

Melanoma em cabra leiteira

Melanoma in a Dairy Goat

Huber Rizzo¹, Carolina Akiko Sato Cabral de Araújo¹, Bruna Higinio de Souza Silva², Rhaysa Allayde Silva Oliveira², Thamirys Dias de Luna Paiva³, Rômulo Freitas Francelino Dias³, Pedro Paulo Feitosa de Albuquerque¹ & Valdemiro Amaro da Silva Júnior¹

ABSTRACT

Background: Skin neoplasms in goats, albeit less frequent than in equines and cattle, are no less important, given that the presence of melanoma is worrisome due to its local and metastatic aggressiveness, which leads to death, especially in northeastern Brazil, where ultraviolet (UV) radiation levels are high, being an important factor the development of this neoplasia, especially in light-skinned animals. This report describes the clinical and pathological aspects, beyond the attempted surgical treatment a case of Saanen goat melanoma raised in Feira Nova, Pernambuco, Brazil.

Case: A 4-year-old pregnant Saanen goat was treated at the AGA/UFRPE. The animal presented blackened fetid masses located on the lower lip and ventral region of the jaw that had grown for two months. In addition to the tumor, a physical examination revealed altered submandibular and left prescapular lymph nodes. Local anesthesia and sedation were applied and both neoplasms were excised. The goat was then medicated with anti-inflammatory and antibiotic drugs and discharged. However, 45 days later, the goat returned with multiple nodules similar in appearance to the previous one and in a severe clinical condition, characterized by pale mucous membranes, dehydration, enophthalmia, bilateral nasal serous secretion and enlargement of the lymph nodes mandibular, retro pharyngeal and right paratid, as well as slight respiratory snores in the ventral portion of lungs and productive cough. Due to the unfavorable prognosis, the animal was euthanized. Macroscopic findings revealed multiple nodular, infiltrative and blackened lesions on the tongue, lung, kidneys and liver, enlarged and blackened lymph nodes, and sagittal section of the cervical spine identified a dark spot on the seventh thoracic vertebra. In the histological evaluation of necrotic lesions present in the skin, lung, liver and kidneys was observed nodular infiltration of anaplastic cells was noted, with anisocytosis, anisocariosis, multiple nucleoli and intracytoplasmic granulation compatible with melanin and larger amelanotic cells compatible with cells high degree of malignancy. The bone marrow of the mandible and vertebrae, in turn, have melocytic and amelanocytic cell metastases.

Discussion: The animal's region of origin is characterized by high incident solar radiation, which, allied to skin depigmentation in this breed, favor the formation of neoplasms. Clinical signs are multifactorial, depending on the lesion, and may be nonspecific, as in this case. Ninety percent of cases occurring in the region of the mouth are malignant. The initial tumoral mass was located in the lower lip, which corresponds to the second region of highest incidence reported in the literature. Despite the aggressive and metastatic characteristics of melanomas, surgical excision and/or cryosurgery are the only forms of treatment, with a poor to reserved prognosis, depending on the occurrence of locoregional lymph node metastasis. Early detection can be achieved by aspiration biopsy cytology, which may suggest neoplastic cells, or by imaging exams that reveal possible metastases and adjacent structures compromised by tumors. Necropsy of the animal revealed local infiltration of the tumors and metastatic dissemination, which may be attributed to the depth of the lesion and extracellular propagation through blood vessel lumina. The histological findings revealed dissemination of neoplastic cells and intracytoplasmic melanin granulation, which are compatible with melanoma. Melanocyte metastasis to lymph nodes and vital organs leads to systemic involvement, so early identification and surgical removal of blackened and ulcerated masses is crucial.

Keywords: histopathology, melanocytic cells, metastasis, neoplasia, Saanen.

Descritores: histopatologia, células melanocíticas, metástase, neoplasia, Saanen.

DOI: 10.22456/1679-9216.97757

Received: 14 July 2019

Accepted: 12 November 2019

Published: 8 December 2019

¹Departamento de Medicina Veterinária, ²Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária & ³Programa de Residência em Área Profissional da Saúde em Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife, PE, Brazil. ⁴Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Areia, PB, Brazil. CORRESPONDENCE: H. Rizzo [hubervet@gmail.com]. Departamento de Medicina Veterinária - UFRPE. Rua Dom Manuel de Medeiros s/n. CEP 52171-900 Recife, PE, Brazil.

INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia proveniente da transformação maligna de melanócitos, que são células originadas de progenitores da crista neural e que migram para a epiderme, folículos capilares, trato uveal e cóclea durante o processo de desenvolvimento embrionário, que inicialmente se proliferam de forma horizontal afetando apenas camadas mais superficiais da epiderme, sem potencial metastático, podendo apresentar crescimento vertical, estendendo a lesão a derme, com potencial de disseminar-se para outras partes do corpo nos outros órgãos e tecidos [20].

Os nódulos podem ser únicos ou múltiplos de coloração enegrecida, superfície irregular, ulcerada, de firme aderência à musculatura subjacente devido infiltração profunda na derme e subcutâneo, geralmente associado a secreção enegrecida e fétida [15]. Seu crescimento é rápido e de alta malignidade levando a metástase geralmente por via hematogênica ou linfática através dos linfonodos regionais, glândulas salivares, globo ocular, fígado, intestino delgado, coração, cérebro, baço e pulmões [1,2], a partir de locais primários da pele da orelha, nariz, lábios, chifres, terceira pálpebra, banda coronária dos cascos, ânus, vulva e glândula mamária que são mais desprovidas de pelos, despigmentadas, expondo-as mais aos raios ultravioleta (UV) [13,15,17].

Devido a escasses de estudos nacionais caracterizando esse tipo de neoplasia em pequenos ruminantes, o presente relato tem como objetivo descrever os aspectos clínicos e patológicos de um caso de melanoma em cabra, atendido no Ambulatório e Grandes Animais da Universidade Federal Rural de Recife (AGA/UFRPE).

CASO

Uma cabra da raça Saanen, pesando 57 kg, quatro anos de idade, gestante de aproximadamente cinco meses, com a presença de massa enegrecida de crescimento progressivo há dois meses, do lado esquerdo do lábio inferior e na região médio ventral da mandíbula foi encaminhada ao Ambulatório de Grandes Animais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (AGA/UFRPE), Recife, PE. O animal era criado no município de Feira Nova (Longitude 07°57'03" Sul e Latitude 35°23'21" Oeste), Agreste Pernambucano, de forma semi-intensiva para produção de leite, em rebanho de cinquenta caprinos, com histórico de casos de linfadenite caseosa, micoplasmose e mastite.

Ao exame físico, a cabra encontrava-se em bom estado corpóreo, mucosas normocoradas, funções vitais dentro da normalidade, sendo observado à inspeção a presença de massa inserida no lado esquerdo do lábio inferior (3,0x4,0 cm) e outra medial a região ventral da mandíbula de forma circular com 5,0 cm de diâmetro. As formações eram de coloração preta, superfície irregular e odor fétido (Figura 1A). Havia aumento dos linfonodos submandibulares direito e esquerdo, assim como o linfonodo pré-escapular esquerdo.

Realizou-se a excisão cirúrgica da neoplasia labial e a da região mandibular, que estava profundamente inserida ao musculo gênio-hioideo próximo aos linfonodos retro faríngeos, seguida de dermorrafia com fio nylon 1.0 utilizando padrão Wolf. Para tal procedimento, o animal foi sedado com cloridrato de xilazina 2%¹ (0,1 mg/kg, IV), diazepam² 5 mg/mL (0,5 mg/kg, IV) e anestesia local com cloridrato de lidocaína a 1%³ sem vasoconstritor e submetido a terapia pós-cirúrgica, com o uso de Flunixin meglumine⁴ (1,1 mg/kg SID por três dias) e cloridrato de oxitetraciclina⁵ (15 mg/kg) com três aplicações a cada 48 horas, além do tratamento da ferida com soro fisiológico, iodo polvidona 1%⁶ e pomada antibacteriana e cicatrizante⁷. Uma semana após o procedimento cirúrgico a fêmea pariu um cabrito hígido.

