

Melanoma: experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS, de 1973 a 1990

ALCEU MIGLIAVACCA¹, JOSÉ RICARDO GUIMARÃES², ELAINE HOFMANN³

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Cirurgia Geral

Resumo

O melanoma é uma neoplasia cuja incidência está aumentando a uma razão de 4% ao ano. A cirurgia constitui a base do seu tratamento e sua eficácia está associada à profundidade primária e à precocidade da sua instituição. Foram revisados os prontuários de 159 pacientes tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o diagnóstico de melanoma no período de 1973 a 1990. Foram coletados dados levando em consideração: a localização, aspecto macroscópico, presença ou não de ulceração, profundidade da neoplasia primária, prevalência de metástases linfáticas e sistêmicas. Os pacientes foram estadiados segundo os critérios da American Joint Committee on Cancer (AJCC). Na população estudada não houve diferença entre sexos. A raça mais prevalente foi a branca, e a idade média foi de 47,6 anos ($\pm 17,5$). Foi identificada uma prevalência elevada de fatores que pioram o prognóstico: 51,4% dos pacientes foram classificados em estágio III ou IV, 32,2% apresentavam Clark V, em 68,5% a profundidade da neoplasia primária era maior que 1,5 mm e em 46,5% o aspecto macroscópico era nodular. O local de drenagem linfática foi considerado incerto em 30,8% dos pacientes. Dos pacientes submetidos a linfadenectomia, em 72,6% foi considerada terapêutica e em 27,4%, eletiva. Conclui-se pela prevalência elevada de pacientes com estadiamento avançado e de fatores relacionados a pior prognóstico na população estudada. Isto sugere que devem ser promovidos meios que permitam o diagnóstico precoce da neoplasia, seja através do acesso facilitado ao atendimento médico, seja por conscientização de médicos e pacientes da importância do tema.

Unitermos: neoplasia maligna; câncer; tumores de pele

Introdução

O melanoma é uma neoplasia cuja incidência está aumentando a uma razão de 4% ao ano [1]. Estima-se que, em 10 anos, uma a cada 90 pessoas desenvolverá a doença nos Estados Unidos [1]. A eficácia do seu tratamento está associada ao diagnóstico precoce [2], quando a cirurgia pode ser curativa em 95% dos casos [1]. O melhor tratamento dos estágios iniciais, na ausência de metástases, é foco de controvérsia. Os principais pontos em discussão dizem respeito a margens de ressecção da lesão primária e às indicações de linfadenectomia na ausência de metástases regionais detectáveis - estágios I e II da American Joint Committee on Cancer (AJCC) [1-9]. Os estágios mais avançados da doença relacionam-se a um prognóstico pobre, onde

a quimio e imunoterapia, embora eficazes, têm um poder limitado [3].

O presente estudo visa caracterizar a população de pacientes tratada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) durante o período de 1973 a 1990, identificando fatores prognósticos, estadiamento e tipo de tratamento cirúrgico adotados, visando a uma sistematização de condutas no futuro.

Material e Métodos

Foram analisados os registros históricos dos pacientes portadores de melanoma tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1973 a 1990. Os prontuários foram localizados de três formas: com o Código Internacional de Doenças - CID de melanoma;

¹Professor Assistente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Médico contratado do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ³Doutoranda da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Endereço do autor para correspondência: Rua Professor Juvenal Müller, 152 - Porto Alegre - RS - 90410

revisão dos laudos de exames anatomopatológicos do período e revisão das escalas cirúrgicas. Foi identificado um total de 159 pacientes.

Foram coletados dados referentes à neoplasia primária considerados de importância prognóstica, tais como localização e aspecto macroscópico, presença ou não de ulceração, nível de profundidade ao exame anatomopatológico. O aspecto macroscópico foi dividido em: 1. sardas (lentigo) de pessoas idosas expostas ao sol, com crescimento lento e predominantemente superficial e cuja microscopia demonstra a proliferação de melanócitos atípicos distribuídos tanto individualmente como em ninhos; 2. plano, caracterizado por uma lesão hipercrômica de coloração variada, com superfície levemente elevada e cuja microscopia revela melanócitos atípicos com formação de ninhos e aparência pagetóide; 3. nodular, caracterizado por uma lesão hipercrômica com áreas nodulares; 4. acral, localizado em regiões subungueais, planta dos pés, palma das mãos e junções mucocutâneas, de crescimento intra-epitelial mas com a epiderme envolvida apresentando marcada hiperplasia [10]. A presença de ulceração foi caracterizada pela evidência ao exame físico ou anatomopatológico de ruptura da superfície epidérmica. Os níveis de profundidade da neoplasia primária ao exame anatomopatológico foram avaliados segundo as classificações de Clark e Breslow [11, 12]. Os níveis de Clark são: I - crescimento intra-epitelial *in situ*, II - atingindo derme papilar, III - preenchendo a derme papilar e parando na interfase entre as dermes papilar e reticular, IV - atingindo a derme reticular e V - quando invade o tecido celular subcutâneo. Os níveis de Breslow são: tumores de menos de 0,76 mm, de 0,76 a 1,5 mm, de 1,5 a 4 mm e mais espessos que 4 mm.

