

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Patologia

Mestrado – Área de concentração em Patologia Médica

**Melanoma cutâneo: aspectos histológicos e clínicos dos casos
diagnosticados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal
de Minas Gerais no período de 1995 a 2017**

Pedro Lobo Alcântara Neves

**Belo Horizonte
2018**

PEDRO LOBO ALCÂNTARA NEVES

Melanoma cutâneo: aspectos histológicos e clínicos dos casos diagnosticados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 1995 a 2017

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Geraldo Brasileiro Filho
Co-orientadoras: Profa. Cristiana Buzelin Nunes e
Profa. Flávia Vasques Bittencourt

Belo Horizonte
2018

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Anatomia Patológica da UFMG, pela inspiração e incentivo, em especial, ao Professor Geraldo Brasileiro Filho e à Professora Cristiana Buzelin Nunes, pela essencial orientação.

Ao Departamento de Dermatologia da UFMG, principalmente à Professora Flávia Vasques Bittencourt e ao Professor Antônio Carlos Martins Guedes, por disponibilizar o material para o trabalho e pela ideia inicial.

À Anna Teresa, pela paciência, compreensão e companheirismo.

Resumo

Introdução: Embora não seja a neoplasia da pele mais prevalente, o melanoma cutâneo é a mais letal, sendo responsável por cerca de 75% dos óbitos causados por câncer da pele. Sua incidência vem aumentando em todo o mundo, chegando a ocupar a 5ª posição nos Estados Unidos. No Brasil, as características epidemiológicas e histológicas das lesões restringem-se às relatadas em pequenas séries de casos, mesmo em face do aumento da importância da neoplasia. **Objetivo:** Descrever os aspectos clínicos e histopatológicos de melanomas cutâneos diagnosticados em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, segundo as recomendações da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2017. **Métodos:** Foram selecionados casos de melanoma cutâneo diagnosticados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, entre 1995 e 2017. Dos casos selecionados, foram avaliadas variáveis clínicas (idade ao diagnóstico, localização da lesão e gênero dos pacientes) e histológicas (subtipo histológico, espessura, nível de invasão, ulceração, regressão, microssatelitose, invasão vascular, neurotropismo, infiltrado linfocitário intratumoral, margens cirúrgicas e índice mitótico). Lâminas de 40 casos estudados foram escaneadas e distribuídas a três patologistas com mais de 15 anos de experiência em patologia cirúrgica para avaliação da concordância interobservadores quanto aos seguintes parâmetros: subtipo histológico, espessura, nível de invasão, ulceração, regressão, microssatelitose, invasão vascular, neurotropismo e infiltrado linfocitário intratumoral. Para avaliar o nível de concordância entre eles, foi utilizado o teste de Kappa. **Resultados:** Foram avaliados 223 casos de melanomas cutâneos. A idade dos pacientes variou entre 18 e 88 anos, com média de 60 anos. Mais da metade dos diagnósticos ocorreu em pessoas acima de 59 anos (120 casos, 53,8%). A distribuição das lesões nos dois gêneros não teve diferença estatística: 122 (54,7%) em mulheres e 101 (45,3%) em homens. A localização predominante das lesões foi a região da cabeça e pescoço (95 casos, 42,6%), seguida do tronco (54 casos, 24,2%) e extremidades (72 casos, 32,3%). Em dois casos (0,9%) a localização não foi especificada. O subtipo histológico predominante foi o extensivo superficial (130 casos, 58,3%), seguido pelo lentigo maligno / melanoma lentigo maligno (55 casos, 24,7%), lentiginoso acral (20 casos, 9,0%) e nodular (18 casos, 8,1%). Os níveis de concordância interobservadores segundo o teste de Kappa foram moderado, bom ou excelente, exceto para o parâmetro infiltrado linfocitário intratumoral, que foi ruim. **Conclusão:** Melanoma cutâneo predominou na faixa etária mais avançada (média = 60 anos). Não houve diferença significativa entre os gêneros dos pacientes. A localização mais prevalente foi a da região da cabeça e pescoço. O subtipo histológico mais comum, entre melanomas *in situ* e invasores, foi o extensivo superficial, seguido do lentigo maligno / melanoma lentigo maligno. O nível de concordância interobservadores foi bom, ótimo ou excelente para a maioria dos parâmetros histológicos. O diagnóstico histopatológico de melanomas pode ser realizado com segurança e reprodutibilidade por patologistas não especializados, dentro das diretrizes recomendadas pela AJCC. **Palavras-chave:** Melanoma cutâneo; Epidemiologia; Histologia.

Abstract

Introduction: Although not being the most prevalent skin neoplasm, cutaneous melanoma is the most lethal, accounting for about 75% of skin cancer deaths. Its incidence has been increasing worldwide, coming to the 5th position in the United States. In Brazil, the epidemiological and histological characteristics of the lesions are restricted to those reported in small series of cases, even in view of the increased importance of the neoplasia. **Objective:** To describe the clinical and histopathological aspects of cutaneous melanomas diagnosed in patients attended at Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais. **Methods:** Were selected cases of cutaneous melanoma diagnosed at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais between 1995 and 2017. These cases were evaluated for clinical data (age at diagnosis, lesion location and gender of patients) and histological variables (histological subtype, thickness, invasion level, ulceration, regression, microsatellitosis, vascular invasion, neurotropism, tumor-infiltrating lymphocytes, surgical margins and mitotic index). Slides from 40 of these cases were scanned and sent to three pathologists with more than 15 years of experience in surgical pathology to assess interobserver agreement for the following parameters: histological subtype, thickness, invasion level, ulceration, regression, microsatellite, vascular invasion, neurotropism and tumor-infiltrating lymphocytes. To evaluate the level of agreement, the Kappa test was used. **Results:** Were selected 223 cases of cutaneous melanoma, *in situ* and invasive. The patients' ages ranged from 18 to 88 years, with an average of 60 years. More than half of the diagnoses occurred in people over 59 years-old (120 cases, 53.8%). The gender distribution was not statistically different: 122 (54.7%) in women and 101 (45.3%) in men. The predominant location was the head and neck region (95 cases, 42.6%), followed by the trunk (54 cases, 24.2%) and extremities (72 cases, 32.3%). In two cases (0.9%) the location was not specified. The predominant histological subtype was superficial spreading (130 cases, 58.3%), followed by lentigo maligna / lentigo maligna melanoma (55 cases, 24.7%), acral lentiginous (20 cases, 9.0%) and nodular (18 cases, 8.1%). The interobserver agreement levels according to the Kappa test were good or very good, except for the parameter tumor-infiltrating lymphocytes, which was fair or poor. **Conclusion:** Cutaneous melanoma predominated in the older age group (average = 60 year). There was no significant difference between the patients' gender. The most prevalent location was the head and neck region. The most common histological subtype, including *in situ* and invasive melanomas, was superficial spreading, followed by lentigo maligna / lentigo maligna melanoma. The interobserver agreement level was good or very good for the most histological parameters. The histopathological diagnosis of melanomas can be performed safely and reproductively by non-specialist pathologists. **Keywords:** Cutaneous melanoma; Epidemiology; Histology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Espessura de melanoma cutâneo medido a partir da camada granulosa até o agrupamento neoplásico mais profundo (HE, 5x).....	13
Figura 2 - Melanoma cutâneo tipo extensivo superficial. Ninhos de células epitelioides atípicas na junção dermoepidérmica, com crescimento pagetoide, em pele sem atrofia e sem dano solar evidente (HE, 10x).....	19
Figura 3 - Lentigo maligno / melanoma lentigo maligno. A imagem da porção <i>in situ</i> da neoplasia mostra proliferação de melanócitos atípicos, fusiformes, ao longo da junção dermoepidérmica, em epiderme atrófica, Notam-se ainda infiltração do epitélio folicular e dano solar (HE, 10x).....	20
Figura 4 - Melanoma nodular: componente invasor à direita na figura. A epiderme adjacente não contém componente <i>in situ</i> (HE, 10x).....	21
Figura 5 - Melanoma tipo lentiginoso acral, em pele glabra. O componente <i>in situ</i> é caracterizado pela proliferação de melanócitos atípicos na junção dermoepidérmica, com crescimento pagetoide (HE, 10x).....	22
Figura 6 - Idade do paciente ao diagnóstico da lesão.....	28
Figura 7 - Distribuição dos casos de acordo com a localização da lesão.....	30
Figura 8 - Distribuição das lesões segundo a categoria T.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Categorias T do estadiamento TNM para melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017).....	14
Tabela 2 - Categorias N do estadiamento TNM de melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017).....	15
Tabela 3 - Categoria M do estadiamento TNM para Melanoma Cutâneo.....	16
Tabela 4 - Grupos prognósticos de melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017).....	17
Tabela 5 - Outros elementos necessários e recomendados em laudos anatomopatológicos de melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017).....	18
Tabela 6 - Concordância interobservador.....	27
Tabela 7 - Subtipos histológicos dos melanomas cutâneos.....	29
Tabela 8 - Subtipos histológicos de melanoma e gênero dos pacientes.....	29
Tabela 9 - Subtipos histológicos de melanoma e faixa etária dos pacientes.....	30
Tabela 10 - Subtipos histológicos de melanoma e localização das lesões.....	31
Tabela 11 - Subtipos histológicos de melanoma e categoria T das lesões.....	32
Tabela 12 - Subtipos histológicos dos melanomas invasores.....	33
Tabela 13 - Subtipo histológico do melanoma invasor em relação a gênero, faixa etária e localização agrupada.....	33
Tabela 14 - Concordância interobservador para ulceração, microssateliteose, invasão vascular e neurotropismo.....	34
Tabela 15 - Concordância interobservador quanto ao subtipo histológico.....	35
Tabela 16 - Concordância interobservador para espessura, nível de Clark.....	35
Tabela 17 - Concordância interobservador para infiltrado linfocitário intratumoral.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC = *American Joint Committee on Cancer*

CAP = Colégio Americano de Patologistas

COEP = Comitê de Ética em Pesquisa

ES = Extensivo superficial

EUA = Estados Unidos da América

GBM = Grupo Brasileiro de Melanoma

HC = Hospital das Clínicas

HE = Hematoxilina e eosina

INCA = Instituto Nacional de Câncer

LA = Lentiginoso acral

LDH = Desidrogenase láctica

LM = Lentigo maligno

LM / MLM = Lentigo maligno / melanoma lentigo maligno

MC = Melanoma cutâneo

N = Nodular

OMS = Organização Mundial da Saúde

SNC= Sistema nervoso central

UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais

UV = Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo geral	25
2.2 Objetivos específicos	25
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 Casuística e seleção dos casos	26
3.2 Análise histopatológica	26
3.3 Análise estatística	27
3.4 Considerações éticas	27
4 RESULTADOS	28
4.1 Diagnóstico e distribuição quanto aos aspectos clínicos	28
4.2 Estadiamento (categoria T) segundo a AJCC (2017)	30
4.3 Aspectos clínicos nos casos de melanoma cutâneo invasor	32
4.4 Concordância interobservadores na análise histológica	34
5 DISCUSSÃO	37
6 CONCLUSÕES	43
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXO A - Relação dos casos avaliados, com os principais dados clínicos e achados anatomopatológicos*	49
ANEXO B - Orientações sobre o procedimento	56
ANEXO C - Laudo anatomopatológico padronizado no Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFMG	67

1 INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo (MC), que corresponde a grande maioria dos melanomas que acometem o corpo humano, origina-se da proliferação de melanócitos atípicos na camada basal da epiderme. O tumor pode surgir em pele sem lesões prévias ou com lesões pigmentadas, como lentigo e nevo melanocítico (NOONE *et al.*, 2018).

Historicamente e pela sua natureza, o MC ocupa uma posição de destaque entre as demais neoplasias malignas, por ser o tumor cutâneo mais letal (SIEGEL *et al.*, 2018) e o que mobiliza a atenção mundial não somente da comunidade médico-científica, como também de toda a parcela da população com condições de acesso às informações disponíveis (NOONE *et al.*, 2018).

O estudo do MC tem grande relevância na prática médica por duas razões: 1) apresenta comportamento potencialmente agressivo, caráter invasivo gerador de metástases, evolução geralmente rápida e elevada mortalidade; 2) apresenta grande chance de cura quando diagnosticado em fase inicial. Portanto, justificam-se plenamente todos os esforços para uma ação médica rápida e oportuna, visando diagnóstico precoce e tratamento eficaz (NOONE *et al.*, 2018).

O interesse e o temor que o MC sempre despertou podem ser explicados por alguns motivos, destacando-se: 1) trata-se de neoplasia visível e identificável pela maioria dos pacientes; 2) toda mácula ou tumoração de cor negra na pele levanta a suspeita de melanoma; 3) a lesão é amplamente reconhecida como neoplasia maligna potencialmente fatal; 4) o tumor é potencialmente prevenível, considerando que a exposição aos raios ultravioletas (UV) é o principal fator de risco (NOONE *et al.*, 2018). Mutações somáticas associadas à exposição aos raios UV estão presentes em mais de 80% dos melanomas cutâneos (HODIS *et al.*, 2012).

Apesar do maior alcance das campanhas de prevenção e do maior nível de informação e conscientização da população sobre os fatores de risco, a incidência do MC vem aumentando nas últimas décadas, na maior parte do mundo, incluindo muitos países das Américas do

Norte e do Sul, Europa, Ásia e Oceania (ERDMANN *et al.*, 2013; FERLAY *et al.*, 2010; KARIM-KOS *et al.*, 2008; LITTLE & EIDE, 2012; SNEYD & COX, 2013; YASUTA *et al.*, 2015), gerando um estado de alerta nos profissionais da área médica e nos órgãos de Saúde Pública.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência da lesão por 100 mil habitantes foi de 16,5 em 1995 e de 25,8 em 2015, ocupando atualmente o quinto lugar entre os novos casos de câncer, após mama, próstata, pulmão e intestino grosso. Para 2018, foram estimados 91.270 novos casos e 9.320 mortes pela doença (NOONE *et al.*, 2018). O comportamento clínico e a gravidade do tumor dependem do seu estadiamento ao diagnóstico, o que se pode observar pelas diferentes taxas de sobrevida da doença (localizada, com metástase regional e com metástase a distância) em cinco anos, que são 98,4%, 63,6% e 22,5%, respectivamente (NOONE *et al.*, 2018).

A estimativa de mortes em decorrência da doença no ano de 2015 foi de 1.794 casos, como consta nos últimos dados publicados pelo INCA, sendo 1.012 em homens e 782 em mulheres (INCA, 2018). Quanto ao prognóstico, existem poucos estudos no Brasil. No Estado de São Paulo, dois estudos mostraram taxa de sobrevida global para a doença não metastática de 81,0% em três anos (FERRARI *et al.*, 2008) e de 67,6%, em cinco anos (VAZQUEZ *et al.*, 2015).

