

Análise clínico-patológica de melanoma acral em um único centro: Estudo de 45 casos

Clinicopathological analysis of acral melanoma in a single center: Study of 45 cases

Diego Henrique Morais Silva, Denis Miyashiro

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Trata-se de uma pesquisa descritiva, observacional e retrospectiva de 45 pacientes diagnosticados com melanoma acral realizada no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo entre 1997 e 2016. São apresentados os dados sociodemográficos e clínico-patológicos coletados. Foram diagnosticados com melanoma acral, trinta e um pacientes do sexo feminino e 14 do sexo masculino (68,89% e 31,3%, respectivamente). A maioria do total foi invasiva (88,37%), e o subtipo histológico predominante foi o lentiginoso acral (91,11%). A região plantar foi a prevalente (64,44%). A mediana do índice de Breslow foi de 3 mm, e houve tendência de maior gravidade nos pacientes do sexo masculino. Os autores concluem que os melanomas de sítio acral são detectados e diagnosticados quando atingem estágios mais avançados, o que resulta em um pior prognóstico para os pacientes. A detecção tardia assume importância ainda maior em populações altamente mestiças e negras, como a brasileira.

Descritores: Melanoma/epidemiologia; Melanoma/patologia; Neoplasias cutâneas.

ABSTRACT

This is a descriptive, observational and retrospective research of 45 patients diagnosed with acral melanoma performed at Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", from São Paulo, between 1997 and 2016. The authors describe and analyze the socio demographic and clinicopathological data collected. Thirty-one female patients and 14 male patients were diagnosed with acral melanoma (68.89% and 31.3%, respectively). The majority off the total were invasive (88.37%), and the predominant histological subtype was the acral lentiginous (91.11%). The plantar region was the most prevalent (64.44%). The median Breslow index was 3 mm, and there was a tendency towards greater severity in male patients. The authors conclude that acral site melanomas are detected and diagnosed when they reach more advanced stages, which leads to a worse prognosis for patients. Late detection assumes even greater importance in highly mixed and black populations, such as the Brazilian population.

Keywords: Melanoma/epidemiology; Melanoma/pathology; skin neoplasms.

Correspondência:

Diego Henrique Morais Silva
E-mail: dhenriquems@gmail.com
Data de submissão: 15/03/2021
Data de aceite: 14/06/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Dermatologia do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de pele corresponde a 30% de todos os tumores malignos registrados no Brasil ¹. Embora o melanoma corresponda a apenas 3% das neoplasias malignas do órgão, é responsável pela maioria dos óbitos relacionados a neoplasias da pele no mundo ².

A incidência do melanoma é semelhante entre homens e mulheres até os 45 anos. A partir daí o sexo masculino predomina, de tal forma que após os 75 anos, a incidência nestes, se torna quase 3 vezes maior ³. Isso sugere que fatores hormonais possam estar implicados na sua patogênese.

Nos últimos anos tem-se observado um aumento na incidência de melanoma, em um ritmo muito maior do que quase todos os outros cânceres ⁴. Tal fato acontece tanto para as neoplasias ditas “in situ” quanto para as invasivas, sendo os jovens responsáveis por uma grande parcela desses novos casos ⁵. Admite-se que fatores ambientais, como uma maior carga de exposição à radiação ultravioleta (UV) estejam também associados a essa maior incidência.

Cada vez mais entende-se o melanoma como uma doença complexa e multifatorial com fatores ambientais e genéticos relacionados ao seu desenvolvimento. Como já citado, o fator ambiental mais relevante é a exposição UV. Do ponto de vista do hospedeiro, os principais fatores de risco são o número e características da história familiar e a suscetibilidade genética ⁶. Gandini et al. (2005) ⁷ demonstraram em metanálise que a presença de mais de 100 nevos aumenta a probabilidade de melanoma em 7 vezes. Quanto ao tamanho do nevo, Watt et al. (2004) ⁸ descreveram que a presença de nevo maior do que 5mm está associado a um risco maior. Cinco ou mais nevos atípicos resultam em uma probabilidade 6 vezes maior de desenvolvimento de melanoma ⁹. Algumas características fenotípicas como olhos claros, ser ruivo, dificuldade de bronzear-se, presença de múltiplas efélides, também conferem maior suscetibilidade.