Após quarenta e cinco dias do procedimento, a cabra retornou ao AGA/UFRPE, com histórico de emagrecimento progressivo, apatia, anorexia, e recidiva no crescimento da massa no lábio inferior (2,0x2,0 cm), além de área da região esquerda do pescoço (4,0x4,0 cm), próximo de onde foi realizada a excisão do melanoma, drenando secreção fétida de coloração castanha e linfonodo pré-escapular esquerdo aumentado (8,0cm) de tamanho com consistência macia e flutuante, de onde foi aspirado, após punção agulha 40x12 mm acoplada a seringa de 20 ml, 15 ml de líquido castanho escuro fétido. O animal apresentava mucosas rosa pálida, desidratação, enoftalmia, secreção serosa nasal bilateral e aumento de volume dos linfonodos mandibulares, retro faríngeos e parotídeo direito, além de discretos roncospiratórios na porção ventral dos lobos craniais nos pulmões direito e esquerdo, tosse produtiva, estratificações ruminais mal definidas, movimentos incompletos de baixa intensidade, urina concentrada com coloração âmbar escuro e com forte odor.

O hemograma revelou leucocitose (16.170x10⁶ µL) por neutrofilia, e a bioquímica sérica identificou aumento de ureia (85,9 mg/dL), proteínas totais (11,6

g/dL) e globulinas (9,23 g/dL). Devido seu estado de caquexia e prognóstico desfavorável pela suspeita de metástase do melanoma, o animal foi submetido à eutanásia e encaminhado ao setor de Patologia Animal do Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE para realização da necropsia.

No exame necroscópico, notou-se lesão ulcerada infiltrativa de superfície enegrecida na rima labial esquerda, e ao exame interno, linfonodos submandibulares aumentados e enegrecidos e assim como nódulos enegrecidos multifocais na região do arco da mandíbula esquerda (Figura 1B). Na base da língua constatou-se múltiplas lesões nodulares enegrecidas de diversos tamanhos, assim como nos pulmões, múltiplas lesões de coloração rosácea difusa e áreas multifocais circunscritas enegrecidas com a maior medindo 1,0 cm de diâmetro (Figura 1C). Na cavidade abdominal o fígado apresentava-se com lesões multifocais nodulares, elevadas e enegrecidas que ao corte estendiam-se ao parênquima hepático (Figura 1D-E), o abomaso inúmeras estruturas compatíveis com helmintos, sugestivo para *Haemonchus* sp., os rins lesões multifocais nodulares, elevadas e enegrecidas que ao corte estendiam-se ao parênquima renal (Figura 1F-G) e ao corte sagital da coluna cervical foi observada mancha escura na sétima vértebra torácica (Figura 1H).

Na avaliação histológica da lesão cutânea necrótica notou-se infiltrado nodular de células anaplásicas, com anisocitose, anisocariose, múltiplos nucléolos e granulação intracitoplasmática compatível com melanina e células amelanóticas em maior proporção (Figura 2). No parênquima hepático foram observadas metástases com as mesmas características descritas anteriormente. Além disso, detectou-se macroesteatose difusa, necrose de hepatócitos pericentrolobular (Zona 1) e espaço com infiltrado de células de melanoma (Figuras 2D a F).

Outras metástases também foram identificadas no pulmão, medula óssea (Figuras 2G a H) e rins. As células detectadas possuíam características morfológicas compatíveis com células de alto grau de malignidade. Contudo, poucos pigmentos de melanina foram detectados nas células metastáticas nestes órgãos. No baço não foi observado infiltrado de células do melanoma embora, este órgão estivesse bem reativo, com polpas brancas contendo grandes centros germinativos com linfoblastos. A medula óssea da mandíbula e vertebras, por sua vez, possuem metástases de células melocíticas e amelanóticas

DISCUSSÃO

O animal atendido no AGA/UFRPE, era proveniente de uma região com alta incidência de radiação UV e da raça Saanen, caracterizada pela pele com pouca pigmentação [18], esses fatores ambiental e racial tornaram mais propício o desenvolvimento da neoplasia através das mutações secundárias formadoras de lesões melanocíticas [4,9], apesar da mesma ter sido a única acometida dentre um rebanho de cinquenta caprinos mestiços e da raça Saanen.