As primeiras descrições “sobre um tumor negro”, supostamente MC, foram feitas por Hipócrates e datam do século V, a.C. A partir dessa época e durante séculos, o cenário permaneceu inalterado para os médicos que o sucederam. Assim como Hipócrates, eles também contavam apenas com a observação e a descrição do aspecto clínico da “lesão tumoral negra” na pele e se limitavam a relatar a sua evolução natural. Na época, não dispunham de conhecimentos suficientes para o diagnóstico da natureza do tumor ou de recursos para realizarem qualquer intervenção curativa (REBECCA *et al.*, 2012).

O conhecimento sobre o melanoma em seus vários aspectos vem sendo ampliado ao longo do tempo, seguindo a evolução da Medicina. Uma importante observação que mudou a forma de

entender e enfrentar a doença foi feita por Wallace Clark em 1969. Ele notou, e documentou, que a profundidade de invasão da neoplasia na pele estava relacionada com o prognóstico, tendo-se criado os níveis de Clark para estadiamento do MC (CLARK, 1967; CLARK *et al.*, 1969). Porém, o grande marco que divide a história do MC em duas eras ocorreu na década de 1970, quando foi proposta por Alexander Breslow uma padronização para sua classificação, considerando a medida da espessura tumoral. Logo, este tornou-se um dos indicadores mais importantes para prever evolução, prognóstico e tratamento da neoplasia, sendo amplamente utilizada até hoje (BELFORT & WAINSTEIN, 2014; BRESLOW, 1970; GERSHENWALD *et al.*, 2017a; REBECCA *et al.*, 2012).

Ao longo dos anos, outras características dessa neoplasia foram sendo incorporadas para guiar tratamentos em grupos de pacientes com prognósticos semelhantes. Atualmente, a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), na oitava edição do seu Manual de Estadiamento do Câncer (2017), inclui inúmeras características histopatológicas e clínicas para estadiamentos patológico (TNM) e clínico da neoplasia: espessura (índice de Breslow), ulceração e metástases linfonodal, satélite e à distância (GERSHENWALD *et al.*, 2017a). Como esses são os referenciais mais importantes para uniformizar os procedimentos diagnósticos da neoplasia, a seguir estão resumidos os principais parâmetros recomendados pela AJCC. O índice mitótico considerado no estadiamento na sétima edição do manual, não foi incluído na oitava, mas a sua descrição em laudos anatomopatológicos ainda é indicada (BALCH *et al.*, 2009; GERSHENWALD *et al.*, 2017a).

A espessura da neoplasia corresponde à dimensão perpendicular à superfície epidérmica, da camada granulosa da epiderme até o agrupamento celular mais profundo na derme / hipoderme, medindo-se com régua micrometrada em microscopia de luz (Figura 1). Se a neoplasia é ulcerada (ver definição adiante), a medida deve iniciar-se no ponto mais superficial da derme exposta pela úlcera. Em casos de regressão tumoral (ver definição a seguir), deve-se continuar a considerar o agrupamento mais profundo de células tumorais.

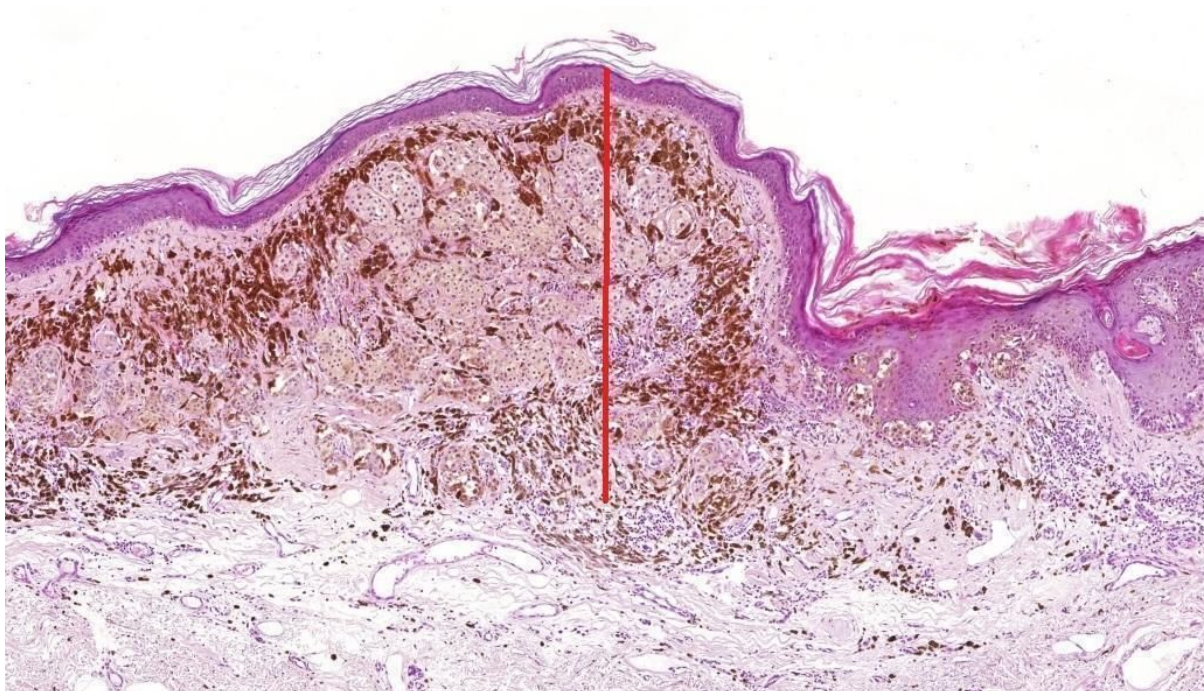


Figura 1 - Espessura de melanoma cutâneo medido a partir da camada granulosa até o agrupamento neoplásico mais profundo (HE, 5x).

A medida da espessura da lesão é feita em milímetros e expressa em uma casa decimal. Para padronização e arredondamento das medidas, reduz-se o valor quando a segunda casa decimal é de 1 a 4 e eleva-se quando é de 5 a 9 (p. ex.: 1,01 mm = 1,0 mm e 1,05 mm = 1,1 mm).

O valor “T” do estadiamento no sistema TNM baseia-se na espessura da lesão e está distribuído em 11 categorias: TX, T0, Tis, T1a, T1b, T2a, T2b, T3a, T3b, T4a e T4b. TX é usado para tumores em que a espessura não pode ser definida em razão do tipo de procedimento cirúrgico (curetagem); T0 é usado em casos em que não se pode definir o tumor primário (regressão completa ou sítio primário desconhecido); Tis para neoplasias *in situ*; T1a são os tumores inferiores a 0,8 mm não ulcerados; T1b são tumores de 0,8 mm a 1,0 mm ulcerados ou não e menores que 0,8 mm ulcerados; T2a, de 1,1 mm a 2,0 mm não ulcerados; T2b, de 1,1 mm a 2,0 mm ulcerados; T3a, de 2,1 mm a 4,0 mm não ulcerados; T3b, de 2,1 mm a 4,0 mm ulcerados; T4a, tumores maiores que 4,0 mm não ulcerados e T4b, maiores que 4,0 mm ulcerados (Tabela 1) (GERSHENWALD *et al.*, 2017a).

Tabela 1 - Categorias T do estadiamento TNM para melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017)		
Categoria T	Espessura	Ulceração
Tx: espessura não avaliável (ex.: curetagem)	N/A	N/A
T0: sem evidência de tumor primário (ex.: regressão)	N/A	N/A
Tis: neoplasia <i>in situ</i>	N/A	N/A
T1a	< 0,8 mm	Ausente
T1b	< 0,8 mm	Presente
	0,8 mm - 1,0 mm	Presente ou ausente
T2a	> 1,0 mm - 2,0 mm	Ausente
T2b	> 1,0 mm - 2,0 mm	Presente
T3a	> 2,0 mm - 4,0 mm	Ausente
T3b	> 2,0 mm - 4,0 mm	Presente
T4a	> 4,0 mm	Ausente
T4b	> 4,0 mm	Presente

N/A = não avaliável.

Ulceração também associa-se ao prognóstico da neoplasia. Úlcera é definida como ausência da epiderme e presença de sinais de reação tecidual (fibrina ou exsudato fibrinoleucocitário) sobre o tumor primário. Os descritivos “a” e “b” das categorias “T” são definidos pela presença ou ausência de ulceração em avaliação histológica. Úlcera causada por traumatismo local, incluindo cirurgia prévia, não deve ser considerada (GERSHENWALD *et al.*, 2017a).

O índice mitótico, expresso na sétima edição do Manual da AJCC (BALCH *et al.*, 2009) como mais de uma figura de mitose por mm² ou menos de uma figura de mitose por mm², foi usado como parâmetro para classificar as categorias T1a e T1b. Tal característica não foi mantida na oitava edição do Manual (2017). Contudo, o índice mitótico continua sendo aceito como relevante para o prognóstico e deve ser relatado nos laudos anatomopatológicos (GERSHENWALD *et al.*, 2017a). A contagem de mitoses deve ser realizada na porção invasora da neoplasia, em área de 1,0 mm² (o que corresponde a aproximadamente quatro campos de grande aumento). A contagem deve iniciar a partir da área com mais figuras de mitose e seus campos adjacentes. A descrição deve ser de forma contínua (ex.: 1 mitose / mm², 2 mitoses / mm², 3 mitoses / mm² etc.); neoplasias com mais de 10 mitoses / mm²

apresentam pior prognóstico do que aquelas com menos de 1 mitose / mm² (GERSHENWALD *et al.*, 2017a).

O componente “N” da classificação TNM leva em consideração para o estadiamento a existência de metástase no linfonodo sentinela (oculto ou clinicamente detectado) e de metástases em linfonodos satélites. Clinicamente detectados são os linfonodos sentinelas com evidência clínica ou por exame de imagem da existência de metástase. Ocultos são os linfonodos em que o diagnóstico de metástase é feito somente pelo exame histopatológico. Metástases locorregionais não nodais são avaliadas em MC invasores e são divididas em três categorias, com significados prognósticos semelhantes: satélite, em trânsito e microssatélite. Metástases satélites são lesões macroscopicamente identificadas até 2,0 cm de distância do tumor primário; metástases em trânsito são lesões macroscópicas identificadas além de 2,0 cm do tumor primário, em direção ou da drenagem linfática; metástases microssatélites são agrupamentos de células neoplásicas isoladas do tumor primário, independentemente do tamanho do agrupamento e da sua distância do tumor primário, sem evidência de reação tecidual entre estes (sinais de regressão, ver adiante), identificadas pelo exame histopatológico. As metástases linfonodais são classificadas em 11 categorias: NX, N1a, N1b, N1c, N2a, N2b, N2c, N3a, N3b, N3c (Tabela 2) (GERSHENWALD *et al.*, 2017a; SCOLYER *et al.*, 2013).

Tabela 2 - Categorias N do estadiamento TNM de melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017)		
Categoria N	Nº de linfonodos com metástases	Presença de metástases satélite, em trânsito e / ou microssatélite
NX	Metástase não avaliável	Não
N0	Negativo para metástase	Não
N1a	Um oculto	Não
N1b	Um clinicamente detectado	Não
N1c	Sem metástase detectada	Sim
N2a	Dois ou três ocultos	Não
N2b	Dois ou três clinicamente detectados	Não
N2c	Um oculto ou clinicamente detectado	Sim
N3a	Quatro ou mais ocultos	Não
N3b	Quatro ou mais clinicamente detectados	Não
N3c	Dois ou mais ocultos ou clinicamente detectados ou linfonodos coalescentes	Sim

A sobrevida dos pacientes após o diagnóstico segundo a categoria “N”, em cinco e dez anos, é, respectivamente, de 82% e 75% para N1, 76% e 68% para N2 e 57% e 47% para N3 (GERSHENWALD *et al.*, 2017a).

O descritivo “M” do sistema TNM é dividido em nove categorias: M0, M1a(0), M1a(1), M1b(0), M1b(1), M1c(0), M1c(1), M1d(0) e M1d(1). M1a corresponde a metástases na pele, tecidos moles e / ou linfonodos não regionais. M1b, metástase pulmonar, com ou sem as metástases de M1a. M1c, metástases em outras vísceras, exceto sistema nervoso central (SNC). M1d, metástases no SNC (incluindo cérebro, medula espinhal, leptomeninge ou outros componentes do SNC). Os descritivos “(0)” e “(1)” são usados para descrever elevação ou não dos níveis séricos de desidrogenase láctica (LDH), respectivamente (Tabela 3). Esse é usado como indicador de resposta terapêutica e sobrevida (GERSHENWALD *et al.*, 2017a; LONG *et al.*, 2017).

Tabela 3 - Categoria M do estadiamento TNM para melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017)		
Categoria M	Critérios para a categoria M	
	Local da metástase	Nível sérico de LDH
M0	Sem evidência de metástase à distância	Não se aplica
M1a(0)	Metástase para pele, partes moles, incluindo músculo e linfonodos não regionais	Não elevado
M1a(1)		Elevado
M1b(0)	Metástase pulmonar, independente dos critérios de M1a	Não elevado
M1b(1)		Elevado
M1c(0)	Metástase a distância para outros órgão, exceto SNC, independente dos critérios para M1a e M1b	Não elevado
M1c(1)		Elevado
M1d(0)	Metástase para SNC, independente dos critérios para M1a, M1b e M1c	Não elevado
M1d(1)		Elevado

Com base no estadiamento TNM, são estabelecidos 12 grupos prognósticos (0, IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IV), conforme resumido na Tabela 4 (GERSHENWALD *et al.*, 2017a).

Tabela 4 - Grupos prognósticos de melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017)			
Categoria T	Categoria N	Categoria M	Grupo prognóstico
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a ou N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c ou N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c ou N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Qualquer N > que N0	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

Os tempos de sobrevida do MC em cinco e dez anos são, respectivamente, de 99% e 98% para o grupo IA e de 32% e 24% para o grupo IIIC (GERSHENWALD *et al.*, 2017a).

Além dos comentados anteriormente, outros elementos (clínicos e histopatológicos) são necessários ou recomendados nos laudos anatomopatológicos por terem relevância prognóstica. Entre os necessários estão: local da lesão, tipo da biópsia (incisional ou excisional), margens cirúrgicas (com medida da menor margem de segurança em milímetros), invasão vascular e neurotropismo. Entre os recomendados estão: presença de outra lesão associada (p. ex.: nevo melanocítico), subtipo histológico, nível de invasão (níveis de Clark), diâmetro da ulceração, regressão tumoral e infiltrado linfocitário intratumoral (Tabela 5) (GERSHENWALD *et al.*, 2017b; SCOLYER *et al.*, 2013).