O diagnóstico precoce é sempre a melhor ferramenta para a redução de mortalidade. Com o advento da dermatoscopia (ou microscopia de superfície) tem-se tornado possível aumentar a acurácia diagnóstica e detecção de melanomas muito iniciais. Em 2002, Kittler et al. ¹⁰ relataram aumento em 49% da acurácia diagnóstica com dermatoscópio quando comparado com exame a olho nu. Essa mesma metanálise mostrou sensibilidade de 89% e especificidade de 79% com uso de dermatoscópio. Desta forma, a recomendação da Sociedade Brasileira de Dermatologia é de que o dermatoscópio deve ser usado rotineiramente pelo dermatologista na avaliação de lesões melanocíticas ¹¹.

Do ponto de vista histopatológico, os tipos de melanoma são: extensivo superficial (o mais comum), nodular, lentigo maligno melanoma e lentiginoso acral, cada um com comportamentos biológicos diferentes.

Os principais fatores histopatológicos de pior prognóstico do melanoma são grande espessura tumoral, presença de ulceração e índice mitótico maior ou igual a 1 por mm² ⁹. Outros fatores de pior prognóstico são motivos de controvérsia, dentre eles: gênero masculino, idade avançada, localização em cabeça e pescoço, subtipo histológico diferente do extensivo superficial, invasão perineural, invasão linfovascular e presença de regressão ⁹.

O melanoma cutâneo é doença de alta relevância clínica devido ao seu alto poder metastático e invasivo. É necessário que, periodicamente, sejam realizados estudos a fim de se detectar mudança no comportamento biológico deste câncer. Na literatura nacional, embora haja séries históricas, poucas possuem um grande número de pacientes.

Deste modo, torna-se imperativo o estudo de pacientes oriundos da realidade, a fim de se reconhecer os perfis clínicos e epidemiológicos daqueles acometidos pela neoplasia e contribuir para o melhor conhecimento do comportamento biológico dessa condição.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, descritivo, retrospectivo de pacientes diagnosticados com melanoma entre 1997 e 2016 em hospital da capital do estado de São Paulo. Foram coletadas e analisadas as características sócio demográficas e clínico-patológicas desses casos, incluindo sexo, idade, sítio anatômico, tipo histológico, espessura tumoral, ulceração, índice mitótico e sobrevida em 5 anos.

O software utilizado na análise dos dados foi o SPSS, versão 25. A estatística descritiva está apresentada em frequências absolutas e percentagens. As comparações entre os grupos foram realizadas através do teste do Qui-quadrado com correção para o teste exato de Fisher, quando apropriado. A significância estatística foi definida em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Entre 1998 e 2016, foram diagnosticados 359 melanomas. Destes 99 (27,6%) caracterizados como *in situ* e 260 (72,4%) como invasivos. A maior parte dos tumores ocorreu em pacientes do gênero feminino (201 casos, 57,3%), enquanto que no gênero masculino foram diagnosticados 150 casos (42,7%). Dentre os rotulados como melanoma invasivo, 152 ocorreram em pacientes do sexo feminino (58,5%) e 108 (41,5%) no sexo masculino. Ambos os sexos mostraram comportamento semelhante quanto à idade em que o diagnóstico foi firmado, com a maioria dos pacientes entre 60 e 69 anos (90 pacientes, 25,6%). A figura 1 apresenta a prevalência de melanoma invasivo de acordo com a idade e gênero. Em 90,3% dos casos, os pacientes apresentavam apenas um melanoma; 30 pacientes (8,5%) apresentaram 2 tumores e 4 pacientes (1,2%) três tumores. Informações sobre a sobrevida dos pacientes foram encontradas em 221 casos. Destes 178 (78,4%) sobreviveram aos primeiros cinco anos após o diagnóstico de melanoma.