As cadeias linfáticas responsáveis pela drenagem da região da neoplasia primária foram classificadas em inguinal, axilar e cervical. Nos casos de neoplasias localizadas em linha média ou outras localizações de drenagem dúbia, foram consideradas como de local de drenagem linfática incerto.

Os achados ao exame físico das cadeias linfáticas regionais foram classificados em: ausência de linfonodos palpáveis, linfonodos palpáveis sem características neoplásicas e linfonodos palpáveis com características neoplásicas. Foram consideradas características neoplásicas de consistência pétreas, linfonodos fusionados, com aumento significativo de volume ou aderidos aos planos adjacentes.

Foram coletadas informações referentes à presença de metástases no momento do primeiro atendimento no HCPA, confirmadas por estudo radiológico ou tomográfico, cirurgia ou exame anatomopatológico.

Os tipos de cirurgia realizados sobre a neoplasia primária, linfonodos regionais e metástases foram analisados, assim como a presença de morbidade e mortalidade pós-operatória. Foram considerados óbitos cirúr-

gicos aqueles ocorridos durante a mesma internação em que foi realizada a cirurgia ou após a alta em decorrência do ato cirúrgico. As cirurgias sobre os linfonodos foram classificadas segundo a sua finalidade como: 1. terapêuticas, nos casos de suspeita de metástases linfáticas regionais ao exame físico ou metástases regionais linfáticas comprovadas por exame anatomopatológico prévio; 2. profilática, nos casos de exame anatomopatológico prévio negativo ou exame físico da área de drenagem linfática regional sem alterações.

Os pacientes foram estadiados a partir dos dados anteriormente descritos segundo critério da American Joint Committee on Cancer (AJCC) [8, 9]:

Neoplasia primária:

TX: desconhecido, não acessível;

T0: hiperplasia melanocítica atípica, Clark I;

T1: Clark II, < 0,75 mm;

T2: Clark III, 0,76-1,50 mm;

T3: Clark IV, 1,51-4,0 mm;

T4: Clark V, > 4,0 mm ou satélites até 2 cm do

tumor primário.

Linfonodos regionais:

NX: desconhecido, não acessível;

N0: negativos;

N1: uma cadeia positiva, nódulos móveis, < 5 cm ou linfonodos negativos e < 5 metástases "em trânsito";

N2: mais de uma cadeia positiva, linfonodos > 5 cm ou fixos, > 5 metástases "em trânsito" ou metástases "em trânsito" e qualquer LN positivo.

Metástase a distância:

MX: desconhecidas ou não acessíveis;

M0: nenhuma;

M1: pele ou subcutâneo próximo ao nódulo primário;

M2: visceral ou outros tecidos.

Estadiamento:

Estádio IA T1, N0, M0;

Estádio IB T2, N0, M0;

Estádio IIA T3, N0, M0;

Estádio IIB T4, N0, M0;

Estádio III qualquer T, N1, M0;

Estádio IV qualquer T, N2, M0 ou qualquer T e N, M 1-2 [13]

Foram classificadas como metástases "em trânsito" as metástases cutâneas ou subcutâneas localizadas entre o nódulo primário e as cadeias linfáticas regionais [10].

Os dados foram codificados e armazenados em banco de dados utilizando software d-Base III Plus e anali-

sados estatisticamente com software Epi-Info. Foram elaboradas tabelas de frequência e associações.