Tabela 5 - Outros elementos necessários e recomendados em laudos anatomopatológicos de melanoma cutâneo, segundo a AJCC (2017)	
Elemento	Descrição
Local da lesão	Informe clínico
Tipo da biópsia	Informe clínico/exame macroscópico
Margens cirúrgicas	Avaliação histopatológica de rotina de margens laterais para neoplasias <i>in situ</i> e margens profunda e laterais para neoplasias invasoras
Invasão vascular	Células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos ou linfáticos em exame histopatológico de rotina ou com imuno-histoquímica (não recomendada de rotina)
Neurotropismo	Neoplasia em torno de nervos ou dentro do perineuro em exame histopatológico de rotina
Subtipo histológico	Identificação (com ou sem descrição) das características morfológicas da neoplasia, considerando aspectos clínicos, para classificá-la em um dos subtipos histológicos, especialmente os quatro principais: 1) extensivo superficial; 2) lentigo maligno/melanoma lentigo maligno; 3) nodular; 4) lentiginoso acral (ver descrições nos parágrafos a seguir)
Nível de invasão (Clark)	Avaliação histopatológica de rotina do nível de invasão da neoplasia, dividida em cinco categorias: I - <i>in situ</i> ; II - invasão da derme papilar com pequenos agrupamentos ou células isoladas; III - invasão da derme papilar, com preenchimento e distensão desta; IV - invasão da derme reticular; V - invasão da hipoderme
Medida da úlcera	Medida em milímetros do maior diâmetro de pele ulcerada pela neoplasia
Regressão	Identificação pelo exame histopatológico de rotina de fibrose e macrófagos com melanina, substituindo áreas da neoplasia invasora
Infiltrado linfocitário intratumoral	Infiltrado de linfócitos em torno de toda a lesão e / ou na intimidade do tumor

Quatro subtipos histológicos principais de MC são definidos pelo componente intraepidérmico da neoplasia (ou pela ausência deste): 1) extensivo superficial (ES); 2) lentigo maligno / melanoma lentigo maligno (LM / MLM); 3) nodular (N); 4) lentiginoso acral (LA). Os perfis histológicos estão associados a alterações genômicas distintas e perfis clínicos característicos (DUNCAN, 2009; SCOLYER *et al.*, 2013).

O MC ES é o tipo mais prevalente (um a dois terços dos casos) em grande parte do mundo, incluindo parte considerável da Europa, Brasil, Estados Unidos, Oceania (FERRARI *et al.*, 2008; GARBE & LEITER, 2009; van der LEEST *et al.*, 2014; MICU *et al.*, 2012; MOREIRA *et al.*, 2014; SHAIKH *et al.*, 2012; VAZQUEZ *et al.*, 2015). O melanoma ES associa-se à exposição intermitente aos raios UV e ao número de queimaduras solares ao longo da vida, especialmente nas primeiras duas décadas de vida. Associa-se também a nevos melanocíticos, sendo que indivíduos que possuem mais de 10 nevos atípicos têm maior probabilidade de

desenvolver a neoplasia (KVASKOFF *et al.*, 2012). Histologicamente, a lesão caracteriza-se pela formação de ninhos de melanócitos predominantemente epitelioides na junção dermoepidérmica, com frequente crescimento pagetoide, em epiderme normotrófica (Figura 2). A lesão localiza-se preferencialmente em áreas de exposição intermitente ao sol, como no tronco nos homens e na coxa nas mulheres (DUNCAN, 2009).

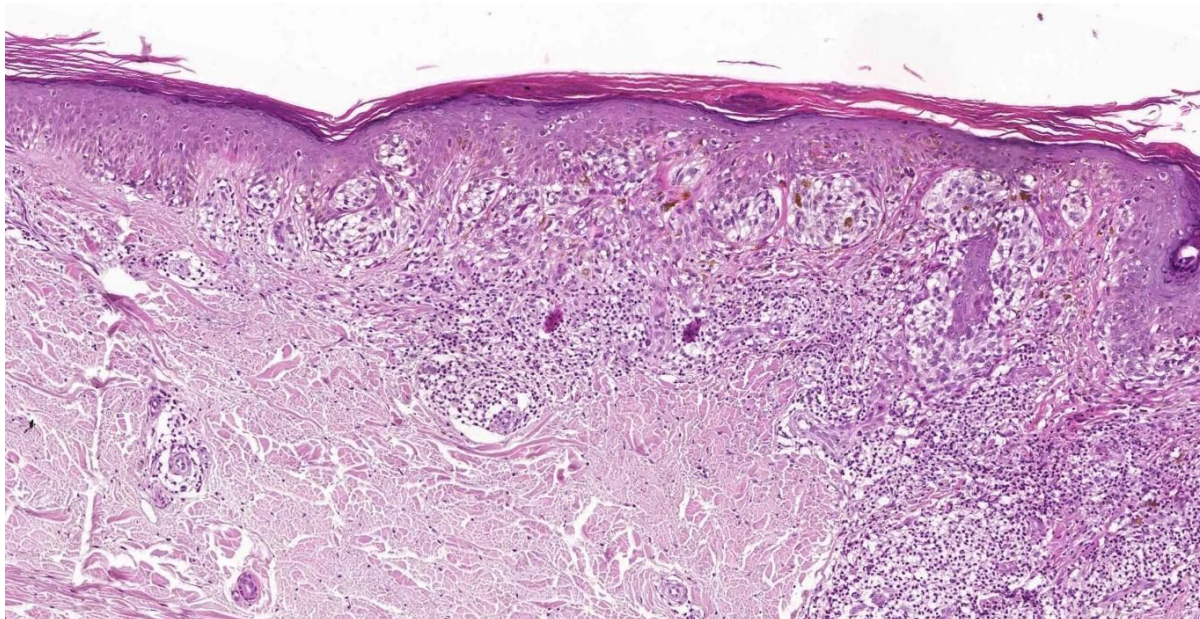


Figura 2 - Melanoma cutâneo tipo extensivo superficial. Ninhos de células epitelioides atípicas na junção dermoepidérmica, com crescimento pagetoide, em pele sem atrofia e sem dano solar evidente (HE, 10x).

O MLM (expressão usada para o correspondente invasor do lentigo maligno), corresponde a 4% a 15% dos MC descritos na literatura mundial e associa-se à exposição crônica aos raios UV. Os LM / MLM têm incidência crescente com o envelhecimento e sua maior prevalência ocorre em pacientes com idade acima de 60 anos. A região principalmente afetada é a da cabeça e pescoço, justamente por ser este o local geralmente mais exposto continuamente ao sol (FERRARI *et al.*, 2008; MARKOVIC *et al.*, 2007; MOREIRA *et al.*, 2014; PEAK *et al.*, 2008; SWETTER *et al.*, 2005). No Brasil, estudos recentes realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) encontraram prevalência de 35,7% de LM / MLM em melanomas com componentes *in situ* e invasor (BRANDÃO *et al.*, 2013) e de 7,4% em melanomas somente invasores (CHEROBIN *et al.*, 2018). Histologicamente, o LM / MLM caracteriza-se pela proliferação lentiginosa de melanócitos

atípicos em epiderme atrófica, com infiltração do epitélio anexial. A derme geralmente mostra dano solar evidente (Figura 3) (DUNCAN, 2009).

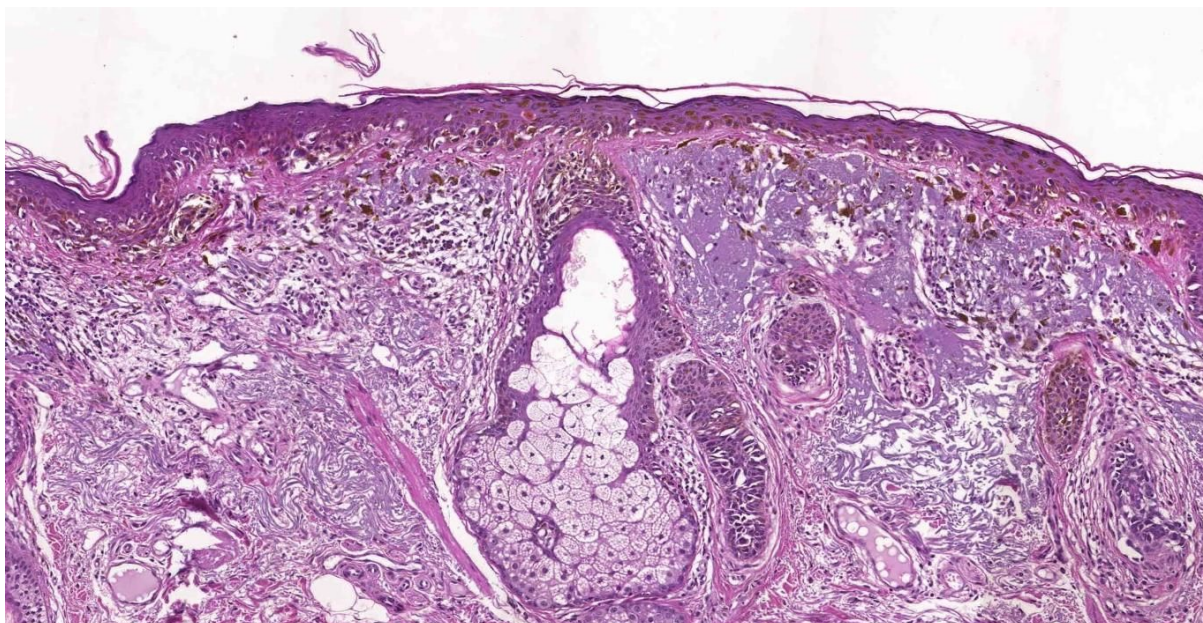


Figura 3 - Lentigo maligno / melanoma lentigo maligno. A imagem da porção *in situ* da neoplasia mostra proliferação de melanócitos atípicos, fusiformes, ao longo da junção dermoepidérmica, em epiderme atrófica. Notam-se ainda infiltração do epitélio folicular e dano solar (HE, 10x).

O subtipo N corresponde a 15 a 30% dos MC invasores (CHEROBIN *et al.*, 2018; PEAK *et al.*, 2008), apresenta-se geralmente como nódulo pigmentado e caracteriza-se pela ausência ou por mínimo componente *in situ*. Histologicamente, a neoplasia é caracteristicamente invasora e, na epiderme adjacente, não se identifica componente *in situ* ou, no máximo, este não ocupa mais que duas cristas interpapilares (Figura 4) (DUNCAN, 2009). O melanoma N tem pior prognóstico por alcançar maior espessura em menor tempo (POLLACK *et al.*, 2011).

O MC LA é o subtipo mais comum entre os afrodescendentes, asiáticos e na população de alguns países latino americanos, correspondendo a cerca de 5% dos melanomas invasores (LINA-SILVA *et al.*, 2016; MARKOVIC *et al.*, 2007; PEAK *et al.*, 2008). A lesão surge preferencialmente em pele glabra, nas extremidades e em áreas de pressão prolongada, sobretudo no calcanhar (SCARFÌ *et al.*, 2014). Quando na região subungueal, pode simular lesões benignas, como verruga viral e onicomicose (CHOI *et al.*, 2013; GENCOGLAN *et al.*, 2011; SCARFÌ *et al.*, 2014). O tumor tem evolução lenta, possivelmente acima de uma década entre as fases *in situ* e invasora e, caracteristicamente, apresenta proliferação de

melanócitos atípicos e hiperpigmentados, na junção dermoepidérmica, descontínuos e com frequente crescimento pagetoide (Figura 5) (BRADFORD *et al.*, 2009).

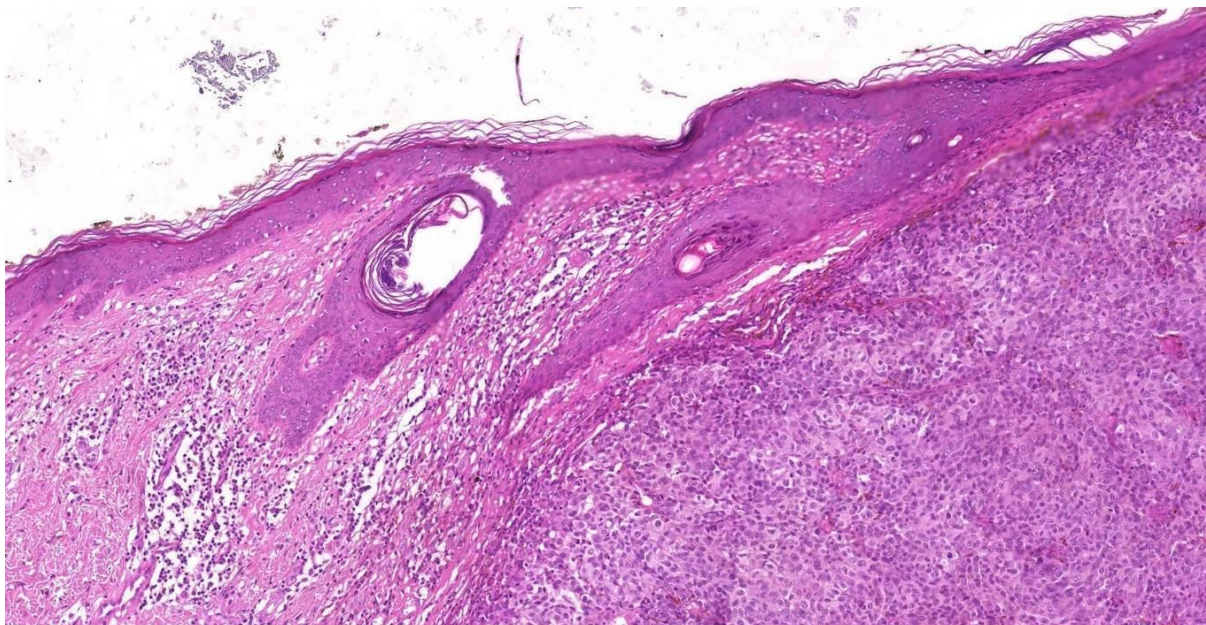


Figura 4 - Melanoma nodular: componente invasor à direita na figura. A epiderme adjacente não contém componente *in situ* (HE, 10x).