A massa tumoral se apresentou, como relatada em outros casos, enegrecida, irregular e de odor fétido [1, 5], sendo o sítio primário a neoplasia no lábio inferior, região essa, citada como a segunda mais frequente no surgimento de melanoma, atrás da boca e a frente da pele [3,19]. Foram descritos 62 casos em caprinos criados na Arábia Saudita, aos quais observaram maior ocorrência na região perineal, havendo apenas dois quadros com acometimento dos lábios, assim como em outro levantamento descrito, em 29 casos em caprinos do mesmo País [1,17]. Nem sempre é identificado o sítio primário da lesão na pele em casos de metástases em órgãos, sugerindo, assim como raramente observado em humanos, que esse possa estar em células ectodérmicas diferenciadas do intestino [2] ou até mesmo da própria pele, mas que sofreram regressão espontânea do tumor [1].

Os sinais clínicos variam devido a evolução do quadro, quantidade e localização da massa tumoral [8,14], principalmente após sua excisão cirúrgica na presença de metástase, como observado no paciente do relato. O quadro de letargia, anorexia, perda de peso progressiva e alterações pulmonares, foi semelhante ao descrito em cabra que apresentou recidiva após 105 dias da excisão do melanoma na base do chifre [15] e em vaca com melanoma oral [4]. A gravidade da condição clínica do animal ficou evidente nas alterações leucocitárias e bioquímicas encontradas.

O diagnóstico precoce pode ser realizado por meio de punção aspirativa para citologias, que podem sugerir células neoplásicas, ou ainda por exames de imagem que proporcionam visibilidade a possíveis metástases e estruturas adjacentes comprometidas pelos tumores [6, 10]. Já foi realizado na medicina veterinária o uso da radiografia para a investigação de metástase em ossos da falange distal e crânio de caprinos, situação que poderia ser realizada para identificar a metástase em sétima vertebra cervical