Resultados

Durante o período de 1973 a 1990 foram tratados, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 159 pacientes com o diagnóstico de melanoma. A idade média foi de 47,6 anos ($\pm 17,5$). A idade mínima foi de dois anos e a mais elevada somou 86 anos (Gráfico 1). Foram tratados 79 mulheres e 80 homens, não havendo diferença estatisticamente significativa na distribuição dos sexos.

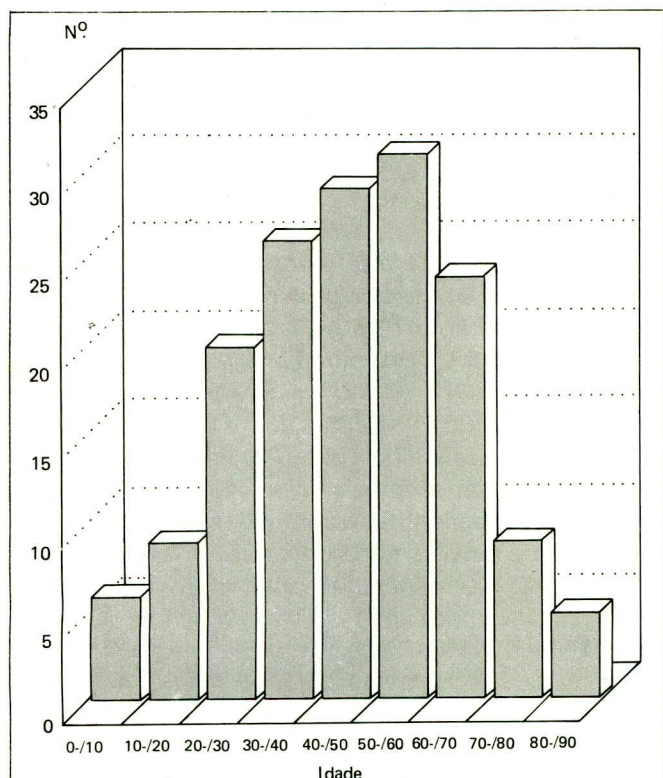


Gráfico 1. Prevalência de melanoma segundo a idade.

Os dados referentes ao aspecto macroscópico da lesão primária estão demonstrados na Tabela 1. Cinquenta e sete pacientes (35,8%) apresentavam ulceração da lesão primária no momento do primeiro contato com o médico; 66 (41,5%) não apresentavam lesões ulceradas e nos demais 36 (22,65%) não foram encontradas informações no prontuário ou não tinham lesões primárias identificadas. Nota-se a presença de ulceração e aspecto nodular, fatores indicativos de mau prognóstico, em um percentual significativo de pacientes.

A localização da lesão primária está demonstrada na Tabela 2. Foi encontrada uma incidência maior no tórax, membros e cabeça. Dos 13 pacientes classificados como ignorado, 12 (7,5%) apresentaram-se com neoplasia metastática sem ser localizada a lesão primária.

Tabela 1. Aspecto macroscópico da lesão primária.

	N	%
Nodular	74	46,5
Plano	44	27,7
Lentigo maligna	5	3,1
Ignorado	36	22,6
Total	159	

Tabela 2. Localização da lesão primária.

	N	%
Tórax	40	25,2
Membro inferior	39	24,5
Cabeça	25	15,7
Membro superior	22	13,8
Abdômen	4	2,5
Região glútea	4	2,5
Região cervical	3	1,9
Orofaringe	3	1,9
Genitália	1	0,6
Região perianal	1	0,6
Ignorado	13	8,2
Total	159	

O exame físico das cadeias linfáticas regionais está demonstrado na Tabela 3. Chama-se a atenção para o local de drenagem linfática, que foi considerada incerta em 30,8% do total de pacientes e em 33,3% (49/147) daqueles que tiveram sua lesão primária localizada. A identificação de metástases regionais ao exame físico das cadeias linfáticas está demonstrada na Tabela 4. Em 86 pacientes (54,1%) os achados do exame não indicavam a presença de metástases regionais. Outros 66 já apresentavam neoplasia metastática regional ao exame físico no primeiro contato com este hospital.

Tabela 3. Locais de drenagem linfática da lesão primária.

	N	%
Inguinal	45	28,3
Axilar	27	17,0
Cervical	26	16,4
Ignorado	12	7,5
Incerto	49	30,8
Total	159	100,0

Tabela 4. Identificação de metástases regionais ao exame físico.

