

MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HOSPITAL DR. HERNÁN HENRIQUEZ ARAVENA, REGIÓN DE LA ARAUCANÍA, REVISIÓN DE 10 AÑOS.

Cutaneous malignant melanoma in the Hospital Dr. Hernan Henriquez Aravena, Araucanía Region, reviewing 10 years.

Claudia Nicklas,¹ Daniela Aedo,¹ Gustavo Concha,¹ Iván Redel,² Gastón Briceño³

(1) Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

(2) Hospital de Curacautín, Araucanía, Chile.

(3) Departamento de Especialidades Médicas, Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Correspondencia:

No registrada

Aprobado:

Marzo de 2007

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

Rev Estud Med Sur 3(1): 125-132

DOI:

RESUMEN

Introducción: El Melanoma Maligno (MM), es un problema mayor de salud pública. En Chile, ha aumentado su incidencia en un 105,0% y su mortalidad en un 14,0% entre 1992-1998. Objetivo: Describir las características clínico-patológicas del MM y sus asociaciones con el pronóstico. Pacientes Y Método: Revisión retrospectiva de 92 fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de MM. Análisis estadístico de parámetros clínico-patológicos v/s pronóstico. Resultados: El MM se presentó por igual entre hombres y mujeres (1.08:1), la edad mediana fue 64años y 15,2% eran Mapuches. Un 49,4 % presentó mal pronóstico. La etapa TNM más frecuente fue la etapa III(30,5%), seguido por la etapa IV (26,8%). Los factores asociados al pronóstico fueron: profundidad de la lesión, ulceración, edad avanzada, género masculino, etnia Mapuche, tipo histológico y metástasis regionales y a distancia. Conclusión: En nuestro estudio predominaron los estadíos más avanzados del MM al diagnóstico afectando a la mitad de nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, Factores pronósticos, Cáncer cutáneo.

ABSTRACT

Background: Malignant Melanoma has become a major health problem. In Chile, there has been an increase of 105,0% of MM incidence rates in 1998 with 1992, as an increase of 14,0% of MM mortality. Aim: To describe the clinic-pathological characteristics of MM in the Araucania region and its association with the MM prognosis. Patients and Methods: Clinical charts of 92 cases of MM were retrospectively reviewed: clinic-pathological features and prognosis were analyzed by STATA 9.0 Results: The male to female ratio was 1.08:1. The median age was 64 years and 15,2% were Mapuches. 49,4% had a bad prognosis. The TNM stage more frequent was stage III (30,5%), followed by stage IV (26.8%). The prognostic factors were: the tumor thickness, ulceration, age, male gender, racial status, histopathologic features and presence of metastases. Conclusions: In our study predominated the most advanced stages of MM at the diagnosis, fulfilling the criterion of bad prognosis half of our patients.

KEYWORDS: Melanoma, Prognostic Factors, Skin cancer.

INTRODUCCIÓN

El Melanoma Maligno (MM), es un problema mayor de salud pública reconocido en muchos países. La incidencia de MM ha sufrido un incremento a una velocidad mayor que cualquier otra neoplasia en el mundo a lo largo de los últimos años¹. Se calcula un aumento anual de un 3%-7% de las tasas de incidencia de MM en países con población caucásica². En Australia, uno de los países con las tasas más altas de cáncer de piel en el mundo, se ha calculado que el riesgo de desarrollar un MM en varones a lo largo de la vida es 1 en 25 y en mujeres es 1 en 34⁴. En Chile, se ha observado un incremento de la incidencia de MM en un 105% desde 1992 a 1998, con lo cual se calcula un riesgo relativo de presentar MM de 2,05 veces mayor en 1998 que en 1992, con una incidencia estimada de 3.66 por 100.000 habitantes en la Región Metropolitana⁵ y un aumento de un 14% de la mortalidad por MM entre los años 1988 y 1998⁶. Los principales factores asociados al pronóstico del MM son el espesor de la lesión, la ulceración y la presencia de metástasis ganglionar y a distancia. Entre otros factores que han sido asociados se incluyen la ubicación anatómica de la lesión especialmente a nivel de cabeza y cuello, edad mayor a 60 años, género masculino, raza caucásica y el subtipo histológico Nodular Infiltrante⁷. Actualmente existe evidencia de que la exposición y daño causado por la luz solar, especialmente durante la niñez, tienen un rol predominante en la etiología del MM con más del 80% de los casos atribuidos a esta causa, la cual es potencialmente prevenible (Prevención primaria). El diagnóstico precoz de tumores de menor