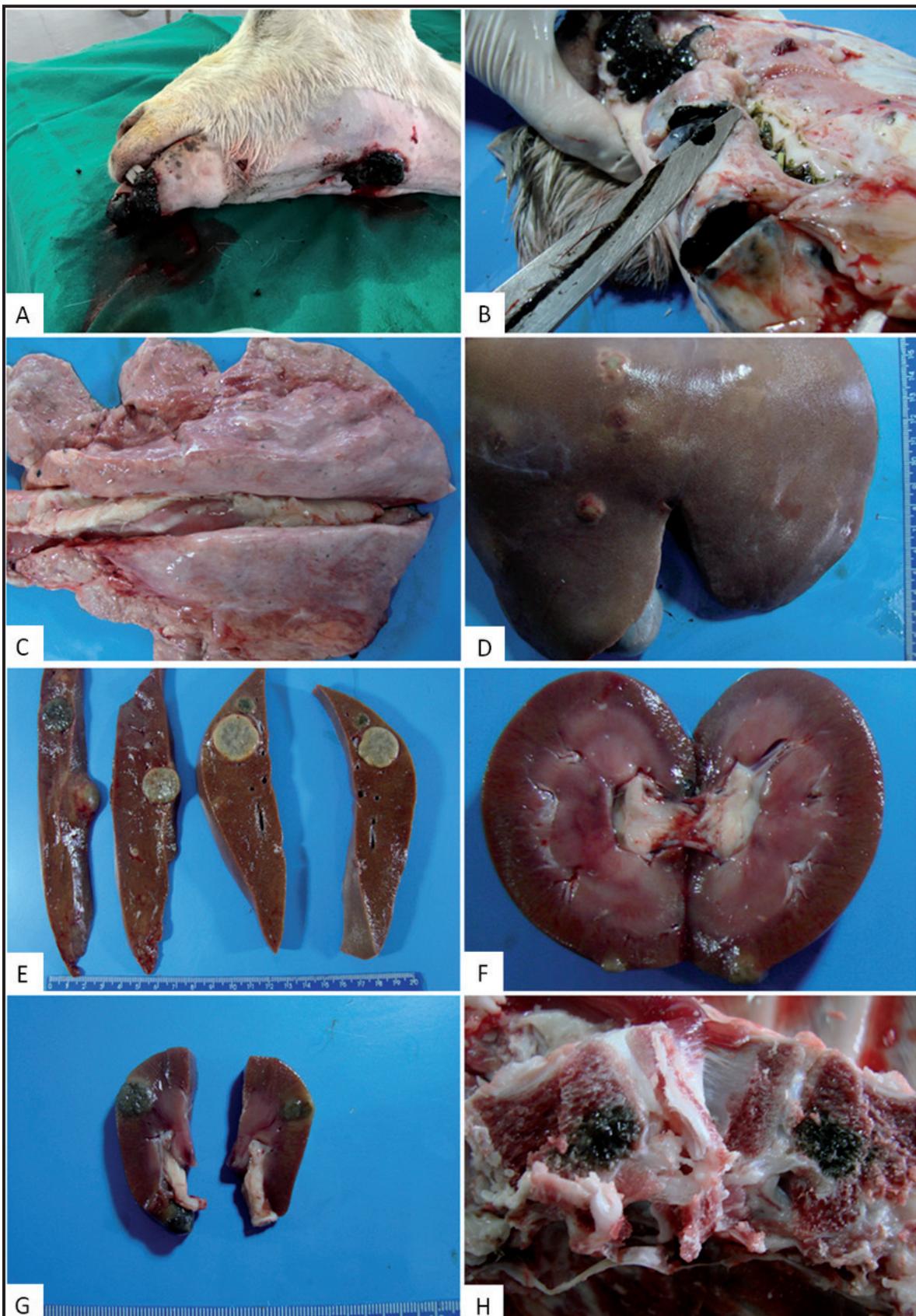


Figura 1. Lesões macroscópicas de melanoma disseminado em caprino da raça Saanen proveniente de Pernambuco. A- Formações nodulares irregulares e de coloração enegrecida em lábio e região submandibular. B- Nódulos de coloração enegrecida com distribuição multifocal no subcutâneo da região do arco da mandíbula esquerda e que ao corte fluía líquido enegrecido; C- Pulmão com nódulos enegrecidos multifocais, cujo maior media 1 cm de diâmetro. D & E- Fígado com nódulos multifocais e com coloração cinza escuro a enegrecido em superfície e no parênquima. F & G- Rins com nódulos multifocais enegrecidos em regiões cortical e medular. H- Corte sagital da sétima vértebra torácica evidenciando-se infiltração enegrecida no corpo da mandíbula.