	N	%
Ausência de LN palpáveis	62	39,0
LN palpáveis sem características metastáticas	24	15,1
LN palpáveis com características metastáticas	66	41,5
Ignorado	7	4,4
Total	159	100,0

As cirurgias realizadas sobre a lesão primária constam na Tabela 5. Os 12 pacientes (7,5%) nos quais não foi localizada lesão primária são os que formam o grupo dos "não operados". Dos 159 pacientes, 72 foram submetidos a duas cirurgias sobre a lesão primária, 15 a três cirurgias e três a quatro cirurgias. À medida que os pacientes necessitam de novas cirurgias, a necessidade de utilização de técnicas de rotação de retalho e enxertia aumenta. Dos 23 pacientes que foram submetidos a biópsia da lesão primária, três (13,0) foram reoperados posteriormente (linfadenectomia inguinal superficial, linfadenectomia inguinal profunda, amputação abdominoperineal).

As cirurgias realizadas sobre as cadeias linfáticas regionais constam na Tabela 6. Nota-se que 47,2% dos 159 pacientes não foram submetidos a nenhum tratamento cirúrgico sobre os linfonodos regionais. Dezoito pacientes foram operados mais de uma vez. Dos pacientes submetidos a biópsia na primeira cirurgia, 11 (52,4%) foram reoperados (seis casos de linfadenectomia axilar, três de linfadenectomia inguinal superficial, um de linfadenectomia cervical radical, um de linfadenectomia cervical modificada).

Tabela 5. Cirurgias sobre a lesão primária.

	Primeira cirurgia		Segunda cirurgia		Terceira cirurgia		Quarta cirurgia	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Excisão e sutura	109	68,6	52	72,2	6	40,0	1	33,3
Biópsia	23	14,5	-	-	-	-	-	-
Excisão e rotação de retalho	8	5,0	9	12,5	3	20,0	-	-
Excisão e enxerto	6	3,8	11	15,3	5	33,3	2	66,7
Amputação	1	0,6	-	-	-	-	-	-
Amputação abdominoperineal	-	-	-	-	1	6,7	-	-
Não operado	12	7,5	-	-	-	-	-	-
Total	159		72		15		3	

Tabela 6. Tipos de cirurgias sobre as cadeias linfáticas regionais.

	Primeira cirurgia		Segunda cirurgia	
	N	%	N	%
Linfadenectomia axilar	30	18,9	9	50,0
Linfadenectomia inguinal superf.	19	11,9	5	27,8
Biópsia	21	13,2	0	-
Linfadenectomia cervical radical	6	3,8	2	11,1
Linfadenectomia inguinal profunda	5	3,1	1	5,6
Linfadenectomia cervical modificada	3	1,9	1	5,6
Nenhuma	75	47,2	-	-
Total	159		18	

A cirurgia sobre os linfonodos teve propósito terapêutico em 61 casos e profilático em 23, constituindo respectivamente 72,6 e 27,4% dos pacientes que foram submetidos à cirurgia das cadeias linfáticas regionais.

A morbidade das cirurgias sobre as cadeias linfáticas regionais consta na Tabela 7. Dos pacientes submetidos à linfadenectomia inguinal, 42,9% não apresentaram complicações. Os submetidos às linfadenectomias axilar e cervical não apresentaram complicações em 77,8 e 72,7%, respectivamente. Houve uma diferença significativa para um $p < 0,01$ pelo teste do Chi-quadrado entre a incidência de complicações da linfadenectomia inguinal e das demais.

A Tabela 8 demonstra a avaliação da lesão primária segundo a classificação de Clark e a Tabela 9 apresenta a classificação de Breslow. Essas duas tabelas de-

Tabela 7. Morbidade da cirurgia linfática segundo o tipo de procedimento realizado.

	Linfadenectomia inguinal		Linfadenectomia axilar		Linfadenectomia cervical	
	N	%	N	%	N	%
Infecção de ferida	10	35,7	2	5,6	1	9,1
Necrose de retalho	4	14,2	1	2,8	1	9,1
Seroma	3	10,7	2	5,6	0	-
Deiscência	2	7,1	2	5,6	0	-
Fístula linfática	2	7,1	0	-	1	9,1
Hematoma	1	3,6	1	2,8	1	9,1
Linfedema	1	3,6	1	2,8	0	-
Ausente	12	42,9	28	77,8	8	72,7
Total	28	-	36	-	11	-

monstram uma concentração da população nos estágios mais avançados da neoplasia.