espesor (Prevención secundaria), posiblemente tendría un mayor impacto inmediato en la mortalidad por melanoma y que podría llevar a un aparente incremento en su incidencia⁸.

De modo de reconocer las características clínico-patológicas del Melanoma Maligno en la Región de la Araucanía y sus posibles asociaciones con el pronóstico de esta patología, nosotros estudiamos una serie de casos ocurridos entre los años 1995 y 2004 en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo basado en la revisión de 92 fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno Cutáneo, atendidos en el Hospital Dr. Hernán Henríquez de Temuco, centro de referencia del Servicio de Salud Araucanía Sur. La selección de la muestra se realizó a partir de informes histopatológicos de biopsias analizadas en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Hernán Henríquez, cuyos pacientes fueron atendidos o derivados con posterioridad al diagnóstico histológico a dicho Hospital, abarcando la totalidad del Universo disponible entre los años 1995 y 2004. Se confeccionó una base de datos, sin identificar al paciente, en la que se registró: epidemiología, etnia (considerando Mapuche a pacientes con uno o más apellidos de origen mapuche), tiempo de evolución al diagnóstico, ubicación y características macroscópicas de las lesiones, variedad histológica, nivel de Clark y Breslow, clasificación TNM de acuerdo con The American Joint Committee on Cancer (AJCC 2002), evolución y pronóstico.

El pronóstico del MM se definió en este estudio utilizando los siguientes criterios:

a) BUEN PRONÓSTICO: Pacientes con lesiones incipientes, con índice de Breslow < 4 mm, o > 4mm sin presencia de metástasis a distancia

b) MAL PRONÓSTICO: Pacientes derivados al Policlínico del Dolor o con presencia de metástasis a distancia con una supervivencia estimada de 15 a 9 meses (Clasificación TNM etapa IV) [7,10]. Los datos fueron analizados con el programa estadístico STATA 9.0. Para comparar variables paramétricas, se utilizó Student t-test. Chi square y Fisher exact test fue utilizado para comparar variables discretas. Se consideró estadísticamente significativo valores de $p < 0.05$.