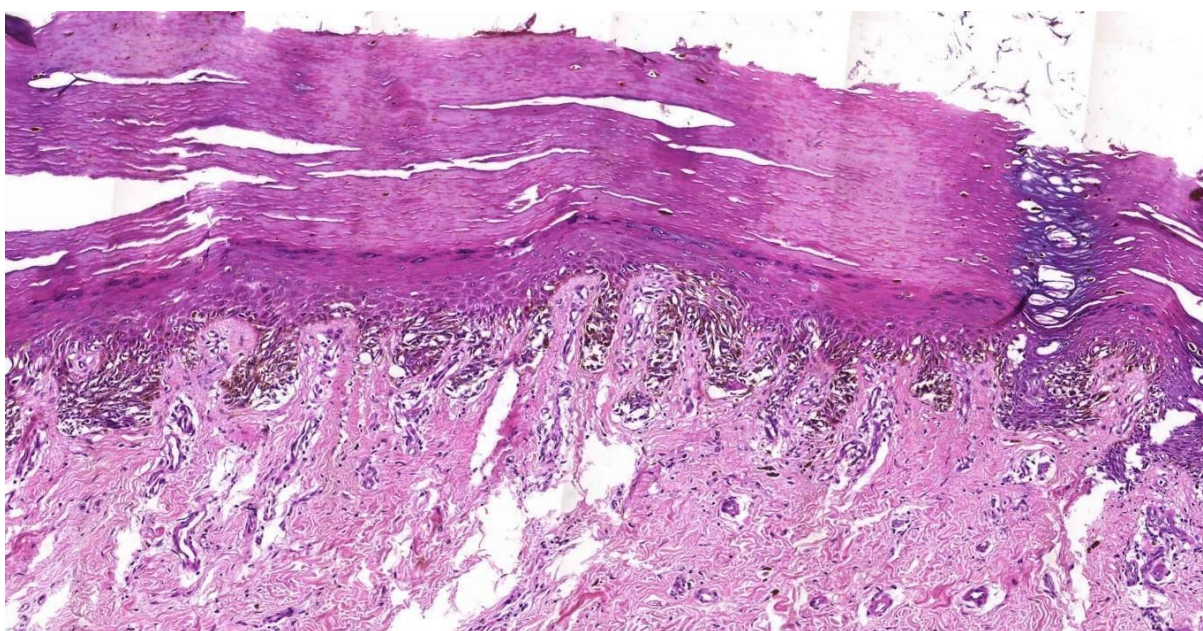


Figura 5 - Melanoma tipo lentiginoso acral, em pele glabra. O componente *in situ* é caracterizado pela proliferação de melanócitos atípicos na junção dermoepidérmica, com crescimento pagetoide (HE, 10x).

O diagnóstico do MC inicia no olhar atento do clínico para detectar lesões melanocíticas de risco. A dermatoscopia, método não invasivo de avaliação de lesões cutâneas, introduziu parâmetros não visíveis a olho nu para avaliação de lesões pigmentadas, utilizando parâmetros

semiquantitativos e qualitativos para identificar lesões suspeitas, com sensibilidade aproximada de 78,1% a 85,4% para melanomas não espessos (ANNESSI *et al.*, 2007). Atualmente, a dermatoscopia está indicada em todas as lesões melanocíticas, pois ajuda no discernimento das lesões e aumenta a sensibilidade do diagnóstico de melanomas, mesmo em suas fases iniciais, evitando-se, assim, a perda de diagnóstico de alguns tumores (SEIDENARI *et al.*, 2006). Em geral, a biópsia é indicada em lesões suspeitas à dermatoscopia, sobretudo as que sofreram modificação recente da forma, do tamanho e da cor e em lesões de difícil interpretação clínico-dermatoscópica (ARGENZIANO *et al.*, 2007).

O avanço dos métodos de diagnóstico e a aplicação crescente de testes moleculares possibilitam diagnósticos cada vez mais específicos, além de identificar alterações genômicas e de expressão gênica muito úteis para melhor conhecimento da neoplasia. Estudos de progressão do MC identificaram alta frequência de mutação no gene *BRAF* em lesões associadas a nevos melanocíticos, enquanto em lesões não associadas a nevos foram identificadas mutações principalmente no *NRAS* e em promotores da *TERT*. Tais mutações foram encontradas em fases *in situ* das neoplasias, sugerindo serem estas as responsáveis pela iniciação neoplásica. Outras mutações, como a deleção do gene *CDKN2A*, foram identificadas na fase francamente invasora das neoplasias, indicando ser evento importante para progressão tumoral. (HODIS *et al.*, 2012; LONG *et al.*, 2011; SHAIN *et al.*, 2015; VIROS *et al.*, 2008; YAMAN *et al.*, 2015). Estes achados, além de proporem um modelo de progressão tumoral, também abrem possibilidades terapêuticas.

A cirurgia precoce continua sendo a melhor opção terapêutica, embora a aplicação de outras abordagens têm notório interesse, uma vez que possibilita procedimentos propedêuticos e terapêuticos mais individualizadas, contribuindo para melhor controle da doença e maior possibilidade de cura. Aliada à cirurgia, a terapia-alvo e a imunoterapia estão melhorando a sobrevida de pacientes com doença avançada, destacando-se: 1) tratamento imunoterápico em MC com mutação no gene *NRAS*; 2) terapia-alvo em lesões com mutações no gene *BRAF* (JOHNSON *et al.*, 2016).

Nas últimas décadas, a literatura médica vem registrando progresso crescente nos estudos sobre o MC, que se refletem em numerosas publicações de artigos científicos que se multiplicam em progressão geométrica, buscando aprimorar constantemente os parâmetros diagnósticos e prognósticos.

Apesar de todo o inegável progresso das novas estratégias para diagnóstico, tratamento e cura, a maior parte dos estudos é feita em países desenvolvidos, especialmente nos EUA. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, com imigrantes de várias partes do mundo e perfil genético populacional muito variado, o MC pode apresentar fenótipos diferentes, deixando importantes lacunas a serem preenchidas. O panorama atual deve estimular a comunidade científica nacional para o aprimoramento das pesquisas de novos dados, visando à expansão da compreensão global do MC no nosso país. Vale destacar o trabalho do Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM), fundado em 1996, como um dos responsáveis, no país, pelo desenvolvimento de ações científicas e educacionais sobre o tema (BELFORT & WAINSTEIN, 2014).

Mesmo com muitos avanços, o diagnóstico do MC é confirmado pelo exame anatomopatológico, tarefa nem sempre fácil, sujeita a considerável divergência entre examinadores. Como em todas as doenças, o diagnóstico preciso é o ponto de partida para o sucesso das condutas subsequentes, o que justifica sua enorme importância. Soma-se a isso o fato de tal diagnóstico envolver não só existência da lesão em si, sujeita a interpretações às vezes contraditórias, como também a identificação de inúmeros parâmetros ou elementos que hoje são essenciais para a correta classificação da lesão nos seus vários subtipos e para a estratificação em grupos prognósticos (Tabela 4). A comparação de dados obtidos em diversas partes do mundo só pode ser feita com propriedade quando os patologistas têm razoável experiência com a lesão e seguem diretrizes universais consensuadas, como as recomendações preconizadas pela AJCC. Com protocolos cada vez mais objetivos, reprodutíveis e aplicáveis na prática clínica, poder-se-á conhecer dados muito valiosos sobre tão importante neoplasia quanto a prevalência de seus subtipos em diferentes partes do mundo, modalidades terapêuticas, sobrevida dos pacientes e demais desfechos clínicos. Aplicar tais procedimentos

nos laboratórios de Anatomia Patológica no maior número possível de centros médicos do mundo todo é algo notoriamente relevante.

Como existem discordâncias às vezes grandes entre os observadores (SHOO *et al.*, 2010), torna-se bastante pertinente e auspicioso avaliar a reprodutibilidade de diagnósticos dessas lesões entre patologistas distintos.

Fazendo parte do esforço mundial para uniformizar critérios para diagnóstico e condutas em pacientes com MC, este estudo foi desenvolvido com a finalidade de conhecer a prevalência e aplicar as recomendações da AJCC (2017) para o diagnóstico de MC diagnosticados no HC-UFMG e de comparar os diagnósticos feitos por diferentes patologistas. Tudo isso foi realizado segundo os objetivos descritos adiante.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Conhecer e descrever elementos clínicos e epidemiológicos e os parâmetros histopatológicos dos MC diagnosticados no HC-UFMG .

2.2 Objetivos específicos

Para alcançar o objetivo geral, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Rever as lâminas com preparados histológicos dos casos com diagnóstico de MC e registrar os parâmetros histopatológicos necessários e recomendados para o laudo anatomopatológico atual, realizando o estadiamento (parâmetro T) segundo AJCC 2017;
- Registrar alguns aspectos clínicos, incluindo local da lesão, idade ao diagnóstico e gênero dos pacientes, de todos os casos de MC diagnosticados no HC-UFMG no período de 1995 a 2017;
- Avaliar a concordância interobservadores quanto ao diagnóstico histológico do MC e quanto a alguns parâmetros histológicos necessários / recomendados pela AJCC 2017;

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística e seleção dos casos

Trata-se de estudo retrospectivo de MC diagnosticados no Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFMG e no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG. Para análise, foram incluídos no estudo os casos de MC diagnosticados nesses Serviços no período de 1995 a 2017. Foram excluídos os casos sem informações clínicas necessárias para o estudo e aqueles cujos blocos de parafina não foram encontrados ou não tinham material suficiente para novos cortes histológicos. De cada caso, foram registrados achados histopatológicos (listados adiante) e dados clínicos, como gênero, localização da lesão e idade ao diagnóstico.

3.2 Análise histopatológica

De cada bloco de parafina contendo os tumores, foram feitos novos cortes histológicos sequenciais, que foram corados pela hematoxilina e eosina (HE). Cada lâmina foi analisada, inicialmente, por dois patologistas (mestrando e co-orientadora). Após três meses da avaliação histopatológica inicial, todos os casos foram reavaliados pelos mesmos dois patologistas, registrando-se os diagnósticos e os elementos histopatológicos necessários para o diagnóstico completo de cada caso, conforme recomendado pela AJCC. Em síntese, em cada caso foram registrados: a) subtipo histológico (ES, LM / MLM, N e LA); b) nível de invasão (Clark); c) espessura (índice de Breslow); d) ulceração; e) regressão tumoral; f) invasão vascular g) neurotropismo; h) microssateliteose; i) infiltrado linfocitário intratumoral. Todos esses parâmetros foram avaliados segundo as recomendações da AJCC de 2017 (GERSHENWALD *et al.*, 2017a).

Em etapa seguinte, foram escolhidos aleatoriamente (respeitando-se a representação de cada subtipo de MC) 40 casos estudados. As lâminas foram escaneadas em equipamento 3DHistech, criando imagens em alta resolução, o que permite a manipulação, aproximação e mensuração da lesão. Arquivos eletrônicos contendo as imagens foram distribuídos a três

patologistas (não dermatopatologistas), com experiência prática de mais de 15 anos em Patologia Cirúrgica, para avaliar a concordância interobservador quanto a alguns parâmetros histológicos: subtipo histológico, espessura (Breslow), ulceração, nível de invasão (Clark), microssateliteose, invasão vascular, neurotropismo e infiltrado linfocitário intratumoral, avaliados segundo as orientações da AJCC de 2017 (GERSHENWALD *et al.*, 2017a). Para avaliação da concordância interobservador do subtipo histológico, foi incluído o diagnóstico considerado pelo autor deste trabalho.

3.3 Análise estatística

Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o programa estatístico SPSS (SPSS, Inc, Chicago, III, versão 19, 2011). Para avaliar a concordância interobservadores, foi empregado o teste Kappa (LANDIS & KOCH, 1977) (Tabela 6).

Tabela 6 - Concordância interobservadores	
Valor de Kappa	Interpretação para concordância
< 0	Ausente
0 - 0,20	Fraca
0,21 – 0,40	Regular
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Ótima
0,81 – 1,00	Excelente

3.4 Considerações éticas

O projeto seguiu todas as normas de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde, para salvaguardar os direitos e o bem-estar das pessoas estudadas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, no dia 06 de fevereiro de 2017 (CAAE 62433216.5.0000.5149).

4 RESULTADOS

Nos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFMG, foram recuperados 287 casos de MC diagnosticados no período de 1995 a 2017. Desses, foram excluídos 64 casos em que não foi possível obter informações clínicas suficientes para o estudo ou cujos blocos de parafina não estavam adequados ou suficientes para novos cortes histológicos. Com base nesses critérios, este estudo baseou-se na avaliação de 223 casos de MC.

4.1 Diagnóstico e distribuição quanto aos aspectos clínicos

A relação completa dos 223 casos estudados, os dados clínicos mais relevantes e os achados anatomopatológicos de cada paciente estão resumidos no Anexo A.

A idade dos 223 pacientes ao diagnóstico foi de 18 a 88 anos, com média de 60 anos e mediana de 62 anos (Figura 6).

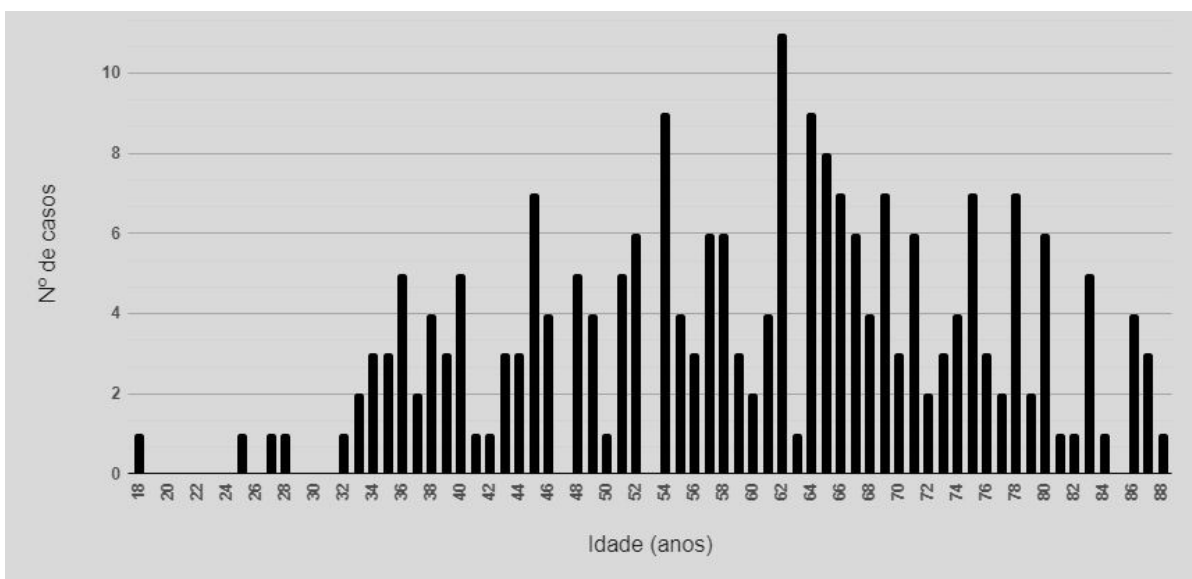


Figura 6 - Idade do paciente ao diagnóstico da lesão.

O subtipo histológico predominante foi o ES, 130 (58,3%) casos, seguido pelo LM / MLM, 55 (24,7%) casos, LA, 18 (9,0%) casos e N, 18 (8,1%) casos (Tabela 7).

Tabela 7 - Subtipos histológicos dos melanomas cutâneos		
Subtipo	Nº de casos	%
LM / MLM	55	24.7%
ES	130	58.3%
N	18	8.1%
LA	20	9.0%
Total	223	100.0%

LM / MLM = lentigo maligno / melanoma lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular.