O estadiamento segundo a AJCC [9] está demonstrado na Tabela 10.

Tabela 8. Estudo anatomopatológico da lesão primária. Classificação de Clark.

Níveis de Clark	N	%
I	2	1,3
II	9	5,7
III	31	19,5
IV	38	23,9
V	38	74,2
Ignorado	41	25,8
Total	159	

Tabela 9. Estudo anatomopatológico da lesão primária. Classificação de Breslow.

Espessura da lesão primária (mm)	N	%
0-0,75	18	11,3
0,75-1,5	10	6,3
1,5-4	32	20,1
> 4	29	18,2
Ignorado	70	44,0
Total	159	100,0

Tabela 10. Estadiamento segundo a American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Estadia- mento	T		N		M	
	N	%	N	%	N	%
0	2	1,3	89	56,0	123	77,4
1	9	5,7	50	31,4	2	1,3
2	31	19,5	15	9,4	28	17,6
3	38	23,9	-	-	-	-
4	38	23,9	-	-	-	-
X	41	25,8	5	3,1	6	3,8
Total	159		159		159	

Estadiamento	N	%
IA	1	0,7
IB	26	17,6
IIA	22	14,9
IIB	23	15,5
III	34	23,0
IV	42	28,4
Total	159	100,0

Discussão

Um dos pontos importantes no manejo do melanoma é a definição prognóstica. São atribuídos valores prognósticos a vários fatores, sendo a sua identificação importante na orientação do tipo de terapêutica adotada principalmente nos estágios iniciais da doença. São eles: profundidade da lesão primária [3, 4, 14], aspecto macroscópico da lesão primária [10], número de linfonodos regionais metastáticos [3], localização da lesão

primária [3], estadiamento clínico dos linfonodos regionais [3], sexo [3], extensão e profundidade da ressecção da lesão primária [1, 2], diagnóstico precoce [2], tempo livre de doença após cirurgia [15], atividade mitótica [10], sinais de regressão [10, 16]. A maior parte deles está associada à precocidade do diagnóstico e tratamento adotados. Day e colaboradores discutem a diferença de sobrevida, em cinco anos, de pacientes tratados em diversos centros e em épocas diferentes. Considerando que os princípios terapêuticos não tiveram alteração substancial nas últimas décadas, atribui a diferença de sobrevida observada no período de 1917 a 1945, no Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases, de 40% para a observada no período de 1972 a 1975, no New York University Medical Center e Massachusetts General Hospital, de 76% a um diagnóstico e tratamento mais precoces [2]. Na Escócia e Austrália já foram realizadas campanhas públicas de sucesso visando o diagnóstico e tratamento precoces de lesões pigmentadas de pele, quando a terapêutica cirúrgica é mais eficaz [1].

Na população estudada no HCPA não foi possível coletar dados referentes à sobrevida devido a um acompanhamento irregular dos pacientes. Alguns fatores prognósticos, entretanto, foram identificados. Quanto ao estadiamento identificou-se 51,4% dos pacientes pertencendo aos estádios III ou IV e 18,3% ao estágio I. Dos pacientes cujo estudo anatomopatológico classificou a lesão primária segundo os critérios de Clark, 32,2% pertencem à classe V e 1,7 à I. Em dezoito pacientes (20,2%) dos 89 em que foi medida a espessura da lesão primária esta foi menor que 0,75 mm, enquanto em 61 pacientes (68,5%) ela foi superior a 1,5 mm. No que se refere ao aspecto macroscópico, 74 pacientes (46,5%) apresentavam característica nodular, fato associado a uma profundidade maior da lesão e conseqüentemente a pior prognóstico [10]. Em 61 pacientes (38,4%) a lesão primária estava localizada nas extremidades, fator identificado como de pior prognóstico [3]. A prevalência destes fatores é alta se comparada com as publicações de serviços americanos [3, 4, 16], inferindo-se assim que a sobrevida dos nossos casos seja inferior. Considerando a afirmativa de Day e colaboradores [2], que associa o melhor prognóstico à precocidade do tratamento, pode-se sugerir que os nossos pacientes estejam chegando muito tardiamente ao serviço de saúde.

