces (Figura 3).

3 Melanoma lentiginoso acral (MLA), nas regiões palmoplantares, extremidades digitais, mucosas e semimucosas; é mais freqüente em indivíduos não-caucasianos (35 a 60%). Não tem predileção por sexo; e é mais freqüente na sétima década de vida. Nas extremidades digitais pode-se apresentar como lesão tumoral acastanhada subungueal, melanoníquia estriada, fragmentação longitudinal da lâmina ungueal, além de paroníquia

crônica e persistente. É o tipo histológico mais agressivo dentre os melanomas<sup>3</sup>.

4 Melanoma lentigo maligno (MLM), pouco freqüente (apenas 5% dos casos); é mais comum em idosos; surge em área de foto-exposição crônica<sup>11</sup>, apresenta-se como mancha acastanhada ou enegrecida, de limites nítidos e irregulares, alcançando vários centímetros de diâmetro, localizada na face (90%), em mãos e membros inferiores (10%).

O diagnóstico de melanoma deve ser suspeitado em toda lesão melanocítica que apresentar alteração de cor, tamanho ou forma. A presença de assimetria da lesão, bordos irregulares e mal definidos, alterações de cor e diâmetro maior que 6mm constituem o ABCD do diagnóstico do melanoma e são indicativos de biópsia para confirmação diagnóstica. O diagnóstico precoce e tratamento cirúrgico continuam a ser a melhor arma no tratamento da doença.

Cerca de 90% dos melanomas são diagnosticados como tumores primários, sem qualquer evidência de metástase. Pacientes com lesões menores que 0,75mm de espessura histológica têm um bom prognóstico e poucos apresentam recorrência do tumor. A presença de ulceração histopatologicamente reconhecida, os níveis de Clark e a identificação de micrometástases nos linfonodos regionais através da técnica da biópsia do linfonodo sentinela também são fatores que ditam o prognóstico dos doentes<sup>12</sup>.

Em lesões suspeitas de tamanhos pequenos e médios deve-se proceder exérese de toda a lesão com margem de segurança mínima (1 a 2 mm). Já em lesões maiores ou localizadas na face deve-se inicialmente realizar biópsia incisional ou punch biopsy, o que isoladamente não piora o prognóstico da doença<sup>3</sup>.

Várias características histológicas ajudam na determinação do prognóstico da doença. A espessura tumoral medida em mm (Breslow) é o fator mais importante na determinação do risco de recorrência e metástases, bem como é o principal determinante no manejo dos pacientes<sup>13-15</sup>.

O controle local do melanoma exige excisão ampla da lesão até a fáscia e uma margem de pele normal entre 0,5 e 2 cm de diâmetro em torno da lesão, que será determinada de acordo com o índice de Breslow. Melanomas de até 1mm de espessura podem ser ressecados com margem oncológica de 1cm, enquanto que os mais espessos (Breslow acima de 1mm) requerem margem de 2cm. Melanomas com Breslow acima de 4mm têm alto risco de recorrência local (10 a 20%), mesmo seguindo-se este padrão nas ressecções<sup>16</sup>.

O fechamento das lesões deve ser preferentemente primário quando possível, ou através de enxertos de pele ou retalhos. Em biópsias excisionais deve-se evitar o uso de retalhos, pois eventuais ampliações de margens ficam prejudicadas pela modificação na disposição

dos tecidos da região. Lesões que não são passíveis de fechamento primário devem ser biopsiadas para melhor planejamento cirúrgico. O sentido da ressecção no melanoma deve respeitar a orientação da drenagem linfática da região.

O melanoma cutâneo apresenta disseminação por via linfática muito precocemente na sua evolução, e linfonodos regionais são o sítio mais comum de metástases. A excisão cirúrgica destes linfonodos é o único meio efetivo para alcançar controle da doença e cura, embora a presença de metástases piore em muito a sobrevida dos pacientes<sup>17</sup>.