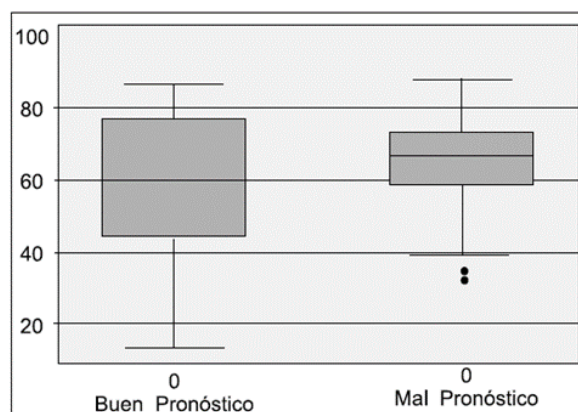
RESULTADO

El Melanoma Maligno se presentó por igual entre hombres y mujeres (1.08:1), la edad de presentación se encuentra entre los 13 y 88 años de edad (mediana: 64 años) con un 75% de los casos por encima de los 50 años, sólo existieron 2 casos en niños (13 y 16 años) desarrollados en relación a nevus congénito gigante. Un 15.2% (14/92) eran Mapuches y un 36% de los pacientes provenían de zonas rurales. La etnia Mapuche presentó una tendencia hacia un mal pronóstico ($p:0,05$), cumpliendo con los criterios de mal pronóstico 10 de los 14 pacientes Mapuches. Además se asoció la etnia Mapuche con la ruralidad ($p:0,019$) pero no así con una mayor demora en la primera consulta. El mal pronóstico se asoció significativamente con una mayor edad de los pacientes respecto a los de buen pronóstico presentando una mediana de 64 años y 54 años respectivamente como se observa en la Figura 1. Los pacientes con edad mayor o igual a 60 años se asociaron a un mal pronóstico significativamente ($p:0,03$)

Los casos nuevos por año atendidos en nuestro hospital se mantuvieron estables durante este periodo de 10 años en aproximadamente 8.5 casos nuevos/año, haciendo la salvedad que estos no representan la totalidad de los casos diagnosticados en la unidad de Anatomía Patológica correspondiendo a los derivados y atendidos en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Comparando el periodo de 1995-1999 y 2000-2004 hubo 46 casos respectivamente, predominando el género femenino en el primer periodo con un 54% (25/46) y el género masculino en el segundo periodo con un 63% (29/46). La edad sufrió un incremento en los pacientes mayores de 50 años y un descenso en los

menores de 50 años significativa ($p:0.02$). (Tabla.1)

Figura 1. Diferencia estadísticamente significativa entre edad de los pacientes según pronóstico del MM ($p:0.006$)



CUADRO CLINICO

El tiempo de evolución de las lesiones cutáneas previo al momento de la primera consulta fluctuó entre el mes y 300 meses con una mediana de 12 meses, la tardanza en la consulta no se asoció significativamente con un mal pronóstico ($p: 0,46$). El género masculino presentó un menor tiempo de evolución que el género femenino $p:0,001$ (mediana de 17 y 29 meses respectivamente). Las lesiones se presentaban predominantemente en las extremidades inferiores (EEII) en un 53,9% de los casos (48/89), seguido por la cabeza y cuello 19,1%(17/89), miembro superior (EESS) 13,48% (12/89) y tronco 13,48% (12/89). En las EEII predominó las lesiones a nivel plantar con un 31,0 % seguido por pierna 29,0%, ortijos 22,0% y talón 18,0%. Se observó un cambio en la distribución entre 1995-1999 en que predominaban las lesiones en pierna y muslo con un 46,0% (11/24) y 2000-2004 con mayor frecuencia de lesiones plantares 44% (11/25) significativo $p:0.01$. Se observó una mayor frecuencia de lesiones de tronco en el hombre (el doble de las mujeres,) sin diferencias en las otras ubicaciones según género. No existió asociación entre una ubicación en especial y un mal pronóstico ($p:0.54$). En cuanto a las características macroscópicas siguiendo el ABC del Melanoma [11], la Asimetría en las lesiones se presentó en un 31,5% de los casos, Borde irregular en el 52,1%, Variabilidad en el Color en el 76%, Diámetro mayor a 6 mm en el 96,7% y Evolutividad 68,9%. El diámetro se presentó entre los 5 a 180 mm (mediana de 20 mm), presentando las lesiones

Tabla1. Características Diagnósticas y Demográficas de pacientes con MM diagnosticado entre los años 1995 y 2004.

Característica	N°pacientes(%) 1995-1999	N°pacientes(%) 2000-2004	p	Característica	N°pacientes(%) 1995-1999	N°pacientes(%) 2000-2004	p
Edad <35 ^a	9 (20%)	1 (2%)	0.02	TipoHistol.			0.44
35-50 ^a	8 (18%)	5 (11%)		NI	19 (45%)	19 (42%)	
50-65 ^a	11 (24%)	13 (29%)		AL	10 (24%)	16 (36%)	
>65 ^a	17 (38%)	26 (58%)		ES	13 (31%)	10 (22%)	
Mediana	55 años	66 años	0.04				
Ubicación				Breslow. mm			0.48
Cabeza	6 (14%)	11 (24%)	0.34	<1,00	6 (17%)	4 (12%)	
Tronco	7 (16%)	5 (11%)		1,01-2,00	3 (8%)	7 (21%)	
EESS	8 (18%)	4 (9%)		2,01-4,00	8 (22%)	5 (15%)	
EElI	23 (52%)	25 (56%)		>4,00	19 (53%)	18 (52%)	