Entre os fatores prognósticos acima relacionados, um dos mais importantes é a classificação da lesão primária segundo os critérios de Clark e Breslow. Ambos são considerados fatores de risco independentes, estando a maior profundidade da lesão primária associada a maior número de metástases regionais e a distância, e a uma sobrevida inferior [3, 4, 10, 14]. Embora ambos analisem a profundidade de pele invadida, na verdade os seus critérios examinam parâmetros diversos. Na classificação de Clark, o que se está avaliando

é a capacidade das células tumorais invadir a derme, e na classificação de Breslow a quantidade de tumor invasor no corte [10]. Existe uma associação entre o valor prognóstico de ambos, e uma controvérsia quanto à maior capacidade preditiva de cada um [10], embora a maior parte dos autores relate o sistema de Breslow como o de maior acurácia [4, 10]. Nos nossos casos encontramos, dos 147 casos de lesão primária identificada, 70 casos (47,6%) que não foram classificados segundo Breslow e 41 (27,9%) não classificados segundo Clark.

Um dos pontos importantes na definição do tipo de tratamento cirúrgico do melanoma estágios I e II é o tratamento eletivo ou terapêutico das cadeias linfáticas regionais. Devem ser considerados nesse processo de decisão os seguintes fatores: 1. prevalência de pacientes com local de drenagem linfática determinado; 2. prevalência de metástases regionais e de metástases a distância; 3. morbidade e mortalidade das cirurgias de linfadenectomia; 4. impacto sobre a sobrevida na excisão de micrometástases não detectadas ao exame físico ou outros métodos diagnósticos [1, 3-8, 15, 16]. Veronesi e colaboradores, baseados em estudo prospectivo randomizado conduzido pelo WHO Collaborating Centers for the Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma, onde foram estudados 553 pacientes, concluem que a tábua de vida dos pacientes submetidos a linfadenectomia terapêutica é igual à dos submetidos a linfadenectomia eletiva, desde que seja possível manter um controle trimestral estrito do paciente [7]. Outros autores como Balch [4] e Morton [1] sugerem que a linfadenectomia eletiva deva ser feita nas lesões primárias com espessura acima de 0,76 mm [4] ou 1,5 mm [1]. Justificam esta postura com uma prevalência de 36% de metástases ocultas e uma melhor sobrevida destes pacientes relatada pelo grupo do Memorial Sloan-Kettering Hospital [1]. Morton vem utilizando desde 1977 a linfocintigrafia para a identificação do sítio de drenagem linfática para os casos de local de drenagem linfática ambígua [17-19] e, mais recentemente, o uso de corante no intra-operatório [1, 3], com resultados preliminares satisfatórios [29]. No HCPA, a conduta em relação ao tratamento dos linfonodos regionais tem sido heterogênea, com 72,6% dos pacientes submetidos a linfadenectomia terapêutica e 27,4% a linfadenectomia eletiva. Em 30,8% dos casos o local de drenagem linfática foi considerado incerto. A morbidade das linfadenectomias no HCPA foram diferenciadas segundo a sua localização. A linfadenectomia inguinal apresentou uma incidência significativamente maior de complicações se comparada às cervical e axilar.

Conclui-se que a população estudada se caracteriza por uma prevalência elevada de melanoma avançado que se relaciona a um prognóstico pior. Isto sugere que para a obtenção de melhores resultados no tratamento desta neoplasia em nosso meio, deve-se não

somente escolher a terapêutica adequada como promover meios de diagnóstico mais precoce através da conscientização de médicos e pacientes e da promoção de maior facilidade de acesso do paciente ao atendimento médico.

Summary

The more recent literature reports an incidence of melanoma growing up to 4% a year in the general population. Surgery remains the best hpo for cure and it's efficacy is associated with associated with neoplasm depth and timing of the procedure. The records of 159 consecutive patients submitted to surgical treatment at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 1973 to 1990 were reviewed. Data were collected regarding: localization, macroscopic aspects, presence of the primary lesion and the presence of lymphatic and sistemic metastasis. Patients were staged in accordance with the criteria recommended by the American Joint Committee on Cancer (AJCC). There was no sex prevalence but most of the patients were caucasians. Mean age was 47,6 (\pm 17,5) years. Factor that commonly are related to a bad prognosis were identified in a great number of patients: 51,4% of the neoplasms were classified as stage III or IV, 32,2% were Clark V, in 68,5% the neoplasm depth was greater than 1,5 mm 46,5% had nodular aspect. The lymphatic drainage site was not identified in 30,8% of the cases. Lymphadenectomy was considered therapeutic in 72,6% of the cases and elective in 27,4%. In this particular group of patients refered to Hospital de Clínicas de Porto Alegre a high prevalence of factors related to bad prognosis was observed. The earlier diagnosis must be the reached by the promotion of educational programs for medical and general public and by the facilitation on the medical access.