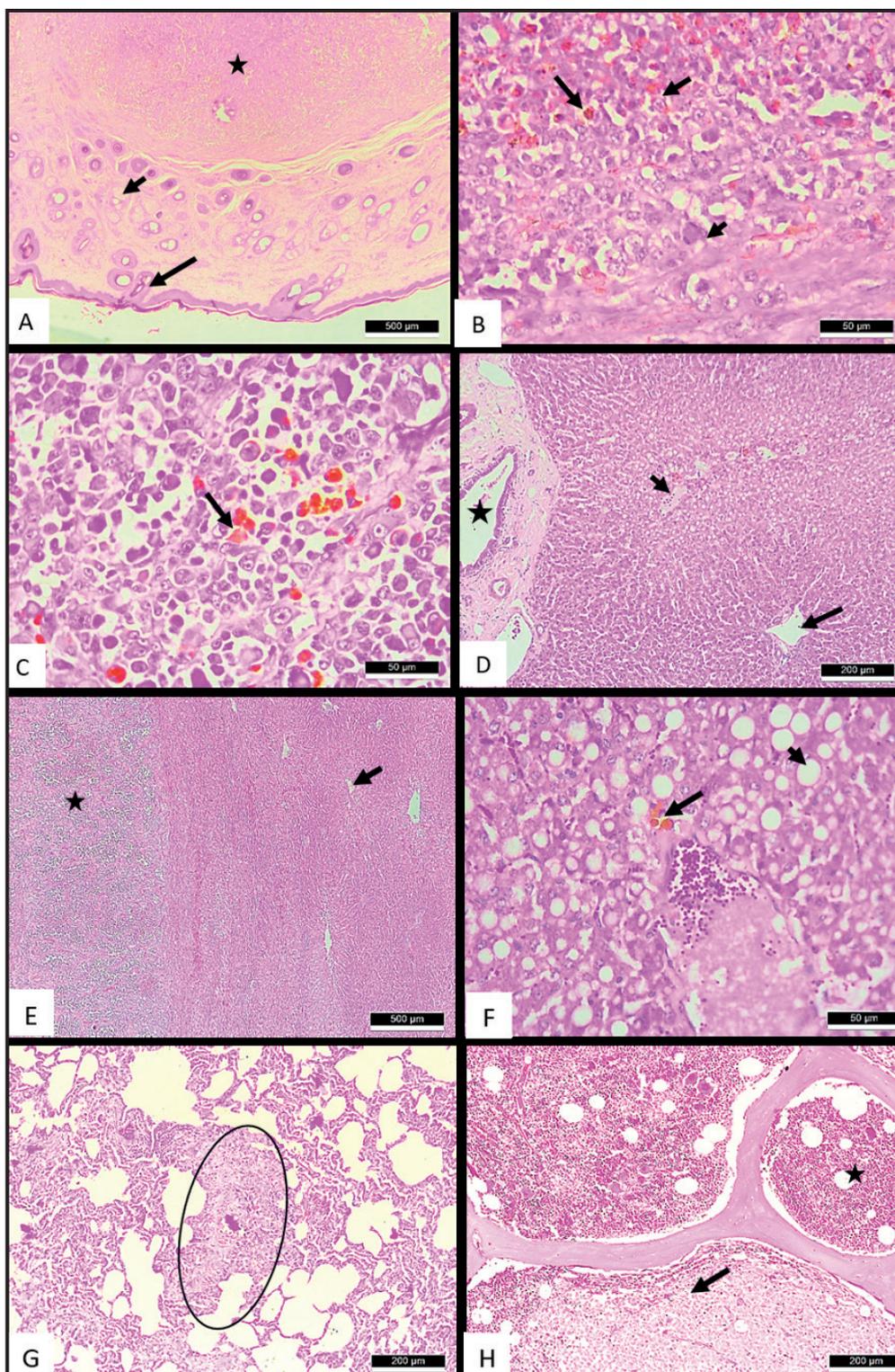


Figura 2. Histopatologia de melanoma disseminado em caprino da raça Saanen proveniente de Pernambuco. A- Fragmento de pele pilosa de região facial adjacente a lesão cutânea necrótica de coloração escura. Notar a epiderme bem estruturada com folículos pilosos (seta longa) e glândulas sebáceas (seta curta) inseridos na derme reticular. Abaixo da derme reticular observar infiltrado de células com características anaplásicas (estrela). B- Em detalhe observar células com anisocitose, anisocariose, múltiplos nucléolos, figuras de mitose (seta curta) e granulação intracitoplasmática compatível com melanina (seta) em células diferenciadas. C- Em detalhe observar células com anisocitose, anisocariose, múltiplos nucléolos e granulação intracitoplasmática compatível com melanina (seta) em células diferenciadas. D- Fragmento de tecido hepático adjacente a ducto biliar (estrela). Notar área de hepatócitos adjacentes a espaço porta (seta longa) e a veia centro lobular (seta curta). E- Fragmento de tecido hepático onde podemos evidenciar veia centro lobular (seta). Notar infiltrado de células metastáticas (estrela) exercendo compressão sobre o parênquima hepático adjacente. F- Em detalhe observar hepatócitos com macroesteatose (seta curta) e outros com presença de pigmentos intracelulares de coloração semelhantes às células metastáticas descritas na pele e lábio. G- Fragmento de pulmão contendo área delimitada com infiltrado de células de características anaplásicas. H- Fragmento de medula óssea onde podemos evidenciar tecido hemocitopoiético com características normais (estrela). Notar infiltrado de células metastáticas (seta) exercendo compressão sobre o tecido medular.

da paciente do relato [8,15]. A biópsia do linfonodo próximo a região acometida, linfonodo sentinela, e a cadeia linfática, também fornece informações para um protocolo terapêutico melhor estabelecido, apesar da pouca utilização na medicina veterinária [11].