Dos 223 casos avaliados, 122 (54,7%) eram lesões em mulheres e 101 (45,3%), em homens (Tabela 8). Não houve diferença significativa entre as prevalências do MC em homens e mulheres.

Tabela 8 - Subtipos histológicos de melanoma e gênero dos pacientes						
Gênero		Subtipo				Total
		LM / MLM	ES	LA	N	
Feminino	Nº de casos	36	62	12	12	122
	%	65,5%	47,7%	60,0%	66,7%	54,7%
Masculino	Nº de casos	19	68	8	6	101
	%	34,5%	52,3%	40,0%	33,3%	45,3%

LM / MLM = lentigo maligno / melanoma lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular.

Em relação à faixa etária, um (0,4%) caso ocorreu em paciente com menos de 20 anos, enquanto 196 (87,9%) casos foram em indivíduos com 40 anos ou mais e mais da metade deles (53,8%) em pessoas com 60 ou mais (Tabela 9). Entre os casos de LM / MLM, 54 (98,2%) ocorreram em pacientes maiores de 39 anos de idade, 38 (69,1%) deles em pessoas acima de 59 anos. Na faixa etária entre 20 e 39 anos, foram diagnosticados com MC 26 pacientes, sendo que 23 (88,5%) destes foram do subtipo ES, um (3,8%) caso de LM / MLM e dois (7,7%) casos de melanoma N.

Quanto à localização, em 95 (42,6%) casos o melanoma foi diagnosticado na região da cabeça e pescoço, em 54 (24,2%), no tronco, em 20 (9,0%), no membro superior, em 24 (10,8%), no membro inferior, em 28 (12,6%), na região acral e em dois (0,9%), o local não foi especificado (Figura 7). Agrupando as localizações em cabeça e pescoço, tronco e

extremidades (membros inferior e superior), foram 95 (42,6%) casos, 54 (24,2%) e 72 (32,6%), respectivamente.

Faixa etária		Subtipo				Total
		LM / MLM	ES	LA	N	
<20a	Nº de casos	0	1	0	0	1
	%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,4%
20-39a	Nº de casos	1	23	0	2	26
	%	1,8%	17,7%	0,0%	11,1%	11,7%
40-59a	Nº de casos	16	48	8	4	76
	%	29,1%	36,9%	40,0%	22,2%	34,1%
>59a	Nº de casos	38	58	12	12	120
	%	69,1%	44,6%	60,0%	66,7%	53,8%

LM / MLM = lentigo maligno / melanoma lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular.

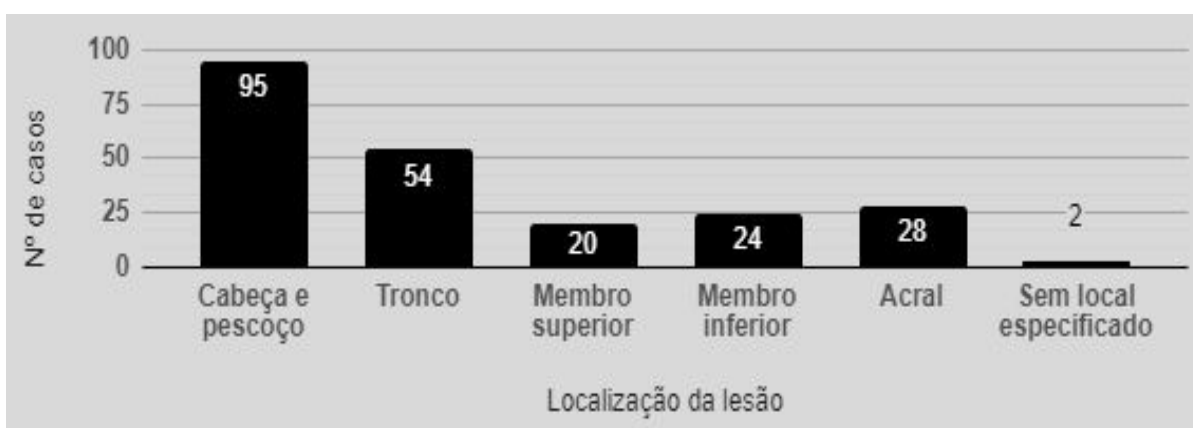


Figura 7 - Distribuição dos casos de acordo com a localização da lesão.

A localização e os subtipos histológicos de melanoma cutâneo estão resumidos na Tabela 10.

4.2 Estadiamento (categoria T) segundo a AJCC (2017)

O estadiamento (categoria T) para cada subtipo histológico está resumido na Figura 8. Ao todo, foram 42 (18,8%) casos T1a, 7 (3,1%) T1b, 12 (5,4%) T2a, 4 (1,8%) T2b, 8 (3,6%) T3a, 4 (1,8%) T3b, 2 (0,9%) T4a e 6 (2,7%) T4b. A maioria das lesões foram *in situ* (Tis), 138 (61,9%) dos casos.

Tabela 10 - Subtipos histológicos de melanoma e localização das lesões						
Localização das lesões		Subtipo				Total
		LM / MLM	ES	LA	N	
Cabeça e pescoço	Nº de casos	42	51	0	2	95
	%	76,4%	39,2%	0,0%	11,1%	42,6%
Tronco	Nº de casos	5	44	0	5	54
	%	9,1%	33,8%	0,0%	27,8%	24,2%
Membro superior	Nº de casos	7	11	0	2	20
	%	12,7%	8,5%	0,0%	11,1%	9,0%
Membro inferior	Nº de casos	1	21	0	2	24
	%	1,8%	16,2%	0,0%	11,1%	10,8%
Acral	Nº de casos	0	2	20	6	28
	%	0,0%	1,5%	100,0%	33,3%	12,5%
Não especificado	Nº de casos	0	1	0	1	2
	%	0,0%	0,8%	0,0%	5,6%	0,9%
Localização agrupada das lesões		LM / MLM	ES	LA	N	Total
Cabeça e pescoço	Nº de casos	42	51	0	2	95
	%	76,4%	39,5%	0,0%	11,8%	43,0%
Tronco	Nº de casos	5	44	0	5	54
	%	9,1%	34,1%	0,0%	29,4%	24,4%
Extremidades	Nº de casos	8	34	20	10	72
	%	14,5%	26,4%	100,0%	58,8%	32,6%

LM / MLM = lentigo maligno / melanoma lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular

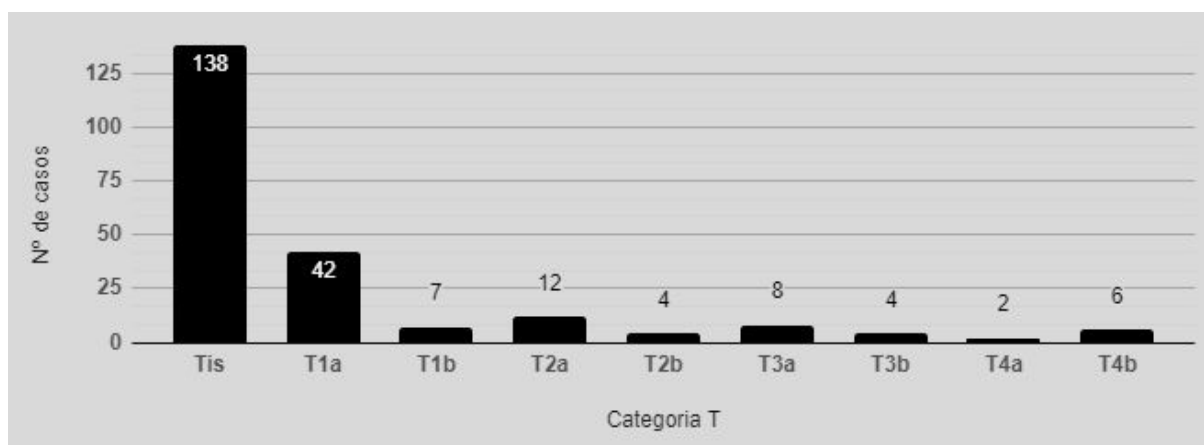


Figura 8- Distribuição das lesões segundo a categoria T.

As categorias T (estadiamento) foram agrupadas em: 1) Tis; 2) T1 (T1a e T1b); 3) T2 (T2a e T2b); 4) T3 ou acima (T3a, T3b, T4a e T4b). Segundo esse agrupamento, 47 (85,5%) dos casos de LM / MLM foram lesões *in situ* (Tis). Das lesões invasoras, 49 (57,6%) dos casos eram melanomas finos (espessura menor ou igual a 1,0 mm). Para estádios mais avançados,

destaca-se o subtipo N, em que 16 (88,9%) casos foram classificados como T2 ou acima (Tabela 11).

Tabela 11 - Subtipos histológicos de melanoma e categoria T das lesões						
Categoria T das lesões		Subtipo histológico				Total
		LM / MLM	ES	LA	N	
Tis	Nº de casos	47	76	15	0	138
	%	85,5%	58,5%	75,0%	0,0%	61,9%
T1a	Nº de casos	7	33	1	1	42
	%	12,7%	25,4%	5,0%	5,6%	18,8%
T1b	Nº de casos	0	6	0	1	7
	%	0,0%	4,6%	0,0%	5,6%	3,1%
T2a	Nº de casos	0	7	0	5	12
	%	0,0%	5,4%	0,0%	27,8%	5,4%
T2b	Nº de casos	0	1	1	2	4
	%	0,0%	0,8%	5,0%	11,1%	1,8%
T3a	Nº de casos	0	3	1	4	8
	%	0,0%	2,3%	5,0%	22,2%	3,6%
T3b	Nº de casos	1	2	0	1	4
	%	1,8%	1,5%	0,0%	5,6%	1,8%
T4a	Nº de casos	0	1	0	1	2
	%	0,0%	0,8%	0,0%	5,6%	0,9%
T4b	Nº de casos	0	1	2	3	6
	%	0,0%	0,8%	10,0%	16,7%	2,7%
Categoria T agrupada das lesões						
Tis	Nº de casos	47	76	15	0	138
	%	85,5%	58,5%	75,0%	0,0%	61,9%
T1a e T1b	Nº de casos	7	39	1	2	49
	%	12,7%	30,0%	5,0%	11,1%	21,9%
T2a e T2b	Nº de casos	0	8	1	7	16
	%	0,0%	6,2%	5,0%	38,9%	7,2%
T3a T3b T4a e T4b	Nº de casos	1	7	3	9	20
	%	1,8%	5,4%	15,0%	50,0%	9,0%

LM / MLM = lentigo maligno / melanoma lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular

4.3 Aspectos clínicos nos casos de melanoma cutâneo invasor

Das lesões invasoras, 85 casos, houve predominância do subtipo ES (63,5% dos casos), seguido pelo subtipo N (21,2% dos casos). (Tabela 12).

Tabela 12 - Subtipos histológicos dos melanomas invasores					
Subtipos	MLM	ES	LA	N	Total
Nº de casos	8	54	5	18	85
%	9,4%	63,5%	5,9%	21,2%	

MLM = melanoma lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular

O MC invasor predominou no tronco (28 casos, 33%), seguido da cabeça e pescoço (20 casos, 23,5%), membro inferior (16 casos, 18,8%), região acral (12 casos, 14,1%) e membro superior (7 casos, 8,2%). Em mulheres, a localização predominante foi o tronco e o membro inferior (13 casos em cada, 28,9%). Em homens, o tronco foi o local mais acometido (15 casos, 37,5%), seguido da cabeça e pescoço (10 casos, 25,0%). Não houve diferença significativa nas prevalências entre homens e mulheres. A relação entre melanomas invasores, gênero, faixa etária e localização agrupada está resumida na Tabela 13.

Tabela 13 - Subtipo histológico do melanoma invasor em relação a gênero, faixa etária e localização agrupada					
Subtipos	MLM	ES	LA	N	Total
Gênero	Nº de casos (%)				
Feminino	3 (37,5%)	28 (51,8%)	2 (40,0%)	12 (66,7%)	45 (52,9%)
Masculino	5 (62,5%)	26 (48,2%)	3 (60,0%)	6 (33,3%)	40 (47,1%)
Faixa etária	Nº de casos (%)				
< 20a	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
20-39a	0 (0,0%)	5 (9,3%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	7 (8,2%)
40-59a	1 (12,5%)	22 (40,7%)	4 (80,0%)	4 (22,2%)	31 (36,5%)
>59a	7 (87,5%)	27 (50,0%)	1 (20,0%)	12 (66,7%)	47 (55,3%)
Localização agrupada	Nº de casos (%)				
Cabeça e pescoço	4 (50,0%)	14 (25,9%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	20 (23,5%)
Tronco	2 (25,0%)	21 (38,9%)	0 (0,0%)	5 (27,8%)	28 (32,9%)
Extremidades	2 (25,0%)	18 (33,3%)	5 (100,0%)	10 (55,6%)	35 (41,2%)
Não especificado	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	1 (5,5%)	2 (2,4%)

MLM = melanoma lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular

4.4 Concordância interobservadores na análise histológica

No Anexo B estão descritas as orientações aos três patologistas (observadores) e as tabelas contendo os dados registrados por cada um deles.

Na avaliação da concordância interobservadores, o parâmetro invasão vascular teve concordância completa (100%). Ulceração, microssatelitose e neurotropismo tiveram concordância excelente (0,801 a 1,000), exceto o parâmetro microssatelitose, entre os observadores 1 e 3, com concordância ótima (0,601 a 1,000) (Tabela 14).

Tabela 14 – Concordância interobservador para ulceração, microssatelitose, invasão vascular e neurotropismo		
Invasão vascular		
Observadores	2	3
1	1,000	1,000
2		1,000
Ulceração		
Observadores	2	3
1	0,844	0,844
2		1,000
Microssatelitose		
Observadores	2	3
1	0,844	0,640
2		0,844
Neurotropismo		
Observadores	2	3
1	0,844	0,844
2		1,000

Teste Kappa

O autor deste trabalho, que foi incluído como o quarto observador na análise do parâmetro subtipo histológico, teve concordância ótima com os observadores 1 e 2 e moderada com o observador 3. Entre os observadores 1, 2 e 3, os índices de concordância foram ótimos (Tabela 15).

Tabela 15 – Concordância interobservador quanto ao subtipo histológico			
Observadores	2	3	4
1	0,744	0,607	0,739
2		0,672	0,713
3			0,585

Teste Kappa

Os resultados do teste Kappa para nível de invasão (Clark) e espessura (Breslow) estão descritos na Tabela 16, com níveis ótimos de concordância entre os observadores (entre 0,601 e 0,800).