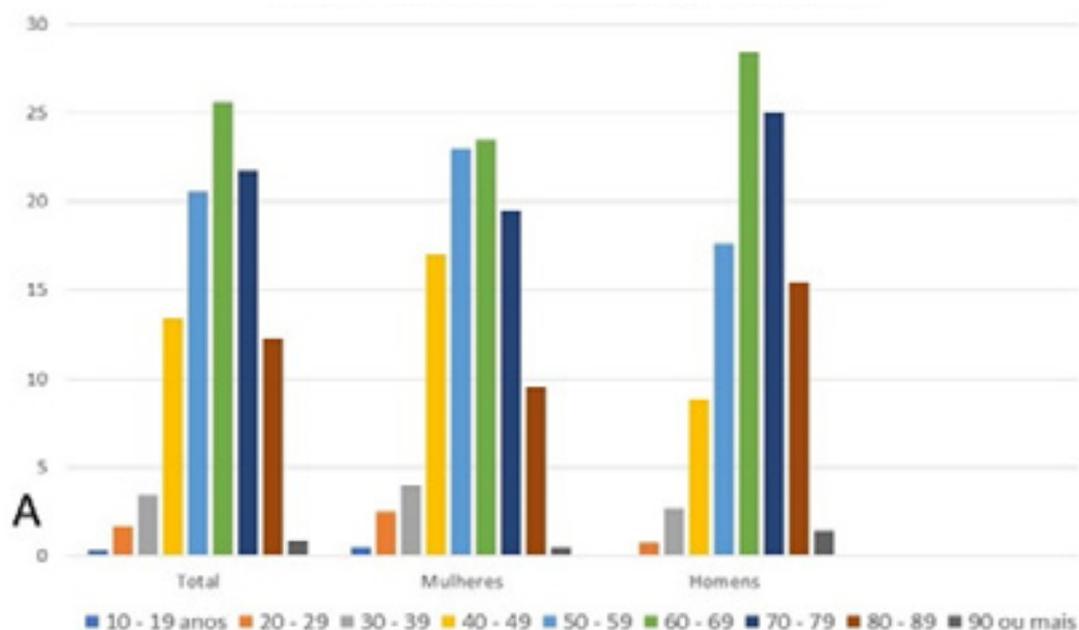


Figura 1 - Prevalência do melanoma segundo gênero e idade

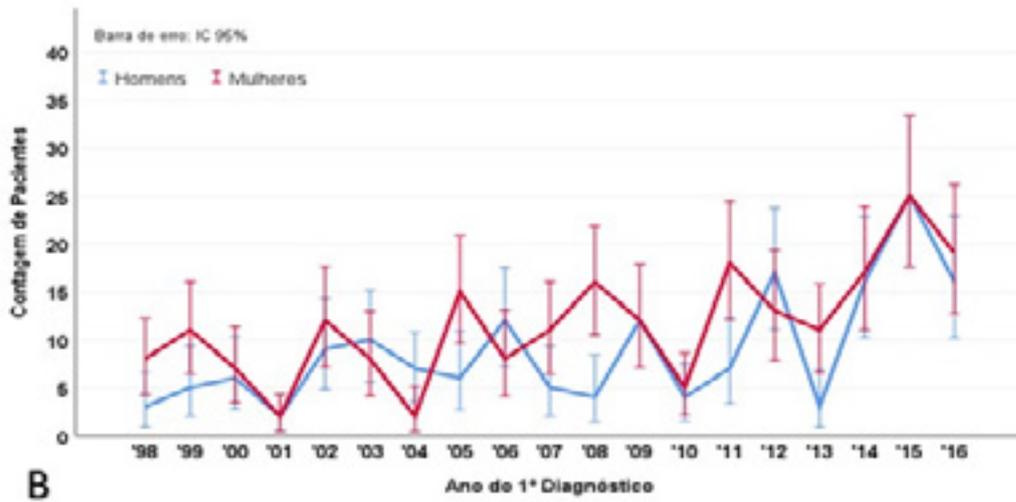


Figura 2 - Incidência de melanoma em 18 anos.