ulceración en el 41,5% y sangramiento en el 32,9%. La presencia de ulceración se asoció significativamente con un mal pronóstico (p:0,000) asimismo se asoció aún nivel más avanzado en el TNM (p:0,002), mayor profundidad de Clark y Breslow (p:0,005), al igual que con la presencia de metástasis ganglionar y a distancia (p:0,001).

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

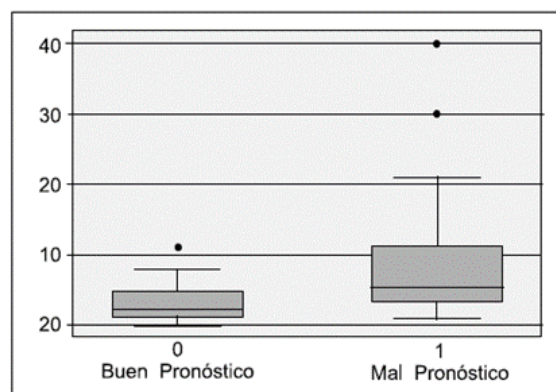
La muestra histológica se obtuvo en un 48,3% de los casos a través de una biopsia excisional, en un 13,2% con biopsia excisional más vaciamiento ganglionar y en un 38,4% se efectuó cirugía ampliada con vaciamiento ganglionar, que en la mayoría de los casos involucró la amputación de la extremidad a distintos niveles, la decisión del tipo de cirugía se basó principalmente en la extensión de la lesión y en su ubicación.

En cuanto a la histología del MM diagnosticado, predominó el subtipo Nodular Infiltrante (NI) 43,7%, seguido por Acral Lentiginoso (AL) 29,9% y Extensión Superficial (ES) 26,4%, no se presentó ningún caso del cuarto subtipo Lentigo Maligno Melanoma. El subtipo NI predominó en todos los grupos etarios y el subtipo AL se presentó principalmente en los grupos de mayor edad.

Según la relación entre variedad histológica y género, el subtipo AL predominó en hombres (61,5%) a diferencia de la variedad ES que fue más frecuente en mujeres (69,6%) ambas asociaciones estadísticamente significativas. El subtipo Nodular Infiltrante predominó en varones (63,7%) significativamente (p:0,023). Según la ubicación el subtipo AL predominó a nivel plantar

p:0,015, sin diferencias por ubicación en los otros subtipos. El subtipo NI se asoció a un mal pronóstico (p:0,003), mayor nivel de profundidad de Clark (p:0,003), y TNM más avanzado (p: 0,018) cursando en un 38,9% en etapa IV (AL 22,7% y ES 15%). En nuestro grupo el nivel 4 de Clark fue predominante con un 44,4%, seguido por el nivel 5 con un 25,9%, el índice de Breslow fluctuó entre los 0,3 y 40 mm (mediana: 4 mm) ambos asociados a mal pronóstico (p: 0,045 y p: 0,000 respectivamente) como se observa en la Figura 2.

Figura 2. Diferencia estadísticamente significativa entre el nivel de profundidad de Breslow según pronóstico del MM (p:0,000)



EVOLUCIÓN

En cuanto a la etapificación, un 43,2% de los pacientes (37/86) presentaron metástasis ganglionar regional, un 25,0% metástasis a distancia (21/84).