Tabela 16 – Concordância interobservadores para espessura (Breslow) e nível de Clark		
Espessura (Breslow)		
Observadores	2	3
1	0,694	0,727
2		0,772
Nível de invasão (Clark)		
Observadores	2	3
1	0,700	0,650
2		0,668

Teste Kappa

A concordância entre os observadores para infiltrado linfocitário intratumoral não foi significativa entre observadores 1 e 2 e entre 1 e 3, assumindo valores negativos nos seus intervalos de confiança, o que sugere concordância esperada pelo acaso. O nível de concordância entre os observadores 2 e 3 foi regular (0,280) (Tabela 17).

Tabela 17 - Concordância interobservador para infiltrado linfocitário intratumoral		
Infiltrado linfocitário intratumoral		
Observadores	2	3
1	- 0,016	0,051
2		0,280

Teste Kappa

Considerando a importância de uma padronização mínima dos laudos anatomopatológicos de MC, a fim de contemplar todos os parâmetros recomendados pela AJCC para o diagnóstico histopatológico das lesões, no Anexo C está resumido o laudo hoje adotado no Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFMG, elaborado justamente a partir dos resultados obtidos na presente investigação.

5 DISCUSSÃO

O MC é neoplasia maligna agressiva e potencialmente letal que acomete pessoas mais jovens quando comparada a outras neoplasias malignas agressivas e fatais mais prevalentes no mundo (pulmão, mama, próstata, cólon) (NOONE *et al.*, 2018). Nas últimas décadas, o tumor vem apresentando incidência crescente, em boa parte do mundo, especialmente o subtipo histológico LM / MLM (GREVELING *et al.*, 2016; MIRZOYEV *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2015; SWETTER *et al.*, 2005; TOENDER *et al.*, 2014; WHITEMAN *et al.*, 2008; YASUTA *et al.*, 2015). Dada a grande importância do MC na prática clínica, esse estudo teve por objetivo caracterizar mais apropriadamente essa neoplasia na população atendida no HC-UFG, sobretudo quanto aos aspectos histopatológicos, para ajudar a compreender melhor o perfil da doença na casuística estudada.

Para realizar o estudo, inicialmente recuperaram-se os casos de melanomas diagnosticados histopatologicamente no HC-UFG, no período de 1995 a 2017. De todos os casos, foram recuperadas as lâminas histológicas e os blocos de parafina correspondentes. Em cada caso, avaliaram-se a qualidade e a adequação dos cortes histológicos para o correto diagnóstico anatomopatológico. Em muitos, foram feitos novos cortes histológicos e preparadas novas lâminas. Para inclusão no estudo, foram considerados apenas os casos em que a amostra tecidual era representativa da lesão e os cortes histológicos suficientes para diagnóstico. Usando-se esse procedimento, foi possível reunir mais de duas centenas da lesão (223 casos), o que pode ser uma amostra representativa de melanoma no Hospital das Clínicas da UFG. Inicialmente foram selecionados 287 casos com diagnóstico de MC, dos quais 64 foram excluídos (23,3%), em que os blocos de parafinas não foram localizados ou em que não foi possível a confecção de novos cortes histológicos.

Como em tantas outras neoplasias, a uniformização de indicadores, critérios e parâmetros diagnósticos é absolutamente indispensável para a comparação de resultados de estudos em diversas partes do mundo e, conseqüentemente, para se adotarem as melhores condutas médicas em cada paciente, em cada subtipo da lesão e em cada estágio evolutivo do tumor. Por isso mesmo, é altamente desejável o emprego de linguagem e procedimentos comuns para

lidar com a questão. Com esse objetivo, a AJCC, organismo internacional, disponibiliza periodicamente diretrizes para o diagnóstico da lesão em suas diferentes formas de apresentação e estágios evolutivos, a última delas publicada em 2017. Tendo essa publicação como referencial, procurou-se neste estudo aplicar tais critérios nos casos diagnosticados no HC-UFG nos últimos 20 anos. Ao se realizar tal tarefa, procurou-se descrever o perfil desse câncer na população atendida no HC-UFG, à luz do conhecimento científico mais recente disponível sobre o assunto.

A AJCC é responsável pela definição de critérios para o diagnóstico e o estadiamento de neoplasias em geral, servindo de base para as publicações sobre câncer da Organização Mundial de Saúde (OMS) e para os protocolos do Colégio Americano de Patologistas (CAP). Os parâmetros estabelecidos pela AJCC são definidos a partir da revisão de estudos feitos no mundo inteiro que relacionam parâmetros clínicos e histológicos com o prognóstico de cada neoplasia maligna. Para o melanoma, são preconizados vários indicadores histopatológicos, os quais devem ser cuidadosamente avaliados para se chegar ao diagnóstico preciso da lesão.

No presente estudo, comprovou-se que existe reprodutibilidade muito boa entre diferentes observadores quanto aos parâmetros de classificação histológica de MC e de determinação do seu estadiamento propostos pela AJCC, exceto quanto ao infiltrado linfocitário intratumoral. A análise de 40 casos da presente casuística por três patologistas não especialistas em lesões melanocíticas mas com boa experiência em Patologia Cirúrgica indica que é perfeitamente possível aplicar as recomendações elencadas na 8ª edição da publicação da AJCC (2017), conforme mostrado nas Tabelas 13, 14, 15 e 16.

Entre os parâmetros mais importantes para o prognóstico da lesão, representados pela sua espessura (índice de Breslow) e por ulceração, a concordância foi, respectivamente, ótima (acima de 0,6) e excelente (acima de 0,8). Na classificação dos subtipos da lesão, que tem notória importância diagnóstica, por outro lado, houve concordância moderada entre dois dos quatro examinadores, enquanto entre os demais pares de observadores o nível de concordância tenha sido ótimo (acima de 0,6). Nos demais parâmetros, exceto infiltrado linfocitário intratumoral, foram também encontrados níveis de concordância bons, acima de

0,800 para invasão vascular e neurotropismo, e acima de 0,600 para microssateliteose e nível de invasão.

Além da boa concordância interobservador na avaliação da espessura, apenas um dos casos utilizados apresentou divergências nas interpretações que implicariam em mudança de conduta (caso 8 - Anexo B). Atualmente, MC *in situ* e vasos finos não ulcerados são tratados com cirurgia local, enquanto os vasos maiores que 1,0 mm ou ulcerados são tratados com cirurgia local, linfadenectomia (sentinela ou ampla) e, em alguns casos, terapias adjuvantes (WONG *et al.*, 2012). No caso 8, os observadores discordaram na medida da espessura, o que na prática geraria dúvida sobre a conduta. A lesão do caso 8 foi classificada T1ba, T1a e T2a pelos observadores 1, 2 e 3, respectivamente. Com tais resultados, o autor fez nova análise do caso, tendo-se constatado que os cortes escaneados tinham qualidade de resolução inferior à dos demais casos, o que pode ter gerado as divergências entre os examinadores.

Uma ressalva em relação aos bons níveis de concordância nos parâmetros ulceração, invasão vascular e neurotropismo precisa ser considerada. Apesar de boa concordância entre os avaliadores, a baixa prevalência de ulceração, invasão vascular e neurotropismo pode ter elevado artificialmente os índices de concordância. Como pode-se observar no Anexo B, invasão vascular não foi encontrada em nenhum dos casos. Neurotropismo foi identificado por apenas um dos observadores (caso 6). Ulceração foi vista apenas por dois observadores em três casos (6, 28 e 37) e por um dos observadores em quatro casos (6, 28, 30 e 37). Em relação à discordância entre observadores quanto ao infiltrado linfocitário intratumoral, que não é tão complexa para ser avaliada, a explicação não está totalmente clara. Em estudo conduzido por Busam (BUSAM *et al.*, 2011) para avaliar a concordância desse parâmetro, foi realizado treinamento inicial com os observadores; neste estudo, durante o treinamento os níveis de concordância observados foram baixos; já na avaliação final, foram encontrados níveis bons de concordância, acima de 0,600. Uma das possibilidades aventadas para o resultado deste trabalho quanto à concordância interobservador do infiltrado linfocitário intratumoral é que seria necessário melhor explicação ou treinamento prévio dos examinadores sobre como avaliar corretamente esse parâmetro.

Em síntese e apesar das ressalvas, consideramos que no geral os parâmetros indicados pela AJCC são perfeitamente aplicáveis na prática do patologista não especialista. Neste estudo, os três patologistas mostraram concordância muito boa entre si, indicando que o diagnóstico dos subtipos de melanoma e os parâmetros essenciais para orientar o tratamento e estabelecer o seu prognóstico são bastante reprodutíveis. Mesmo em face de algumas discordâncias, a classificação para fins de tratamento só gerou dúvida em um dos casos avaliados. Tal constatação reforça ainda mais a importância de se aplicar, na prática cotidiana dos laboratórios de Anatomia Patológica, laudos padronizados para essa finalidade, como o proposto neste estudo (Anexo C).

Com pouco mais de duas centenas de pacientes avaliados (223 casos), não foi identificada diferença significativa entre as prevalências de MC em homens e mulheres. Alguns estudos relatam prevalência maior em homens (GARBE & LEITER, 2009; NOONE *et al.*, 2018), outros registram discreta predominância em mulheres. Já em concordância com o que ocorre no restante do mundo, neste estudo o MC prevaleceu em pacientes mais idosos, especialmente a partir de 59 anos (BELFORT & WAINSTEIN, 2014; BRANDÃO *et al.*, 2013; SIEGEL *et al.*, 2018). No Brasil, a lesão predominou no tronco em homens e nos membros inferiores em mulheres, como observado também nos Estados Unidos e Austrália (BELFORT & WAINSTEIN, 2014; CHEROBIN *et al.*, 2018; LANGLEY *et al.*, 1998; PEAK *et al.*, 2008). No presente estudo, o local mais frequentemente acometido foi a região da cabeça e pescoço quando se considerou o conjunto de lesões tanto *in situ* como invasoras. Quando tomado isoladamente, o MC invasor predominou no tronco, seguido da cabeça e pescoço e membros inferiores. Em homens, o local mais acometido por lesão invasora foi o tronco, seguido da cabeça e pescoço. Em mulheres, o tronco e os membros inferiores foram igualmente acometidos. Tais achados estão em concordância com os da literatura.

A distribuição dos subtipos histológicos da lesão tem algumas semelhanças e certas divergências com outras publicações, tanto na experiência brasileira como na mundial. Neste estudo, o subtipo mais prevalente foi o ES (130 casos, 58,3% da casuística), seguido pelo LM / MLM (55 casos, 24,7% da amostra); em 20 pacientes (9,0% dos casos) o subtipo histológico foi o melanoma acral e, como o menos prevalente, esteve o melanoma N, presente em 18

pacientes (8,1% do total). Entre os melanomas invasores, as prevalências dos subtipos foram: 54 casos (63,5%) de ES, 18 casos (21,2%) de nodular, oito casos (9,4%) de MLM e cinco casos (5,9%) de LA. Na literatura mundial, o subtipo ES corresponde a cerca de 70% dos melanomas, enquanto o LM / MLM é encontrado em 10 a 15% dos tumores; já o melanoma N encontra-se em faixa mais larga de prevalência (15 a 30% dos casos), enquanto o melanoma LA representa cerca de 5% dos casos (FERRARI *et al.*, 2008; GARBE & LEITER, 2009; van der LEEST *et al.*, 2014; MARKOVIC *et al.*, 2007; MICU *et al.*, 2012; MOREIRA *et al.*, 2014; PEAK *et al.*, 2008; SHAIKH *et al.*, 2012; SWETTER *et al.*, 2005).

Comparado ao estudo de BRANDÃO *et al.* (2013), o presente tem algumas diferenças consideráveis, embora ambos tenham utilizado uma série semelhante de pacientes. No entanto, é necessário destacar que esses autores consideraram apenas os dados dos prontuários clínicos (onde estavam registrados os diagnósticos anatomopatológicos feitos por diferentes patologistas, realizados tanto no HC-UFMG como em outros Serviços de Anatomia Patológica), enquanto esta investigação baseou-se no estudo anatomopatológico apenas dos casos diagnosticados no HC-UFMG (foi feita revisão histopatológica de todos os casos por dois patologistas, tendo o diagnóstico final sido estabelecido pela concordância de ambos). As diferenças mais marcantes são as prevalências do LM / MLM, encontrada em 35,7% da casuística de BRANDÃO *et al.* (2013) e em 24,7% no presente estudo, e do melanoma ES, correspondendo a 35,1% em BRANDÃO *et al.* (2013) e a 58,3% neste. Importante ressaltar que a série utilizada por Brandão *et al.* (2013) foi encerrada em 2010, enquanto a deste trabalho foi até 2017, o que também justifica parte da diferença encontrada.

Na grande maioria dos pacientes (187 casos, 83,9% da casuística), as lesões eram *in situ* ou tinham espessura igual ou menor que 1,0 mm, ou seja, neoplasias nos estágios Tis ou T1. Nesse estágio, o prognóstico é bom, com sobrevida em cinco anos de cerca de 90% dos pacientes (GERSHENWALD *et al.*, 2017a). Ou seja, a grande maioria dos pacientes com MC receberam diagnóstico precoce, quando o tratamento pode ser eficaz e permitir boa sobrevida.

A presente casuística pode ser considerada representativa da realidade do HC-UFMG, porém não se pode afirmar que seja a mesma de todo o estado de Minas Gerais e do Brasil. Portanto,

os dados aqui mostrados podem não refletir a realidade mineira e brasileira. O HC-UFMG dispõe de um serviço especializado em lesões melanocíticas, com profissionais experientes em dermatoscopia, condição que permite o diagnóstico precoce das lesões, inclusive os casos incharacterísticos (*featureless*) (BELFORT & WAINSTEIN, 2014), mas que não está disponível em muitos centros de atenção à saúde no país. Tal realidade não existe certamente no restante do estado de Minas Gerais e do país, especialmente na rede pública de saúde, que é a responsável pelo atendimento médico da maior parte da população brasileira.

Outra limitação do estudo foi a não avaliação do comprometimento linfonodal ou de outros órgãos por metástases das lesões estudadas. Apesar de os pacientes terem sido atendidos em hospital de alta complexidade, o HC-UFMG não realizou biópsia de linfonodo sentinela para estadiamento de melanoma e nem o tratamento de lesões avançadas em parte dos pacientes com indicação para esse procedimento, que foram feitos em outros serviços da rede pública de saúde de Belo Horizonte. Tal fato tornou difícil a recuperação dos casos para reavaliação histológica, com perda de alguns casos.