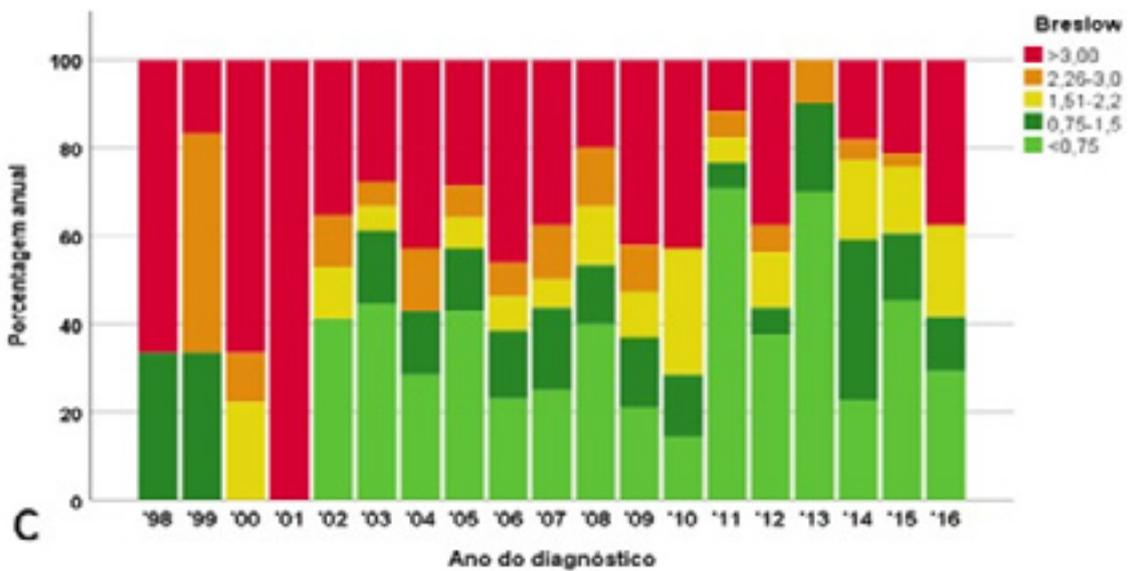


Figura 3 - Espessura dos melanomas (Breslow) diagnosticados em 18 anos.

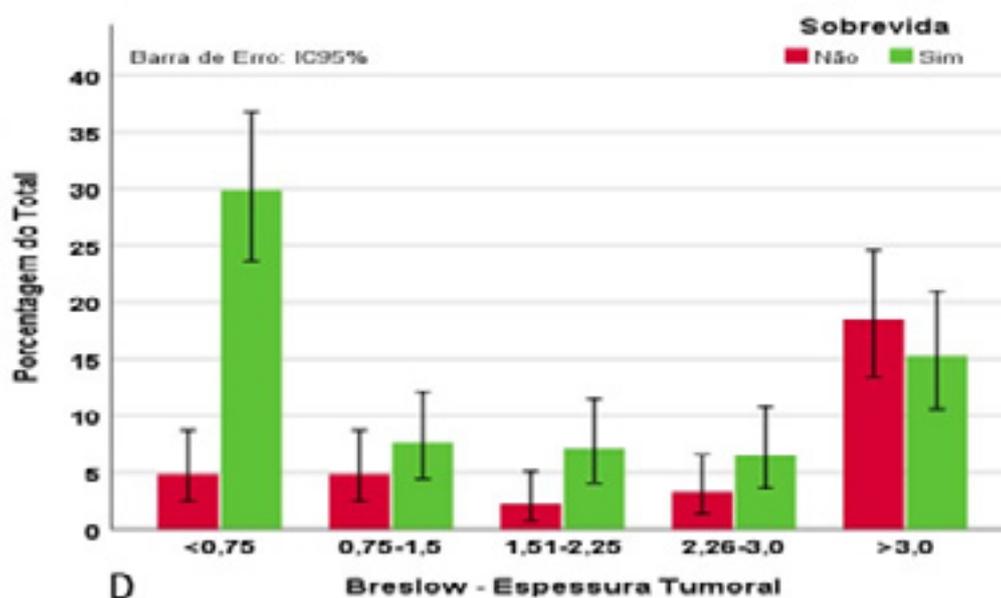


Figura 4 - Breslow x Sobrevida em 5 anos.