En cuanto a la etapificación, un 43,2% de los pacientes (37/86) presentaron metástasis ganglionar regional, un 25,0% metástasis a distancia (21/84). La ubicación más frecuente de metástasis a distancia fue a nivel hepático (32,0%) seguido según orden de frecuencia por la ubicación pulmonar, ósea, cerebral, renal y gastrointestinal. Durante el seguimiento de los pacientes, en un 42,2% (38/90) presentaron recidiva, de los cuales en un 58,9% ocurrieron a nivel local (piel y tejido subcutáneo), en un 26,3% a nivel de ganglios regionales y en un 31,5% a nivel visceral. La etapa más frecuente de la clasificación TNM fue la etapa III en un 30,5%, seguida sucesivamente por etapa IV (26,8%), etapa II (21,9%) y etapa I (20,7%), existiendo una asociación significativa entre etapa más avanzada y mal pronóstico ($p: 0.000$), haciendo la salvedad que un grupo de pacientes no completó el estudio de etapificación, debido a la gran extensión de la lesión primaria, edad avanzada, decisión familiar de no intervención y/o a derivación a policlínico de Dolor. Un 49,4 % de los pacientes cumplieron con el criterio de mal pronóstico (45/91), de los cuales un 28,5% corresponden a pacientes derivados al policlínico del dolor sin completar estudio de etapificación. El género masculino se asoció significativamente con un mal pronóstico ($p: 0.048$), y a una mayor avance en el nivel de Clark, Breslow y TNM. No hubo diferencia significativa en cuanto a nivel de Clark, Breslow, TNM y pronóstico entre los periodos de 1995-1999 y 2000-2004 manteniéndose en aproximadamente la mitad de los pacientes con mal pronóstico al diagnóstico.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio comprende una serie de casos recolectados durante 10 años, donde se analizaron variables clínico-patológicas de pacientes con MM en la Región de la Araucanía. El MM es una patología que ha experimentado un incremento sustancial durante las últimas décadas, tal como lo demuestran estudios realizados en Australia y USA [4]. En nuestro país se ha mantenido dicha tendencia [5,6]. Sin embargo, nuestra casuística presentó un número constante de pacientes con diagnóstico de MM a partir del año 1995 manteniéndose la proporción de estados avanzados al momento del diagnóstico. La edad del paciente, especialmente sobre los 60 años de edad, ha demostrado ser un factor pronóstico independiente posiblemente causado por la disminución de los mecanismos de defensa asociados con edad avanzada lo cual se también se evidenció en nuestro estudio^{11,12}.

Respecto a la distribución según género del MM, se ha visto un predominio femenino en el norte de Europa, en contraste, con un predominio de pacientes masculinos en muchos países de Asia y Sudamérica¹². Esto no se reflejó en nuestro estudio, donde la distribución fue similar en ambos grupos pero con un incremento del diagnóstico en pacientes de género masculino en los últimos años. Además se ha observado una tendencia en los pacientes masculinos a presentar MM más agresivos y diseminados al momento del diagnóstico ($p: 0.048$) similar a lo descrito por otros estudios [7,12,14]. El género masculino es un factor de mal pronóstico importante en el MM, la razón de esta diferencia es pobremente conocida, en un estudio de 3324 pacientes el género masculino se asoció estadísticamente a una edad mayor a 60 años, mayor espesor del MM, ulceración, ubicación axial del tumor y peor pronóstico. [17] Permanece sin dilucidarse si una mayor tardanza en la primera consulta tiene alguna relación con esta diferencia o si todavía hay que determinar alguna explicación biológica [7], sin embargo en nuestro estudio los pacientes masculinos refieren un menor tiempo de evolución de las lesiones antes de la primera consulta. Del total de pacientes estudiados, un 15% presentan etnia Mapuche. En este grupo de pacientes existe una tendencia hacia mal pronóstico al compararlos con el resto de la población ($p:0.05$). No existe claridad ni estudios respecto a las causas, debiéndose probablemente a factores genéticos y mayor exposición solar no protegida.

La población caucásica presenta un patrón de distribución mayor en el tronco, a diferencia de los japoneses donde las lesiones predominan en la planta de los pies.