Os dados de incidência de muitas doenças no Brasil, inclusive dos cânceres, são incompletos e muitas vezes insuficientes para análise mais aprofundada, o que é altamente desejável e muitas vezes indispensável em termos de planejamento de ações em saúde. O presente estudo trouxe pequena mas sólida contribuição ao conhecimento dos melanomas no nosso meio, ao descrever mais de duas centenas de casos quanto aos principais aspectos clínicos das lesões e aos parâmetros histopatológicos recomendados pela AJCC para o seu diagnóstico e estadiamento. Este estudo ajuda a conhecer um pouco mais essa neoplasia tão temida na população, mas que sofreu considerável avanço no seu enfrentamento; melhor conhecimento dos aspectos anatomopatológicos contribui, certamente, para melhores condutas com os pacientes.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo, que envolveu avaliação clínica, epidemiológica e histopatológica de 223 pacientes no HC-UFMG com MC, possibilita as seguintes conclusões a respeito da casuística estudada:

1. MC são distribuídos igualmente em ambos os gêneros e acometem predominantemente indivíduos a partir de 59 anos de idade. A sede mais frequente da lesão é a região da cabeça e pescoço;
2. O tipo histológico predominante é o ES, com prevalência semelhante à relatada na literatura mundial. Quanto aos demais subtipos, há pequenas diferenças quando comparados a outros países ou regiões geográficas;
3. A maioria das lesões (61% dos casos) é diagnosticada no estágio *in situ*. Entre os melanomas invasores, a maioria dos casos (58%) corresponde a lesão fina (espessura até 1,0 mm). Ou seja, a grande parte das lesões pode ser diagnosticada em fase inicial, o que possibilita bom prognóstico;
4. Há boa ou excelente concordância entre diferentes patologistas, não especialistas em lesões melanocíticas, na avaliação da quase totalidade de parâmetros recomendados pela AJCC, quanto ao diagnóstico e ao estadiamento anatomopatológico. As diretrizes preconizadas pela AJCC podem ser aplicadas rotineiramente nos laboratórios de Anatomia Patológica, possibilitando a necessária uniformidade nos diagnósticos anatomopatológicos da lesão.
5. Apesar da boa concordância interobservador, esta pode ter sido elevada artificialmente em razão da baixa prevalência de invasão vascular, ulceração e neurotropismo nos casos estudados.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANNESSI, G. *et al.* **Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas.** J Am Acad Dermatol. 2007 May;56(5):759-67.
- ARGENZIANO, G. *et al.* **Dermoscopy features of melanoma incognito: indications for biopsy.** J Am Acad Dermatol. 2007 Mar;56(3):508-13.
- BALCH, C. M. *et al.* **Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification.** J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
- BELFORT, F. A.; WAINSTEIN, A. J. A. **Melanoma: Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento.** 2 ed. São Paulo: Editora Lemar, 2014.
- BRADFORD, P. T. *et al.* **Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005.** Arch Dermatol. 2009 Apr;145(4):427-34.
- BRANDÃO, F. V. *et al.* **Epidemiological aspects of melanoma at a university hospital dermatology center over a period of 20 years.** An Bras Dermatol. 2013 May-Jun;88(3):344-53.
- BRESLOW, A. **Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.** Ann Surg. 1970;172(5):902-908.
- BUSAM, K. J. *et al.* **Histologic classification of tumor-infiltrating lymphocytes in primary cutaneous malignant melanoma. A study of interobserver agreement.** Am J Clin Pathol. 2001 Jun;115(6):856-60.
- CHEROBIN, A. C. F. P. *et al.* **Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma.** An Bras Dermatol. 2018 Jan-Feb;93(1):19-26.
- CHOI, Y. D. *et al.* **Amelanotic acral melanomas: clinicopathological, BRAF mutation, and KIT aberration analyses.** J Am Acad Dermatol. 2013 Nov;69(5):700-7.
- CLARK, W. H. Jr. **A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behaviour.** In: Montagna W, Hu F, editors. Advances in the Biology of the Skin, Vol III. New York, NY, USA: Pergamon; 1967. pp. 621-647.
- CLARK, W. H. Jr. *et al.* **The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin.** Cancer Research. 1969;29(3):705-727.
- DUNCAN, L. M. **The classification of cutaneous melanoma.** Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Jun;23(3):501-13, ix.

ERDMANN, F. *et al.* **International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008—are recent generations at higher or lower risk?** Int J Cancer 2013;132(2):385–400.

FERLAY, J. *et al.* **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.** Int J Cancer 2010;127(12):2893–917.

FERRARI, N. M., Jr. *et al.* **Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study.** Sao Paulo Med J. 2008 Jan 2;126(1):41-7.

GARBE, C.; LEITER, U. **Melanoma epidemiology and trends.** Clin Dermatol. 2009 Jan-Feb; 27(1):3-9.

GENCOGLAN, G. *et al.* **Acral amelanotic verrucous melanoma: dermoscopic findings.** Dermatol Surg. 2011 Jan;37(1):107-10.

GERSHENWALD, J. E. *et al.* **Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.** CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-492.

GERSHENWALD, J. E. *et al.* **Melanoma of the skin.** In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York : Springer International Publishing; 2017:563-585.

GREVELING, K. *et al.* **Epidemiology of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma in the Netherlands, 1989-2013.** J Invest Dermatol. 2016 Oct;136(10):1955-1960.

HODIS, E. *et al.* **A landscape of driver mutations in melanoma.** Cell. 2012 Jul 20;150(2):251-63.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Página institucional.** Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma. Acesso em: 05 de junho de 2018.

JOHNSON, D. B. *et al.* **Melanoma driver mutations and immune therapy.** Oncoimmunology. 2016 Mar 10;5(5):e1051299.

KARIM-KOS, H. E. *et al.* **Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s.** Eur J Cancer 2008;44:1345–89.

KVASKOFF, M.; SISKIND, V.; GREEN, A. C. **Risk factors for lentigo maligna melanoma compared with superficial spreading melanoma: a case-control study in Australia.** Arch Dermatol. 2012 Feb;148(2):164-70.

LANGLEY, R. G. F.; *et al.* **Clinical characteristics.** In: Cutaneous melanoma, Balch, CM, Houghton, AN, Sober, AJ, Soong, SJ (Eds), Quality Medical Publishing, Inc, St. Louis 1998. p.81.

LANDIS, J. R., KOCH G. G. **The measurement of observer agreement for categorical data.** *Biometrics*, **33(1)**: 159-74, 1977.

LINO-SILVA, L.S. *et al.* **Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype.** *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(13):4189-4194.

LITTLE, E. G.; EIDE, M. G. **Update on the current state of melanoma incidence.** *Dermatol Clin*. 2012 Jul;30(3):355-61.

LONG, G. V. *et al.* **Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma.** *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1239-46.

LONG, G. V. *et al.* **Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials.** *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1743-1754.

MARKOVIC, S. N. *et al.* **Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis.** *Mayo Clin Proc*. 2007 Mar;82(3):364-80.

MICU, E. *et al.* **Superficial-spreading and nodular melanomas in Norway: a comparison by body site distribution and latitude gradients.** *Melanoma Res*. 2012 Dec;22(6):460-5.

MIRZOYEV, S. A. *et al.* **Incidence of lentigo maligna in Olmsted County, Minnesota, 1970 to 2007.** *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):443-8.

MOREIRA, J. *et al.* **Cutaneous malignant melanoma: a retrospective study of seven years (2006-2012).** *Acta Med Port*. 2014 Jul-Aug;27(4):480-8.

NOONE, A. M. *et al.* **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute.** Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.

PEAK, S. C. *et al.* **Cutaneous melanoma.** In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (Eds), McGraw Hill Medical, New York 2008. Vol I, p.1134.

POLLACK, L. A. *et al.* **Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005.** *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S78-86.

REBECCA, V. W.; SONDAK, V. K.; SMALLEY, K. S. **A brief history of melanoma: from mummies to mutations.** *Melanoma Res.* 2012 Apr;22(2):114-22.

SCARFÌ, F. *et al.* **Melanoma manifesting as a verrucous lesion in the interdigital toe space.** *Int J Dermatol.* 2014 Sep;53(9):1125-6.

SCOLYER, R. A. *et al.* **International Collaboration on Cancer Reporting.** Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol.* 2013 Dec;37(12):1797-814.

SEIDENARI, S. *et al.* **Clinical selection of melanocytic lesions for dermoscopy decreases the identification of suspicious lesions in comparison with dermoscopy without clinical preselection.** *Br J Dermatol.* 2006 May;154(5):873-9.

SHAIKH, W. R.; XIONG, M.; WEINSTOCK, M. A. **The contribution of nodular subtype to melanoma mortality in the United States, 1978 to 2007.** *Arch Dermatol.* 2012 Jan;148(1):30-6.

SHAIN, A. H. *et al.* **The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions.** *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1926-36.

SHOO, B. A.; SAGEBIEL, R. W.; KASHANI-SABET, M. **Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma at a melanoma referral center.** *J Am Acad Dermatol.* 2010 May;62(5):751-6.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. **Cancer statistics, 2018.** *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30.

SINGH, P.; KIM, H. J.; SCHWARTZ, R. A. **Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database.** *Melanoma Res.* 2016 Aug;26(4):395-400.

SNEYD, M. J.; COX, B. **A comparison of trends in melanoma mortality in New Zealand and Australia: the two countries with the highest melanoma incidence and mortality in the world.** *BMC Cancer* 2013;13(1):372.

SWETTER, S. M. *et al.* **Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000.** *J Invest Dermatol.* 2005 Oct;125(4):685-91.

TOENDER, A.; KJÆR, S. K.; JENSEN, A. **Increased incidence of melanoma in situ in Denmark from 1997 to 2011: results from a nationwide population-based study.** *Melanoma Res.* 2014 Oct;24(5):488-95.

VAN DER LEEST, R. J. *et al.* **Conditional survival of malignant melanoma in The Netherlands: 1994-2008.** *Eur J Cancer.* 2014 Feb;50(3):602-10.

VAZQUEZ, V. DE L. *et al.* **Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis.** BMC Res Notes. 2015 Jan 16;8:4.

VIROS, A. *et al.* **Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features.** PLoS Med. 2008 Jun 3;5(6):e120.

WHITEMAN, D. C. *et al.* **Changes in the incidence of cutaneous melanoma in the west of Scotland and Queensland, Australia: hope for health promotion?** Eur J Cancer Prev. 2008 Jun;17(3):243-50.

WONG, S. L. *et al.* **Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline.** J Clin Oncol. 2012 Aug 10;30(23):2912-8.

YAMAN, B.; AKALIN, T.; KANDILOĞLU, G. **Clinicopathological characteristics and mutation profiling in primary cutaneous melanoma.** Am J Dermatopathol. 2015 May;37(5):389-97.

YASUTA, M. *et al.* **A statistical study on malignant melanoma over the past 12 years in Fukui University Hospital.** Int J Clin Oncol. 2015 Feb;20(1):182-7.

ANEXO A - Relação dos casos avaliados, com os principais dados clínicos e achados anatomopatológicos*

Caso	Sub-tipo**	Idade (anos)	Gênero	Localização***	Espessura (Breslow)	Ulceração****	Nível de invasão (Clark)	Infiltrado inflamatório intratumoral*****	Mar-gens*****
1	LM	64	F	C/P	0.7	N	IV	A	L
2	ES	36	F	C/P	IS	N	I	A	C
3	ES	77	M	T	IS	N	I	A	L
4	LA	54	M	A	1.4	S	IV	A	C
5	LM	86	F	C/P	IS	N	I	A	L
6	ES	52	M	T	0.8	N	III	P/N	L
7	LA	67	F	A	IS	N	I	A	L
8	N	67	F	A	1.7	S	IV	P/N	L
9	ES	69	M	T	0.6	N	III	P/N	L
10	N	73	F	A	2.2	N	V	A	C
11	N	69	F	T	2.5	N	V	A	L
12	ES	34	M	MI	1.8	N	IV	P/N	L
13	ES	66	F	C/P	IS	N	I	A	L
14	ES	45	F	C/P	0.4	N	III	A	C
15	LM	65	F	T	IS	N	I	A	C
16	ES	55	M	C/P	IS	N	I	A	C
17	LA	68	M	A	IS	N	I	A	L
18	ES	64	M	MS	IS	N	I	A	N/A
19	ES	40	F	T	0.3	N	III	P/N	C
20	LA	62	F	A	IS	N	I	A	L
21	ES	65	M	T	0.6	N	III	P/N	C
22	ES	76	M	C/P	IS	N	I	A	C
23	ES	48	M	C/P	IS	N	I	A	L
24	ES	62	F	MI	IS	N	I	A	C
25	ES	51	F	MI	0.35	N	III	A	C
26	N	74	F	T	0.6	N	IV	A	L
27	ES	87	F	A	IS	N	I	A	C
28	N	83	F	C/P	0.9	N	IV	A	C
29	ES	86	M	C/P	2	N	IV	A	L
30	ES	73	F	C/P	IS	N	I	A	L

31	LA	64	F	A	IS	N	I	A	L
32	LA	43	M	A	4.3	S	V	A	C
33	LM	46	F	C/P	IS	N	I	A	L
34	ES	52	F	MS	IS	N	I	A	L
35	ES	56	F	MI	4	N	III	A	L
36	ES	83	F	C/P	IS	N	I	A	N/A
37	ES	71	M	T	0.4	N	III	P/N	N/A
38	N	38	M	T	1.5	N	IV	P/N	N/A
39	ES	45	M	T	1.2	N	IV	A	N/A
40	ES	46	M	C/P	0.25	N	II	A	N/A
41	N	76	F	A	1.5	N	IV	A	N/A
42	N	49	F	MI	1.6	N	IV	P/N	L
43	ES	68	M	T	0.7	N	III	P/N	C
44	N	78	F	MI	1.5	N	IV	A	C
45	N	39	F	C/P	1.7	S	IV	P/N	N/A
46	N	58	F	T	4.8	S	IV	P/A	C
47	ES	71	F	MS	0.2	N	II	A	L
48	ES	44	F	C/P	IS	N	I	A	N/A
49	ES	75	M	C/P	IS	N	I	A	C
50	ES	34	M	T	IS	N	I	A	L
51	ES	36	F	C/P	IS	N	I	A	L
52	ES	60	M	T	0.4	N	II	A	C
53	ES	25	M	C/P	IS	N	I	A	C
54	ES	61	M	T	0.6	N	III	A	L
55	ES	48	M	T	IS	N	I	A	C
56	ES	62	F	MI	0.9	S	IV	P/N	N/A
57	ES	79	F	MI	IS	N	I	A	L
58	ES	45	M	C/P	IS	N	I	A	C
59	ES	66	F	T	2.5	S	IV	A	L
60	LM	54	F	C/P	IS	N	I	A	L
61	LM	58	F	MS	IS	N	I	A	C
62	ES	74	M	C/P	IS	N	I	A	L
63	LA	67	M	A	IS	N	I	A	C
64	ES	37	F	C/P	IS	N	I	A	C
65	ES	68	M	C/P	IS	N	I	A	C
66	N	50	M	T	2.7	N	IV	P/N	L