A identificação dos pacientes com metástase linfática oculta é importante no manejo da doença. Para o Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM), as indicações para a pesquisa do LS deve ser realizado nas seguintes condições: Breslow  $\geq$  0,76mm, Breslow  $<$  0,76mm só nos casos em que esteja associado à ulceração e/ou regressão histológicas, Clark IV / V<sup>18</sup>. Esta técnica permite a identificação de metástases ganglionares assintomáticas, não acessíveis por exames de imagem, reservando o esvaziamento ganglionar regional aos pacientes que comprovadamente apresentarem disseminação da doença, reduzindo a morbidade relacionada a este procedimento<sup>16,17</sup>.

O melanoma maligno pode também se apresentar com metástases à distância, sendo os sítios mais comuns, a pele e tecido celular subcutâneo, pulmão fígado e cérebro.

O MC pode metastatizar quer pela via linfática ou pela via hematogênica. Cerca de dois terços das metástases iniciais irão se limitar à área de drenagem de linfonodos regionais. As metástases regionais do MC podem se apresentar como metástase satélite (até 2 cm do tumor primário), como metástase em trânsito (entre o local do tumor primário e o primeiro dos linfonodos regionais) e como metástase linfonodal. Quando há o diagnóstico de metástase à distância, o prognóstico depende, principalmente, do local da metástase e dos níveis de desidrogenase láctica (DHL) no sangue<sup>19</sup>.

Pacientes com metástase à distância apresentam prognóstico ruim, com sobrevida média de 6 meses, e o tratamento paliativo (quimioterapia e radioterapia) para doença disseminada não apresenta aumento na sobrevida. Recentemente, foi demonstrado que o uso de interferon pode prolongar a sobrevida em 5 anos deste grupo de pacientes<sup>8</sup>, porém esse assunto ainda é bastante controverso na literatura.

O prognóstico para melanomas é melhor para os subtipos lentigo maligno e disseminação superficial. O pior prognóstico está associado à idade superior a 60 anos, em pacientes do sexo masculino, nas lesões localizadas no tronco, em tumores de maior espessura e em indivíduos de padrão socioeconômico mais baixo<sup>5,6,20</sup>.

O acompanhamento de pacientes com

melanoma visa a detecção precoce de recorrência ou metástases, porém a possibilidade de tratamento e cura é muito baixa nestas situações. A excisão de lesões localizadas em locais acessíveis cirurgicamente deve ser realizada no intuito de prolongar a sobrevida destes pacientes.



Figura 1 - melanoma extensivo superficial em face



Figura 2 - Melanoma extensivo superficial em região lombar.



Figura 3 - Melanoma nodular em joelho.

## OBJETIVO

Comparar a casuística de melanoma cutâneo primário diagnosticados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2007, com outros serviços brasileiros.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo retrospectivo, obtendo os casos de melanoma cutâneo diagnosticados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2007. Os pacientes foram avaliados quanto a idade, sexo, cor, aspecto clínico da lesão (se suspeito de melanoma), tipo histológico, índice de Breslow, manejo após o diagnóstico, tempo de seguimento clínico pós-operatório e evolução. Os pacientes deste estudo foram operados pelos Serviços de Cirurgia Geral, Cirurgia Plástica e Dermatologia do (HU/UFSC). Os prontuários foram disponibilizados pelo Serviço de Arquivo Médico (SAME) do referido hospital.

## RESULTADOS

Foram avaliados para o estudo 112 pacientes, no entanto, 13 pacientes foram excluídos por tratar-se de melanoma metastático e/ou recidivado. No presente estudo, 99 pacientes foram avaliados com 105 lesões de melanoma maligno primário.

Dentre estes pacientes 44 (44,4%) eram do sexo masculino e 55 (55,6%) do sexo feminino. Todos os pacientes eram de pele branca.

Quanto à distribuição por idade, 5 pacientes (5,05%) tinham idade abaixo de 30 anos, 8 (8,08%) idade entre 31 e 40 anos, 31 (31,31%) estavam na faixa etária entre 41 e 50 anos, 15 (15,15%) entre 51 e 60 anos, 18 (18,18%) entre 61 e 70 anos de idade e 14 (14,14%) acima dos 70 anos. O paciente mais jovem tinha 19 anos, e o mais idoso 89.

Dos pacientes operados, 83 (83,8%) tinham suspeita pré-operatória de melanoma, e 16 (16,2%) foram achados incidentais em lesões melanocíticas operadas por desejo do paciente (queixas estéticas).