Según nuestro estudio, la distribución anatómica más frecuente del MM corresponde a las extremidades inferiores (53,9%) a nivel plantar, siendo similar en ambos géneros, sin embargo los melanomas que se presentan en el tronco son más frecuentes en los hombres lo cual concuerda con otros estudio¹²⁻¹⁵. Las diferencias en la ubicación del MM según género se han asociado con diferencias en las zonas de exposición solar, según los patrones de vestuario.¹⁵

En nuestro estudio, el análisis de los 92 pacientes mostró que las características independientes más importantes dentro de las variables pronósticas del melanoma corresponden a la ulceración y profundidad de la lesión.

Otros factores estadísticamente significativos fueron edad avanzada, género masculino, tipo histológico y metástasis regionales y a distancia. La ulceración es una característica reconocible fácilmente y aceptada ampliamente como de mal pronóstico¹¹. Se presentó en un 41,5% de los pacientes, con una asociación estadísticamente significativa con el nivel de profundidad, etapificación y diseminación ganglionar y a distancia, similar a otros estudios¹².

El MM es clasificado en cuatro subtipos según las características clínico-patológicas, y corresponden a los siguientes: melanoma de extensión superficial (MES), Melanoma lentigo maligno (MLM), melanoma acral lentiginoso (MAL) y melanoma nodular infiltrante (MNI). Cada subtipo presenta sitios por los cuales muestra predilección, es así como el MAL se presenta preferentemente en la planta de los pies y por lo tanto corresponde al principal subtipo que afecta a Japón, 15 esta ubicación también se predominó en nuestros casos de AL. Por otro lado en Alemania y el resto de Europa el principal subtipo que afecta a la población caucásica corresponde al subtipo MES (67,7%), seguido por MNI (15,9%), MLM (9,7%) y MAL (6,7%) (16). En nuestro estudio el subtipo MNI fue el más frecuente (43,7%), seguido por MAL (29,9%) MES (26,4%). El MNI es reconocido como un subtipo más agresivo, asociado a una mayor edad y peor pronóstico, además de asociarse a mayor profundidad de la lesión similar a lo observado en nuestros casos (16). El sistema ABC para el reconocimiento precoz del melanoma no se aplica bien a este tipo histológico, debido a que el breve periodo de crecimiento limita la oportunidad de una detección cuando los pacientes se someten a controles periódicos para vigilar la evolución de sus lesiones. Existe evidencia acumulada que indica que posterior a la adición de la letra "E" de "evolución" al sistema ABC del melanoma mejoró la detección precoz de la patología, pese a lo cual persiste la dificultad en el diagnóstico en etapas tempranas²⁰. El nivel 4 y 5 de Clark (dermis reticular e hipodermis) se presentó en un 70,3% de nuestros pacientes asociados a un mal pronóstico lo que se correlaciona con lo descrito por Clark y col. con una supervivencia estimada para estos niveles de 71,0% y 39,0% respectivamente¹³.

En otros países como Alemania existen políticas de prevención secundaria estandarizadas que permiten el diagnóstico en etapas precoces de MM, esto se ve reflejado en la etapificación, la incidencia de MM localizados (etapa I y II) es de un 87,2%, seguido por

etapa III (10,1%) y etapa IV (2,7%)¹⁶. En cambio en nuestro estudio existieron más casos en etapa avanzada con un 26,8% en etapa IV y localizados solo en un 41,7% (etapa I 20,7% etapa II 21%), haciendo la salvedad de que nuestro Hospital es centro de derivación de la Región de La Araucanía atendiendo casos de mayor complejidad, principal limitación de este estudio, lo cual podría explicar en parte la falta de incremento en los casos nuevos por año y el estadio más avanzado en este estudio lo cual se correlaciona con reportes de tasas estables de MM avanzados en Australia y Alemania con un incremento en estos países principalmente de los casos de espesor menor a 1 mm con un pronóstico favorable disminuyendo la mortalidad global por MM.^{4,16}