Apesar da agressividade e potencial metastático dos melanomas, a excisão cirúrgica e/ou a criocirurgia são as únicas formas de tratamento, apresentando prognóstico de ruim a reservado, a depender da ocorrência de metástase no linfonodo locorregional [15,17]. Mesmo com a excisão, com margem de segurança, das duas neoplasias da cabra do relato, a mesma apresentou metástase de forma tardia, além da recidiva da massa no lábio. Tal potencial é elevado quando se trata de neoplasias na região da boca, onde 90% dos casos são malignos [16], com maior facilidade de disseminação devido a presença de vários pares de linfonodos na cabeça.

Dois caprinos foram submetidos a excisão de melanoma na falange distal, com sucesso em um dos casos sem recidiva após um ano, enquanto o outro animal desenvolveu a mesma neoplasia em região distal após sessenta dias [8]. Em outro acompanhamento clínico, excisaram melanomas primários em 42 caprinos e realizaram acompanhamento pós-operatório de sete a 22 dias, onde trinta deles tiveram alta devido apresentarem-se com a região cicatrizada e sem aumento de linfonodos superficiais, quatro submetidos a retirada também do linfonodo regional e oito foram eutanasiados durante a cirurgia devido metástase ou morreram em até doze dias após o procedimento [17]. Mesmo com a alta taxa de sucesso obtido por Ramadan *et al.* [17], o acompanhamento dos casos deve ser realizado por um período maior, uma vez que outros relatos apresentaram recidivas mais tardias com manifestação de sinais clínicos sistêmicos e crescimento de massa enegrecida de odor fétido [8,15].

Na necropsia foi possível observar infiltração local dos tumores e disseminação metastática a qual pode ser associada a profundidade da lesão [5] e propagada através do lúmen do vaso sanguíneo e de forma extracelular [21]. Os achados macroscópicos compactuaram com o acometido em um cão com melanoma oral, onde linfonodos, mandíbula, e pulmão apresentaram coloração enegrecida e múltiplos nódulos [12]. Em relato de melanoma oral em bovino, também foram descritos múltiplos nódulos negros em fígado e pulmão [4].

A histologia da pele adjacente ao tumor foi compatível com o encontrado em um caso explanado em dois bubalinos albinos, que também apresentaram disseminação de células neoplásicas e presença de granulação intracitoplasmática condizente a melanina [7]. O mesmo também foi constatado em cabras apresentando a neoplasia [8], características as quais são achados compatíveis com melanoma [13].

Os aspectos microscópicos do caso descrito foram conclusivos de melanoma. As metástases de melanócitos para linfonodos e órgãos vitais levam ao comprometimento sistêmico do animal, sendo importante a identificação e retirada cirúrgica precoce de massas enegrecidas e ulceradas.

MANUFACTURERS

¹Syntec. Tecnologia Farmacêutica Aplicada a Med Vet. Santana de Parnaíba, SP, Brazil.

²Teuto. Indústria Farmacêutica. Anápolis, GO, Brazil.

³Laboratório Bravet Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

⁴UCBVET. Saúde Animal. Jaboticabal, SP, Brazil.

⁵Zoetis Saúde Animal. Campinas, SP, Brazil.

⁶Vic pharma by Schulke. Tecnologia e Qualidade. Taquaritinga, SP, Brazil.

⁷Vetnil. Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda. Louveira, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Ahmed I.H., Mohammed M.S., Al-Sobayil F.A. & Mehana E.E. 2007. Melanoma and malignant melanoma in sheep and goats. *Suez Canal Veterinary Medicine Journal*. 12(2): 217-222.
- 2 Aydogan A., Haligur M. & Ozmen O. 2013. Hepatic malignant melanoma in a goat, primary or metastatic? *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 68(2): 124-127.
- 3 Bergman P.J. 2007. Canine oral melanoma. *Clinical Techniques in Small Practice*. 22(2): 55-60.
- 4 Brito M.F., França T.N., Jabour F.F., Seixas J.N., Andrade G.B., Oliveira L.I. & Peixoto P.V. 2009. Metastasizing oral melanoma in a cow. *Ciência Rural*. 39(4): 1236-1240.
- 5 Carvalho F.K.L., Dantas A.F.M., Riet-Correa F., Andrade R.L.F.S., Nóbrega Neto P.I., Miranda Neto E.G., Simões S.V.D. & Azevedo S.S. 2014. Estudo retrospectivo das neoplasias em ruminantes e equídeos no semiárido do Nordeste Brasileiro. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 34(3): 211-216.