Quanto ao tipo clínico, 68 pacientes (68,69%) apresentou melanoma extensivo superficial (MES). O tipo melanoma nodular (MN) foi identificado em 18 (18,18%) pacientes, melanoma lentigo maligno (MLM) em 8 (8,08%) e melanoma lentigo acral (MLA) em 5 pacientes (5,05%). (Figura 5).

Quanto à espessura das lesões (n=105), a maior parte das lesões eram iniciais, com índice de Breslow menor que 1mm (73 lesões, 69,4%) e nível de Clark I e II (54 casos, correspondendo a 51,4%) (Tabelas 1 e 2).

O tratamento dos pacientes foi realizado em conjunto com o Centro de Pesquisas Oncológicas da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (CEPON), sendo os pacientes encaminhados para avaliação (estadiamento clínico e acompanhamento oncológico) naquela unidade.

Dentre os pacientes atendidos, 32 (32,3%) foram submetidos a ampliação de margens

cirúrgicas, 12 (12,1%) realizaram pesquisa de linfonodo sentinela e 5 (5%) tiveram indicação de esvaziamento ganglionar regional.

Os pacientes tiveram um tempo de acompanhamento médio no Hospital Universitário de 18 meses. Durante este período, quatro deles apresentaram recidiva da doença e oito apresentaram metástases à distância, sendo todos os casos observados em pacientes com espessura da lesão maior que 1,5mm.

Índice de Breslow (em mm)	N	%
in situ	41	39,0
até 0,75	18	17,1
0,75-1,00	14	13,3
1,00-1,50	13	12,4
1,50-4,00	10	9,5
acima de 4,00	9	8,6

Tabela 1 - Distribuição das lesões quanto ao Breslow (SAME/HU 2003-2007).

Nível de Clark	N	%
I	41	39,0
II	13	12,4
III	25	23,8
IV	20	19,0
V	6	5,7

Tabela 2 - Distribuição das lesões quanto ao Clark (SAME/HU 2003-2007).

## DISCUSSÃO

Dos 99 pacientes avaliados, houve predomínio do gênero feminino (55,6%). Em alguns estudos este dado foi mais expressivo, como em Brasília que 78% referia-se ao gênero feminino; e no Hospital do Câncer/São Paulo foi de 64%, valor próximo ao do Hospital do Servido Público Estadual de São Paulo (HSPE/SP) com 69,36%<sup>5,6,21</sup>. Já em outras cidades, o valor apresentou-se semelhante<sup>22-26</sup>.

Na nossa amostra, 31,3% dos pacientes encontravam-se com idade entre 41 e 50 anos, e 15,1% com idade variando de 51 a 60 anos. Em Blumenau, 43,6% dos pacientes tinham idade entre 42-64 anos 22. No Hospital Universitário de Brasília (HUB) e na Santa Casa de São Paulo (Santa Casa/SP) pacientes com idade de 61 – 80 anos respondiam por volta de 45% do total 6,26. Em Londrina, 70,28% dos pacientes tinham idade entre 31-70 anos 23. No Rio de Janeiro, 64,7% dos pacientes estavam entre 40 – 69 anos<sup>25</sup>.

No HU/UFSC, 68,69% dos pacientes apresentaram MES. Dado corroborado com o estudo do Rio de Janeiro, em que este tipo clínico correspondeu a 63% 25. No entanto, nos estudos das cidades de Blumenau e Londrina, assim como na Santa Casa/SP este mesmo tipo clínico correspondeu por volta de 35% dos casos 22,23. Em contrapartida, no estudo do HUB e São Paulo, este tipo clínico situou-se em torno de 10% do total avaliado<sup>6,21</sup>.

Em relação ao nível de Breslow no HU/UFSC, 54,1% das lesões apresentavam o Breslow até 0,75mm. O estudo mais próximo ao encontrado

em Florianópolis foi o de Brasília com 42,3% das lesões com o Breslow até 0,75mm<sup>6</sup>. Em Londrina, lesões de Ca in situ corresponderam a 24,75% das lesões<sup>23</sup>. Já no Hospital de Câncer de São Paulo, correlacionou-se a menos de 10% das amostras<sup>21</sup>. No estudo da Santa Casa/SP 34% dos pacientes apresentavam Breslow > 4mm<sup>26</sup>.