El MM continúa siendo un gran reto a pesar del aumento de los niveles de concienciación, educación y políticas de salud pública. En todo el mundo las tasas de incidencia de MM han aumentado más rápidamente que los de cualquier otra neoplasia en los últimos 30 años (19). El análisis de las características de los pacientes que presentan tumores avanzados revela grupos específicos de la población que no parecen beneficiarse de las intervenciones en curso y que deben ser el centro de las estrategias de prevención. Diversos estudios demuestran que estos grupos pueden incluir pacientes de edad > 70 años, especialmente hombres, en los cuales se presentan los melanomas nodulares de peor pronóstico. Esta conclusión está de acuerdo con los últimos informes de EE.UU., Alemania y Australia.^{4,11,16} Existen escasos programas formales de screening debido principalmente a la baja proporción de mortalidad por MM dentro de la mortalidad global por cáncer y debido a que no existen ensayos controlados y randomizados que demuestren el beneficio real de estos programas de screening. La mayoría de los programas de prevención han combinado los mensajes de protección solar con los de detección temprana con posibilidad de tratamiento y curación, y hay cierta evidencia epidemiológica de que estas intervenciones pueden lograr cambios asociados a la disminución de la mortalidad (18). Como conclusión final podemos decir que aún no se ha demostrado ninguna terapia quirúrgica o sistémica que pueda aumentar las tasas de supervivencia del MM en etapas avanzadas, por lo tanto el diagnóstico precoz y resección de lesiones in-situ o de menor espesor podría tener un mayor impacto a corto plazo en la reducción en la mortalidad por MM mientras que la prevención primaria podría influir en resultados a largo plazo (8).

Por lo que campañas que tengan por objetivo tanto el educar a la población sobre los peligros de la alta exposición solar, como también, la detección precoz del cáncer cutáneo podrían ser útiles para realizar un cambio en el pronóstico del Melanoma Maligno

Cutáneo reforzando grupos específicos en la población principalmente de mayor edad y de género masculino.-

REFERENCIAS

1. Burton RC, Coates MS, Hersey P, et al. (1993) An analysis of a melanoma epidemic. *Int J Cancer* 1993; 55:765-70.
2. Diepgen TL y Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146:1-6.
De Gruijl FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer* 1999; 35: 2003-9.
3. Burton RC. Malignant Melanoma in the year 2000. *CA Cancer J Clinic* 2000; 50:209-13.
4. Zemelman V, Roa J, Díaz C, et al. Incidencia del cáncer cutáneo en la Región Metropolitana. *Rev. Hospital Clínico Univ. de Chile* 2001; 12:96-103.
5. Zemelman V, Garmendia ML Kirschbaum A. Malignant Melanoma mortality rates in Chile (1988-98). *Inter J Dermatol* 2002; 41:99-103.
6. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
7. Giblin A, J Thomas Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2007;60:32-40
8. Oliveria, S.A., Christos, P.J., Halpern, A.Cet al. Patient knowledge, awareness, and delay in seeking medical attention for malignant melanoma. *Journal of Clinical Epidemiology* 1999; 52: 1111-1116.
9. Cancer Research UK 2005 Malignant Melanoma. Cancer Research UK, London
10. Eric Jonasch, MD Melanoma: What the primary care physician needs to know. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2003; 10:51-59
11. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant Melanoma in Turkey: A Single Institution's Experience on 475 Cases. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2006 36(12):794-799.
12. Clark WH, From L, Bernardino EA, et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969, 29: 705-726.
13. Scoggins C., Ross M, Reintgen D, et al. Gender-Related Differences in Outcome for Melanoma Patients *Ann Surg*. 2006 May; 243(5): 693-700.
14. Ishihara K, Saida T, Yamamoto A. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan. *J Clin Oncol* (2001) 6:109-116.
15. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics 1976-2003. *Cancer* 2006; 107: 1331-9