Demonstra-se, na figura 4, que o aumento do índice de Breslow está associado com pior sobrevida em 5 anos.

A figura 2 demonstra que, ao longo dos anos, há um leve aumento do número de casos diagnosticados de melanoma, tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino. E, embora haja esse aumento de prevalência, observa-se uma tendência ao diagnóstico mais precoce, os quais são diagnosticados com índice de Breslow menores (Figura 3).

A tabela 1 apresenta as características dos tumores invasivos, incluindo a diferenciação pelo gênero dos pacientes. Quanto ao tipo histológico, o melanoma extensivo superficial respondeu pela maioria dos casos com 126 (48,5%) diagnósticos, seguido pelo melanoma nodular (22,3%), lentiginoso acral (16,9%) e lentigo maligno (12,3%). Os homens apresentaram maior frequência de melanoma nodular (13,1%) em relação aos pacientes do sexo feminino (9,2% p=0,014).

Tabela 1 - Características de tumores malignos

		Total	Mulheres	Homens	P
Número melanomas invasivos diagnosticados		260 (100%)	152 (58,5%)	108 (41,5%)	
Tipo Histológico	Extensivo	126 (48,5)	79 (30,4)	47 (18,1)	0,014
	Lentigo Maligna Melanoma	32 (12,3)	22 (10,0)	10 (3,8)	
	Nodular	58 (22,3)	24 (9,2)	34 (13,1)*	
	Acral	44 (16,9)	27 (10,4)	17 (6,5)	
Localização	Cabeça/pescoço	90 (24,5)	40 (19,2)	50 (31,4)*	0,001
	Tronco anterior	42 (11,4)	13 (6,3)	29 (18,2)*	
	Dorso	78 (21,3)	40 (19,2)	38 (23,9)	
	Membros superiores	66 (18,0)	51 (24,5)*	15 (9,4)	
	Membros inferiores	40 (10,9)	31 (14,9)*	9 (5,7)	
	Mãos e pés	49 (13,4)	31 (14,9)	18 (11,3)	
	Genitália Feminina	2 (0,5)	2 (1,0)	0	
Níveis de Clark¹²	II	66 (24,7)	43 (28,9)	23 (19,5)	0,129
	III	69 (25,8)	42 (28,2)	27 (22,9)	
	IV	100 (37,5)	50 (33,6)	50 (42,4)	
	V	32 (12,0)	14 (9,4)	18 (15,3)	
Índice de Breslow	< 0,75	94 (35,5)	60 (40,8)	34 (28,8)	0,156
	0,75 – 1,5	40 (15,1)	22 (15,0)	18 (15,3)	
	1,51 – 2,25	25 (6,8)	16 (10,9)	9 (7,6)	
	2,26 – 3,0	22 (8,3)	10 (6,8)	12 (10,2)	
	3,00 >	84 (31,7)	39 (26,5)	45 (38,1)	
Presença de mitoses no componente invasivo		160 (52,8)	87 (49,7)	72 (56,3)	0,304
Ulceração		66 (25,7)	33 (22,3)	33 (30,3)	0,148

Quanto à localização, a maioria dos tumores invasivos foi encontrada na cabeça e pescoço com 90 casos (24,5%), seguida pelo dorso com 78 casos (21,3%) e membros superiores 66 casos (18,0%). Em mulheres, os sítios anatômicos mais comuns foram os membros superiores (24,5%, 51 casos). Em contrapartida, em pacientes do sexo masculino, os melanomas foram encontrados

principalmente na região da cabeça e pescoço (31,4%, 50 casos) e dorso (23,9%, 38 casos), sendo essa diferença entre os gêneros estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

Quanto ao nível de invasão, dentre os pacientes do sexo feminino, a maioria dos melanomas (85 casos, 57%) invadiu até o limite entre derme papilar e reticular (Níveis de Clark II e III). Em contrapartida, a maioria dos homens apresentaram níveis de Clark IV e V (68 casos, 57,6%).