Quanto a classificação de Clark, no HU/UFSC Clark I e II corresponderam a 51,4% dos melanomas primários. Dados semelhantes não foram encontrados em outros estudos brasileiros. Em Brasília, 35,4% das lesões eram Clark I e II

20. Em Blumenau, correspondeu a 24,95% das lesões estudadas<sup>22</sup>. Em São Paulo, apareceu o menor índice com somente 9,5% das lesões<sup>21</sup>. Em contrapartida, na Santa Casa/SP predominou Clark IV com 25,4%<sup>26</sup>.

A comparação com os diversos trabalhos, mostraram uma doença de caráter bem heterogêneo, seja pela etnia da população estudada, ou pelas dificuldades e/ou facilidades de acesso ao serviço de saúde, no entanto, nenhum trabalho responde o porquê dessas divergências, ficando um incógnita em relação aos dados (Tabela 3).

	HSPE/SP <sup>5</sup>	Brasília <sup>6</sup>	Hospital de Câncer/ SP <sup>21</sup>	Blumenau <sup>22</sup>	Londrina <sup>23</sup>	Rio de Janeiro <sup>25</sup>	Santa Casa São Paulo <sup>26</sup>	HU/UFSC
<b>Gênero</b>	F (69,3%)	F (78%)	F (64%)	M (50,5%)	F (54,46%)	F (50,8%)	F (58,8%)	F (55,6%)
<b>Faixa etária</b>	> 40a (85,11%)	61-80a (43,75%)	40-59a (43,5%)	42-64a (43,6%)	51-70a (38,11%)	40-69a (64,7%)	61-80a (45,6%)	41-50a (31,3%)
<b>Cor</b>	Branco (98%)	Branco (87,5%)	Branco (94%)	*	*	Branco (83%)	Branco (86,3%)	Branco (100%)
<b>Tipo clínico</b>	*	MN (45%)	MN (19,1%)	MES (36,51%)	MN (41,09%)	MES (63%)	MÊS (33,8%)	MES (68,69%)
<b>Breslow</b>	≤0,75mm (28,4%)	≤0,75mm (42,3%)	>0,75mm (90,41%)	*	≤0,75mm (24,75%)	*	> 4mm (34%)	≤ 0,75mm (56,1%)
<b>Clark</b>	Clark IV (39,77%)	Clark V (32,35%)	Clark III (57,4%)	Clark IV (42,25%)	Clark III (35,64%)	*	Clark IV (25,4%)	Clark I (39%)

F: Feminino / H: Homem

\*: Sem dados

Tabela 3 – Comparação entre diversos estudos Brasileiros sobre Melanoma.

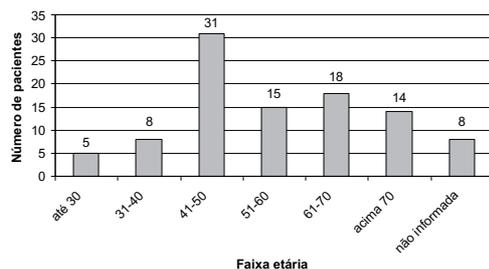


Figura 4 - Distribuição dos pacientes quanto a idade (SAME/HU 2003-2007).

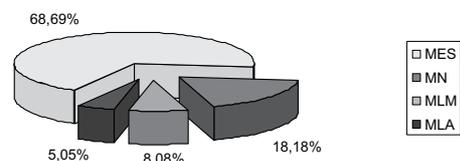


Figura 5 – Distribuição dos pacientes quanto ao tipo clínico (SAME/HU 2003-2007).