Key words: cancer; skin tumors; melanoma

Referências bibliográficas

- MORTON DL. Current management of malignant melanoma. *Ann Surg* 1990; 212(2): 123-4.
- DAY CL, MIHM MC, SOBER AJ, FITZPATRICK TB, MALT RA. Narrower margins for clinical stage I malignant melanoma. *N Engl J med* 1982; 306(8): 479-2.
- MORTON DL, WANER L, NIZZE JA, ELASHOFF RM, WONG JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1,134 patients from John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991; 214(4): 491-501.
- BALCH CM, MURAD TM, SOONG SJ, INGALLS AL, RICHARDS PC, MADDOX WA. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer* 1979; 3(43): 883-8.
- FINCK SJ, GIUGLIANO AC, MANN BD, MORTON DL. Results of ilioinguinal dissection for stage II melanoma. *Ann Surg* 1982; 196(2): 180-6.
- REITGEN DS, COX EB, McCARTY KS, VOLLMER RT, SEIGLER HF. Efficacy of elective lymph node dissection on patients with intermediate thickness primary melanoma. *Ann Surg* 1983; 198(3): 379-85.
- VERONESI U, ADAMUS J, BANDIERA DC et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982; 49(11): 2420-30.
- BEVILACQUA RG, COIT DG, ROGATKO A, YOUNES RN, BRENNAN MF. Axillary dissection in melanoma. Prognostic variables in node-positive patients. *Ann Surg* 1990; 212(2): 125-31.
- COIT DG, BRENNAN MF. Extend of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremities. *Arch Surg* 1989; 124: 162-6.
- Skin, tumors and tumorlike conditions. In: ROSAI J. *Ackerman's surgical pathology*. St. Louis: C.V. Mosby Company 1989: 88-172.
- BRESLOW A. Tumor thickness level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 132: 572-5.
- HOLMES EC, CLARK W, MORTON DL, EILBER FR, BOCHOW AJ. Regional lymph node metastasis and the level of invasion of the primary melanoma. *Cancer* 1976; 37: 199-201.
- BEAHR OH, MYERS MW eds. *Manual for staging cancer*, 2 ed. Philadelphia: JB Saunders, 1983.
- BRESLOW A. Thickness cross sectional area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1981; 193(3): 377-88.
- CROWLEY NJ, SEIGLER HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990; 212(2): 173-7.
- BALCH CM, SOONG SJ, MURAD TM, INGALLS AL, MADDOX WA. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg* 1981; 193(3): 377-88.
- ROBINSON DS, SAMPLE WF, FEE HJ et al. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum* 1977; 28: 147-8.
- HOLMES EC, MOSELEY HS, MORTON DL et al. A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg* 1977; 186: 481-90.
- MEYER CM, LECKLITNER ML, LOGIC JR, BALCH CE, BESSEY PQ, TAUXE WN. Technetium-99m sulfur-colloid cutaneous lymphoscintigraphy in the management of truncal melanoma. *Radiology* 1979; 131: 205-9.
- PATEL JK, DIDOLKAR MS, PICKREN JW, MOORE RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg* 1978; 135: 807-10.
- REES MV, ROBINSON DS, HOLMES EC, MORTON DL. Altered lymphatic drainage following lymphadenectomy. *Cancer* 1980; 45(2): 3045-9.
- WONG JH, CAGLE LA, MORTON DL. Surgical treatment of lymph nodes with metastatic melanoma from unknown primary site. *Arch Surg* 1987; 122: 1380-3.
- ROSES DF, PROVET JA, HARRIS MN, GUMPORT SL, DUBIN N. Prognosis of patients with pathologic stage II cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1983; 201(1): 103-7.
- BALCH CM, SOONG SJ, MURAD TM, INGALLS AL, MADDOX WA. A multifactorial analysis of melanoma: II prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surg* 1979; 86(2): 343-51.
- SWTHERLAND CM, MATHER FJ, KREMENTZ ET. Factors influencing the survival of patients with regional melanoma of the extremity treated by perfusion. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 111-8.
- MORTON DL, WEN DR, WONG JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-99.