Quanto à espessura, em 91 casos (36,4%) o índice de Breslow foi menor que 0,75 mm. Em relação ao sexo masculino, a maioria apresentou melanoma com espessura maior que 3 mm (38,2%, 42 casos), enquanto nas mulheres a maioria apresentou Breslow menor que 0,75 mm (58 casos, 41,4%), porém não houve relevância estatística ($p = 0,156$). Mitoses no componente invasivo do melanoma foram vistas em 52,8% dos casos. A presença de ulceração foi relatada em 22,3% das mulheres e 30,3% dos homens ($p > 0,05$).

A tabela 2 demonstra a análise tendo por base o subtipo histológico. O local mais comum de melanoma extensivo superficial foi o dorso (28,6%, 34 casos) e do lentigo maligno melanoma (LMM) a cabeça e pescoço (44,8%, 13 casos). Cabeça e pescoço também foram os locais mais comuns de acometimento pelo subtipo nodular (30,9%, 17 casos). Quanto às características associadas ao prognóstico, os subtipos nodular e lentiginoso acral apresentaram maiores espessuras, com índice de Breslow maior que 3 mm em 56,4% e 43,2% respectivamente ($p < 0,001$). Além disso, estes tipos histológicos mostraram maiores percentagens de ulceração e de mitoses presentes no componente invasivo e pior sobrevida em 5 anos quando comparados ao melanoma extensivo e LMM ($p < 0,001$).

Tabela 2 - Associação entre tipo histológico, localização e outras características dos melanomas invasivos.

	Extensivo	Lentigo Maligna	Nodular	Acral	P
Cabeça/pescoço	21 (17,5)	13 (44,8)	17 (30,9)	0	
Tronco anterior	19 (15,8)	2 (6,9)	5 (9,1)	0	
Dorso	34 (28,6)	6 (20,7)	12 (21,8)	0	
Membros superiores	29 (24,2)	4 (13,8)	11 (20,0)	2 (4,5)	Não se aplica
Membros inferiores	15 (12,5)	3 (10,3)	7 (12,7)	1 (2,3)	
Palmoplantar	1 (0,8)	0	3 (5,5)	41 (93,1)	
Genitália feminina	1 (0,8)	1 (3,4)	0	0	
Índice de Breslow – Espessura tumoral					
< 0,75	66 (54,5)	15 (53,6)	1 (1,8)	8 (18,2)	
0,75 – 1,5	21 (17,4)	3 (10,7)	7 (12,7)	6 (13,6)	<0,001
1,51 – 2,25	11 (9,1)	0	11 (20,0)	6 (13,6)	
2,26 – 3,0	7 (5,8)	1 (3,6)	5 (9,1)	5 (11,4)	
3,00 >	16 (13,2)	9 (32,1)	31 (56,4)	19 (43,2)	
Níveis de Clark					
I -II -III	86 (71,7)	18 (62,1)	11 (20,0)	15 (34,1)	<0,001
IV e V	34 (28,3)	10 (52,6)	44 (80,0)	28 (65,9)	
Presença de mitoses no componente invasivo	61 (53,5)	11 (57,9)	41 (87,2)	30 (78,9)	<0,001
Presença de ulceração	12 (13,6)	4 (22,2)	30 (68,2)	16 (50,0)	<0,001
Sobrevida em 5 anos	67 (79,8)	17 (65,4)	17 (50,0)	20 (60,6)	<0,001

DISCUSSÃO

Foram analisados os dados sobre todos os melanomas diagnosticados em 18 anos em um serviço terciário localizado na cidade de São Paulo que atende servidores públicos contratados pelo governo do Estado de São Paulo, em sua maioria professores e seus dependentes. Considerando que a incidência deste tipo de neoplasia tem aumentado globalmente, entender o comportamento na população é fundamental para adoção de medidas preventivas ¹³.