- 6 Cruz R., Steyn P., Collins D., Powers B. & Urigh J. 2001. Radiography, ^{99m}Tc-HDP, and ¹¹¹In labeled vitamin B12 SPECT of canine osteosarcoma: a comparative study. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 47(4): 229-235.
- 7 Damé M.C.F., Marcolongo-Pereira C., Fiss L., Adrién M.L. & Schild A.L. 2015. Malignant melanoma in albino water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Semina: Ciências Agrárias*. 36(5): 3239-3244.
- 8 Fazili M.R., Darzi M.M., Buchoo B.A., Bhattacharyya H.K. & Bhat A.H. 2013. Melanoma of foot in two local goats of Kashmir - a case report. *The Journal Veterinarski Arhiv*. 83(1): 105-113.
- 9 Goldshmidt M.H. & Hendrick M.J. 2002. Tumors in Domestic Animals. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors of the Skin and Soft Tissues*. 4th edn. Ames: Iowa State Press, pp.45-117.
- 10 Leroy B.E., Knight M.C., Eggleston R., Torres-Velez F. & Harmon B.G. 2005. Tail - base mass from a "horse of a different color". *Veterinary Clinical Pathology*. 34(1): 69-71.
- 11 Lens M.B., Dawes M., Goodacre T. & Newton-Bishop J.A. 2002. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Surgery*. 137(4): 458-461.
- 12 Lindoso J.V., Rufino A.K.B., Luz P.M.S., Silva T.S., Souza Júnior F.L., Sousa F.B. & Sales K.K.S. 2017. Melanoma metastático em cão: relato de caso. *Pubvet*. 11(04): 313-423.
- 13 Macêdo J.T.S.A., Riet-Correa F., Dantas A.F.M. & Simões S.V.D. 2008. Doenças da pele em caprinos e ovinos no semi-árido brasileiro. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 28(12): 633-642.
- 14 Marino D.J., Matthiesen D.T., Stefanacci J.D. & Moroff S.D. 1995. Evaluation of dogs with digits masses: 117 cases. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*. 207(6): 726-728.
- 15 Mavangira V., Hughes J.M., Middleton J.R., Mitchell W.J. & Kim D.Y. 2008. Malignant melanoma of the horn base in a Pygora goat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 20(1): 104-107.
- 16 Meleo K.A. 1997. Tumors of the skin and associated structures. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 27(1): 73-94.
- 17 Ramadan R.O., El Hassan A.M. & Taj El Deen M.H. 1988. Malignant melanoma in goats: a clinico-pathological study. *Journal of Comparative Pathology*. 98(2): 237-241.
- 18 Rocha R.R.C., Costa A.P.R., Azevedo D.M.M.R., Nascimento H.T.S., Cardoso F.S., Muratori M.C.S. & Lopes J.B. 2009. Adaptabilidade climática de caprinos Saanen e Azul no Meio-Norte do Brasil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 61(5): 1165-1172.
- 19 Smith S.H., Goldschmidt M.H. & McManus P.M. 2002. A comparative review of Melanocytic Neoplasms. *Veterinary Pathology*. 39(6): 651-678.
- 20 Tolleson W.H. 2005. Human melanocyte biology, toxicology, and pathology. *Journal of Environ Science and Health C Environ Carcinogenesis Ecotoxicology Reviews*. 23(2): 105-161.
- 21 Zbytek B., Carlson J.A., Granese J., Ross J., Mihm M.C. & Slominski A. 2008. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Review of Dermatology*. 3(5): 569-585.