## CONCLUSÃO

Conclui-se que, corroborando com outros estudados na literatura, pacientes de cor branca e do sexo feminino foram mais acometidos em nosso serviço. No entanto, em discrepância com a maioria dos trabalhos brasileiros, encontramos o melanoma expansivo superficial como o subtipo mais incidente em nosso meio e o diagnóstico de melanoma realizou-se mais precocemente.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007. Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br).
2. Almeida FA, Almeida GOO, Michalany N. Melanoma cutâneo, aspectos clínicos. In: Neves RG. Câncer da pele. Rio de Janeiro: MEDSi. 2001;225-39.
3. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:983-7.
4. Urist MM, Soong S. Melanoma e malignidades cutâneas. In: Towsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox, KL. Sabiston, tratado de cirurgia: a base biológica da moderna prática cirúrgica. Rio de Janeiro: Elsevier. 2005;781-801.
5. Criado PR, Vasconcellos C, Sittart JAS, Valente NYS, Moura BPS, Barbosa GL. Melanoma maligno cutâneo primário: estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 1999; 45(2):157-62.
6. Pinheiro AMC, Friedman H, Cabral ALSV, Rodrigues HA. Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999. *An Bras Dermatol.* 2003;78(2): 179-86.
7. Osoba D. What has been learned from measuring health-related quality of life. *Na Intern Med.* 1993;118:622-9
8. Harris MN, Roses DF. Malignant melanoma: treatment. In: Fricdman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D, eds. *Cancer of the skin.* Philadelphia: W.B. Saunders. 1991;177-97.
9. McHenry PM, Hole DJ, MacKie RM. Melanoma in people aged 65 and over in Scotland, 1979-89. *BMJ.* 1992;304(21):746-9.
10. Carmichael, VE; Wilson, KS. Primary Cutaneous Malignant Melanoma: Experience of the British Columbia Cancer Agency From 1972 to 1981. *CJS.* 1992;(35):589-97.
11. Habif, TP. *Clinical Dermatology.* Third edition. 1996;699-719.
12. Oumeish,OY. Epidemiology of Primary Cutaneous Malignant Melanoma in Jordan. *Int J Derm.* 1997;(36):113-5.
13. Wagner JD, Gordon MS, Chuang T, Coleman JJ. Current Therapy of Cutaneous Melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(5):1774-99.
14. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas, and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172: 902-8.
15. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox, WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg.* 1978;188:732-42.
16. Gershenwald JE, Sussman JJ, Lee JE. Melanoma. In: Feig BW. *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook.* Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 1999.
17. Wagner JD, Corbett L, Park HM, Davidson D, Coleman JJ, Havlik RJ, Hayes JT. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: experience with 234 consecutive procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(6):1956-66.
18. Cabrera, R; Silva, S; Medina, J et al. Estudio Clínico de 113 Casos de Melanoma Maligno. *Rev Med Chile.* 1994;(122):900-6.
19. MacKie, R; Hunter, JAA; Aitchson, TC; et al. Cutaneous Malignant Melanoma, Scotland 1979-89. *Lancet.* 1992;(339):971-5.
20. Green,A. A Theory of Site Distribution of Melanomas: Queensland, Australia. *Cancer Causes and Control.* 1992;(3):513-6.
21. Lapa MS, Guedes KF, Schalch FO, Landman G. Melanomas malignos cutâneos tratados no Hospital do Câncer de São Paulo. Estudo retrospectivo para avaliação de distribuição, fatores prognósticos e sobrevida. *An Bras Dermatol.* 2001;77(3):313-20.
22. Nasser N. Epidemiologia do melanoma maligno em Blumenau – SC. *An bras Dermatol* 1993;68(1):17-20.
23. Gon AS, Minelli L, Guembarovski AL. Melanoma cutâneo primário em Londrina. *An Bras Dermatol.* 2001;76(4):413-26.
24. Sortino-Rachou AM, Curado MP, Latorre MRDO. Melanoma cutâneo: estudo de base populacional em Goiânia, Brasil, de 1988 a 2000. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):449-55.
25. Fernandes NC, Calmon R, Maceira JP, Cuzzi T, Silva CSC. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos. *An Bras Dermatol.* 2005;80(1):25-34.
26. Ferrari Júnior NM, Muller H, Ribeiro M, Maia M, Sanches Júnior JA. Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study. *Sao Paulo Med. J.* 2008;126(1):41-7.
27. Brozyna A, Zbytek B, Granese J, Carlson AJ, Ross J, Slominski A. Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma. *Expert Rev Dermatol.* 2007;2(4): 451-69.