Diferentemente do encontrado na maioria das séries de casos, a incidência de melanoma na nesta amostra foi maior em mulheres do que em homens. Entretanto, foi visto maior média de espessura ao diagnóstico entre os homens, bem como tendência a maior gravidade, embora sem diferença estatística. Há autores que consideram o gênero como fator prognóstico independente para o melanoma ¹⁴. Mesmo após o ajuste para variáveis que pudessem causar vieses (como tipo histológico e idade ao diagnóstico), o prognóstico é pior no sexo masculino. Embora os motivos que expliquem a maior sobrevida no sexo feminino permaneçam incertos, postula-se que o estresse oxidativo e o estrógeno sejam fatores protetores ¹⁵⁻¹⁶. Entender este comportamento é importante para a saúde pública, pois medidas de prevenção podem ser focadas para populações de risco.

Saber a epidemiologia dos subtipos de melanoma é de fundamental importância, pois não só apresentam diferenças clínicas, como na histopatologia, comportamento e bases genéticas. Nesta casuística, assim como na literatura, o melanoma extensivo superficial foi o subtipo mais comum em ambos os gêneros ⁶. Devido à evolução inicialmente radial do melanoma extensivo superficial e ao diagnóstico cada vez mais precoce, esse foi o tipo de melanoma com maiores proporções de tumores com Breslow menor que 0,75 cm.

Entre os melanomas invasivos, o subtipo nodular foi o segundo mais comum e, como esperado, esteve associado a maiores espessuras, mais frequente presença de mitoses no componente invasivo e ulcerações. Consequentemente apresentam a pior sobrevida em 5 anos. Este tipo de melanoma é caracterizado pelo crescimento vertical intenso, de cerca de 0,5 mm por mês e seu diagnóstico precoce é um desafio, pois os critérios dermatoscópicos para uma lesão suspeita não apresentam a mesma sensibilidade que os do tipo extensivo superficial. Além disso, estima-se que estratégias de rastreamento tenham um impacto pequeno em diagnosticar o melanoma nodular em fase inicial, uma vez que a maioria deles se desenvolve rapidamente de novo e são detectados principalmente pelos próprios pacientes ¹⁷.

O melanoma lentiginoso acral é o subtipo mais encontrado nas extremidades, notadamente nas regiões palmoplantar de indivíduos negros e orientais ¹⁸. Estima-se que represente menos que 5% do total de melanomas ¹⁹. Neste estudo foi de 11,3%. Sendo o Brasil um país com população miscigenada, é esperado que a parcela de melanoma lentiginoso acral fosse maior. Além disso, em conformidade com os dados de estudos multicêntricos, esteve associado ao diagnóstico tardio com Breslow >3 mm, presença de mitoses no componente invasivo e ulceração em 43,2 %, 78,9% e 50% dos casos, respectivamente. Um exame físico minucioso das regiões palmoplantar e a educação dos pacientes podem contribuir para a diminuição desses indicadores ²⁰.

Com o advento das técnicas moleculares e genéticas, percebeu-se que os subtipos de melanoma também divergem nas mutações oncogênicas. Isso leva a implicações terapêuticas com o desenvolvimento da terapias-alvo e imunoterapias. Os principais fatores genéticos envolvidos na pele danificada pela exposição crônica ao sol são mutações

nos genes BRAF, neurofibrina 1 (NF1) e NRAS. Em contrapartida, no melanoma lentiginoso acral, cuja radiação ultravioleta exerce pouca influência na patogênese, apresenta maior frequência de mutações nos receptores de tirosina quinase (KIT) e menor percentagem de mutações no BRAF²¹.

Com desenho semelhante a este estudo e no mesmo hospital, foram analisados os casos de melanomas diagnosticados entre 1963 e 1997²². Durante esse período, foram identificados 222 casos novos de melanoma, com uma incidência média de 9,25 casos ao ano. Em contrapartida, de 1997 a 2016, houve uma incidência média anual de 19,94 casos. Estes dados são compatíveis com estudos epidemiológicos que apontam aumento na incidência do melanoma maligno nas últimas décadas. A dermatoscopia, que passou a ser utilizada a partir da década de 90 e amplamente empregada a partir dos anos 2000, impactou positivamente para o diagnóstico precoce do melanoma²³. Essa tendência é vista na amostra (Figura 3), cuja espessura dos tumores ao diagnóstico reduziu nos últimos anos, com menor percentagem de Breslow maior que 3 mm e aumento das percentagens de melanoma *in situ* com Breslow intermediário. Além disso, os maiores Breslow foram vistos nos melanomas nodulares e nos lentiginosos acrais, onde a dermatoscopia apresenta maiores limitações²³.

CONCLUSÃO

O melanoma, embora seja uma neoplasia com baixa incidência, apresenta a maior mortalidade dentre os tumores cutâneos. Entender o comportamento das doenças é fundamental para o planejamento de políticas públicas para seu controle. São apresentados os dados epidemiológicos, clínicos e histopatológicos dos melanomas diagnosticados entre 1998 e 2016 em serviço de referência em Dermatologia.

Este estudo de 18 anos favorece as seguintes observações:

- Aumento de 123% na incidência dos casos em relação ao período compreendido entre 1963 e 1997;
- Embora haja um aumento na incidência de melanoma, a tendência é que ele seja diagnosticado mais precocemente. Isto é particularmente verdadeiro para o subtipo extensivo superficial, onde a dermatoscopia apresenta maior acurácia;
- Maior incidência de melanoma em pacientes com idade acima de 60 anos;
- O melanoma extensivo superficial foi o subtipo histológico mais comum;
- Há uma predominância da incidência de melanoma no sexo feminino, mas homens apresentam pior prognóstico;
- A incidência de melanoma lentiginoso acral no nosso estudo foi maior que em outras grandes séries e associada a maiores espessuras e, portanto pior sobrevida;
- O tratamento precoce dos melanomas com menor espessura (Breslow < 0,75mm) foi relacionado à melhor sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de pele, melanoma [Internet]. 2020 [citado 2022 Ago 25]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele-melanoma>>.
2. Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977;105:420-427. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:147-56.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2013*. Atlanta: American Cancer Society; 2013.

4. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioanides D. Epidemiological trends in skin câncer. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(2):1-6.
5. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE. Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):328-34.
6. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo*. 2014;28(6):1005-11.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28-44.
8. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(7):1968-74.
9. Bartlett EK, Karakousis GC. Current staging and prognostic factors in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(2):215-27.
10. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):159-65.
11. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittecourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol*. 2018; 93: 19- 26.
12. Clark Jr WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-27.
13. Crocetti E, Fancelli L, Manneschi G, Caldarella A, Pimpinelli N, Chiarugi A, et al. Melanoma survival: sex does matter, but we do not know how. *Eur J Cancer Prevention*. 2016;25(5):404-9.
14. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(Suppl 6):1-7.
15. El Sharouni MA, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ, Louwman MW, Kukutsch NA. Sex matters: men with melanoma have a worse prognosis than women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):2062-67.
16. Corneli P, Zalaudek I, Rizzi GM, Di Meo N. Improving the early diagnosis of early nodular melanoma: can we do better? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(10):1007-12.
17. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, Mun JH. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):805-12.
18. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and risk factor of melanoma. *Surg Clin N Am*. 2020;100(1):1-12.
19. Durbec F, Martin L, Derancourt C, Grange F. Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):727-39.
20. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mc Cubrey J, et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy. *Int J Oncol*. 2018;52(4):1071-80.
21. Criado PR, Vascellos C, Sittart JA, Valente NY, Moura BP, Barbosa GL, Ichihara C. 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.
22. Dominguez MV, Kieselová K. História da Dermatoscopia. *Rev SPDV*. 2016;74(2):117-22.
23. Naser N. Melanoma cutâneo: estudo epidemiológico de 30 anos em cidade do sul do Brasil, de 1980-2009. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):932-41.