67	LA	69	M	A	IS	N	I	A	N/A
68	LM	65	M	C/P	IS	N	I	A	C
69	ES	69	F	MI	0.2	N	II	A	L
70	LM	78	F	MI	2.5	S	IV	P/A	L
71	ES	42	F	MS	IS	N	I	A	L
72	LM	75	F	C/P	IS	N	I	A	C
73	LM	58	F	C/P	IS	N	I	A	C
74	ES	84	M	T	IS	N	I	A	L
75	LM	77	F	C/P	IS	N	I	A	L
76	LM	52	F	C/P	IS	N	I	A	N/A
77	ES	49	M	T	0.2	N	II	A	L
78	LA	40	F	A	IS	N	I	A	N/A
79	LM	62	F	C/P	IS	N	I	A	C
80	ES	62	M	T	IS	N	I	A	N/A
81	ES	38	F	MS	0.4	N	II	A	C
82	ES	27	F	C/P	IS	N	I	A	C
83	LM	67	F	C/P	IS	N	I	A	N/A
84	ES	65	F	T	IS	N	I	A	L
85	LM	62	M	C/P	IS	N	I	A	C
86	LM	62	M	C/P	IS	N	I	A	C
87	ES	59	M	C/P	IS	N	I	A	N/A
88	ES	70	M	T	IS	N	I	A	L
89	ES	65	F	MI	IS	N	I	A	C
90	ES	71	F	MS	IS	N	I	A	C
91	LA	43	F	A	IS	N	I	A	C
92	ES	55	M	T	IS	N	I	A	L
93	LM	57	F	MS	IS	N	I	A	C
94	ES	72	M	C/P	IS	N	I	A	C
95	LM	59	F	C/P	IS	N	I	A	L
96	N	60	M	A	7	S	IV	A	C
97	ES	33	M	C/P	IS	N	I	A	C
98	ES	78	M	C/P	IS	N	I	A	C
99	ES	75	F	T	IS	N	I	A	L
100	LA	66	F	A	IS	N	I	A	C
101	ES	36	F	MI	IS	N	I	A	L
102	ES	71	M	MI	0.4	N	II	A	L

103	ES	67	M	T	IS	N	I	A	L
104	ES	64	M	C/P	IS	N	I	A	L
105	ES	51	F	C/P	IS	N	I	A	C
106	ES	46	F	C/P	0.3	N	II	P/N	N/A
107	ES	78	F	C/P	2	N	IV	A	C
108	ES	64	M	T	IS	N	I	A	N/A
109	ES	64	M	T	IS	N	I	A	N/A
110	ES	33	M	C/P	IS	N	I	A	N/A
111	ES	73	M	C/P	0.8	N	IV	A	N/A
112	LM	75	M	C/P	IS	N	I	A	L
113	LM	58	F	C/P	IS	N	I	A	N/A
114	ES	45	F	T	0.4	N	II	P/A	N/A
115	ES	45	F	T	0.4	N	II	P/A	N/A
116	ES	45	F	T	0.65	N	III	P/A	N/A
117	ES	28	F	C/P	IS	N	I	A	L
118	LA	70	F	A	IS	N	I	A	C
119	LM	71	F	C/P	IS	N	I	A	L
120	LM	87	M	C/P	IS	N	I	A	C
121	LM	39	F	C/P	IS	N	I	A	L
122	ES	63	F	T	2	S	IV	A	N/A
123	LM	80	F	C/P	IS	N	I	A	C
124	LM	80	F	C/P	0.7	N	IV	A	C
125	ES	38	F	T	1.7	N	IV	A	L
126	LA	43	F	A	IS	N	I	A	L
127	LM	57	F	C/P	IS	N	I	A	L
128	ES	48	F	MI	IS	N	I	A	L
129	N	72	M	A	1.7	N	IV	A	L
130	LA	87	F	A	IS	N	I	A	L
131	ES	18	M	T	IS	N	I	A	L
132	LM	74	F	C/P	IS	N	I	A	C
133	LM	64	F	MS	IS	N	I	A	L
134	ES	80	M	C/P	0.6	N	III	P/N	L
135	ES	54	M	C/P	IS	N	I	A	L
136	N	54	M	MS	6.8	S	IV	A	L
137	ES	54	M	C/P	0.5	N	II	A	C
138	ES	54	F	MI	IS	N	I	A	C

139	ES	54	F	T	IS	N	I	A	C
140	ES	75	F	T	0.5	N	III	A	L
141	LM	80	M	C/P	0.5	N	II	A	L
142	LM	78	F	MS	IS	N	I	A	L
143	ES	80	M	C/P	IS	N	I	A	L
144	ES	36	M	C/P	IS	N	I	A	C
145	ES	36	M	C/P	IS	N	I	A	C
146	LM	61	M	T	IS	N	I	A	L
147	LA	83	M	A	IS	N	I	A	C
148	ES	69	F	MI	0.15	N	II	A	C
149	LM	49	F	C/P	IS	N	I	A	L
150	ES	34	M	T	IS	N	I	A	L
151	ES	55	F	MI	IS	N	I	A	L
152	LM	44	F	C/P	IS	N	I	A	C
153	ES	68	F	C/P	4.5	N	V	A	C
154	LA	79	M	A	2.3	N	IV	A	L
155	LM	55	F	MS	IS	N	I	A	L
156	ES	48	M	T	IS	N	I	A	N/A
157	ES	37	F	MI	0.7	N	III	A	L
158	ES	65	M	MS	IS	N	I	A	C
159	ES	44	F	C/P	IS	N	I	A	L
160	LM	78	M	T	0.3	N	II	A	L
161	LM	66	F	C/P	IS	N	I	A	C
162	ES	45	F	MI	0.85	S	IV	A	C
163	ES	81	M	C/P	0.5	N	II	A	L
164	ES	51	M	MS	0.5	N	II	A	L
165	ES	62	F	T	IS	N	I	A	L
166	ES	69	M	A	1.4	N	IV	A	L
167	ES	38	M	MI	IS	N	I	A	L
168	ES	59	F	MI	2.2	N	IV	A	L
169	LM	70	F	C/P	IS	N	I	A	C
170	ES	48	F	T	IS	N	I	A	L
171	ES	83	M	C/P	IS	N	I	A	C
172	LM	75	M	MS	0.55	N	III	A	C
173	N	66	M	N/E	3.4	N	IV	A	L
174	ES	39	M	C/P	IS	N	I	A	L

175	LM	66	F	C/P	IS	N	I	A	C
176	ES	57	M	T	IS	N	I	A	L
177	ES	61	M	N/E	0.2	N	II	A	L
178	ES	58	M	T	0.6	N	IV	A	L
179	N	76	F	A	2.1	S	IV	A	L
180	ES	40	F	T	2.2	N	IV	P/N	L
181	LM	52	M	T	0.45	N	II	A	L
182	LM	82	M	C/P	IS	N	I	A	C
183	LM	64	M	C/P	0.28	N	II	A	C
184	ES	56	F	T	0.38	N	II	A	L
185	ES	54	F	MS	IS	N	I	A	L
186	LM	80	M	C/P	IS	N	I	A	L
187	ES	35	F	C/P	IS	N	I	A	L
188	ES	35	F	C/P	IS	N	I	A	L
189	ES	56	F	MI	3	S	IV	A	L
190	ES	67	M	T	IS	N	I	A	L
191	ES	86	M	C/P	0.75	S	III	A	L
192	LA	46	M	A	IS	N	I	A	C
193	LM	88	M	C/P	IS	N	I	A	C
194	LM	71	M	C/P	IS	N	I	A	C
195	LA	51	F	A	4.5	S	IV	A	C
196	LM	83	M	C/P	IS	N	I	A	L
197	LM	86	M	C/P	IS	N	I	A	L
198	ES	61	M	T	6	S	IV	A	L
199	ES	65	F	C/P	0.4	N	II	A	C
200	ES	49	M	T	IS	N	I	A	C
201	LM	52	F	C/P	IS	N	I	A	L
202	ES	40	M	C/P	IS	N	I	A	L
203	ES	40	M	T	IS	N	I	A	L
204	ES	58	M	MS	0.5	N	II	A	L
205	N	64	F	MS	13	N	V	P/N	C
206	LM	69	M	C/P	IS	N	I	A	C
207	ES	74	M	C/P	0.7	N	III	A	L
208	ES	54	M	MI	0.95	N	III	P/N	L
209	LM	66	F	C/P	IS	N	I	A	L
210	ES	57	F	MS	IS	N	I	A	C

211	LM	78	F	C/P	IS	N	I	A	L
212	ES	35	F	C/P	IS	N	I	A	L
213	LM	62	F	C/P	IS	N	I	A	C
214	LM	41	M	C/P	IS	N	I	A	C
215	LA	52	F	A	0.7	N	II	A	L
216	LA	65	F	A	IS	N	I	A	L
217	ES	62	M	T	IS	N	I	A	L
218	LM	51	F	T	IS	N	I	A	L
219	LM	75	F	MS	IS	N	I	A	C
220	ES	57	F	C/P	IS	N	I	A	L
221	ES	57	F	C/P	IS	N	I	A	L
222	ES	32	F	MI	0.7	N	III	P/N	L
223	ES	62	F	C/P	1.05	N	III	A	L

(*) Não foram incluídos na tabela invasão vascular, neurotropismo, microssateliteose e regressão (não foi identificado nenhum desses parâmetros nos casos avaliados).

(**) **Subtipo:** LM = lentigo maligno / melanoma lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular. **Gênero:** F = feminino; M = masculino.

(***) **Localização:** C/P = cabeça / pescoço; T = tronco; A = acral; MS = membro superior; MI = membro inferior; N/E = não especificado. **Espessura:** IS = *in situ*.

(****) **Ulceração:** N = não; S = sim.

(*****) **Infiltrado inflamatório intratumoral:** A = ausente; P/N = presente e não acentuada; P/A = presente e acentuada.

(*****) **Margens:** L = livres; C = comprometidas; N/A = não avaliável.

ANEXO B - Orientações sobre o procedimento

“PASSO A PASSO:

1) INSTALE EM SEU COMPUTADOR O APLICATIVO CASEVIEWER (arquivo seguro)

2) ABRA OS ARQUIVOS .MRXS (estão fora das pastas) PARA ABRIR AS LÂMINAS ESCANEADAS

3) OS MELHORES CORTES ESTÃO MARCADOS COM UMA SETA

4) O PROGRAMA CASEVIEWER É BEM SIMPLES. COM O MOUSE, É POSSÍVEL APROXIMAR, MOVER E MEDIR (caso tenham dúvida, nos *pendrives* existe um arquivo com instruções sobre o mesmo).

5) PREENCHER A PLANILHA COM OS DADOS: SUBTIPO (LM = lentigo maligno; ES = extensivo superficial; LA = lentiginoso acral; N = nodular), CLARK (1 = nível I; 2 = nível II; 3 = nível III; 4 = nível IV; 5 = nível V), BRESLOW - ESPESSURA (0 = in situ; 1 = <0,8 mm; 2 = 0,8-1,0 mm; 3 = >1,0-2,0 mm; 4 = >2,0-4,0 mm; 5 = >4,0 mm), ÍNDICE MITÓTICO (0 = <1 mitose/mm²; 1 = >1 mitose/mm²); ULCERAÇÃO (N = não identificado; S = identificado); MICROSSATELITOSE (N = não identificado; S = identificado); INVASÃO VASCULAR (N = não identificado; S = identificado); NEUROTROPISMO (N = não identificado; S = identificado); INFILTRADO LINFOCITÁRIO INTRATUMORAL (N = não identificado; S = identificado).

6) ESTA AVALIAÇÃO ENVOLVE 40 CASOS DE MELANOMA CUTÂNEO, TODOS COM INFORMAÇÕES SOBRE LOCALIZAÇÃO DA LESÃO E IDADE DOS PACIENTES”.

Espessura (Breslow)			
Observadores			
Casos	1	2	3
1	0	0	0
2	0	1	1
3	0	0	0
4	1	2	2
5	0	0	0
6	4	3	3
7	1	1	1
8	2	1	3
9	1	1	1
10	0	0	0

11	0	1	0
12	0	0	0
13	0	0	0
14	1	1	1
15	1	1	1
16	0	0	0
17	1	1	1
18	0	0	0
19	2	2	2
20	0	0	0
21	0	0	0
22	0	1	1
23	0	0	0
24	0	0	0
25	1	1	0
26	2	2	1
27	4	4	4
28	4	4	4
29	1	1	1
30	4	4	4
31	1	1	1
32	0	0	0
33	0	1	0
34	0	0	0
35	1	0	1
36	0	0	0
37	3	3	3
38	0	0	0
39	1	1	1
40	0	0	0
Legenda	0 = <i>in situ</i> ; 1 = <0.8 mm; 2 = 0,8-1,0 mm; 3 = >1,0-2,0 mm; 4 = >2,0-4,0 mm; 5 = >4,0 mm.		

Ulceração			
Observadores			
Casos	1	2	3

1	N	N	N
2	N	N	N
3	N	N	N
4	N	N	N
5	N	N	N
6	S	S	S
7	N	N	N
8	N	N	N
9	N	N	N
10	N	N	N
11	N	N	N
12	N	N	N
13	N	N	N
14	N	N	N
15	N	N	N
16	N	N	N
17	N	N	N
18	N	N	N
19	N	N	N
20	N	N	N
21	N	N	N
22	N	N	N
23	N	N	N
24	N	N	N
25	N	N	N
26	N	N	N
27	N	N	N
28	S	S	S
29	N	N	N
30	S	N	N
31	N	N	N
32	N	N	N
33	N	N	N
34	N	N	N
35	N	N	N
36	N	N	N

37	S	S	S
38	N	N	N
39	N	N	N
40	N	N	N
Legenda	N = não identificado; S = identificado		

Subtipo histológico				
Observadores				
Casos	1	2	3	4
1	LM	LM	LM	LM
2	ES	ES	ES	ES
3	LM	LM	LM	LM
4	ES	ES	ES	ES
5	LA	LA	LA	LA
6	LA	LA	LA	N
7	ES	ES	ES	ES
8	ES	ES	ES	ES
9	ES	ES	ES	ES
10	LM	ES	LM	LM
11	ES	ES	ES	ES
12	LA	LA	LA	LA
13	ES	ES	LM	ES
14	ES	ES	ES	ES
15	LM	ES	ES	ES
16	ES	ES	ES	ES
17	ES	ES	ES	ES
18	LA	LA	LA	ES
19	N	ES	ES	N
20	ES	ES	LM	ES
21	LA	LA	LA	LA
22	ES	ES	ES	ES
23	LM	LM	LM	LM
24	ES	ES	LM	ES
25	ES	ES	ES	ES
26	ES	ES	ES	ES
27	N	N	N	N

28	N	N	N	ES
29	LM	ES	ES	ES
30	N	N	N	N
31	LM	ES	ES	ES
32	LM	LM	LM	LM
33	ES	ES	LM	ES
34	ES	ES	ES	ES
35	ES	ES	LA	ES
36	LM	LM	LM	LM
37	ES	ES	ES	ES
38	ES	ES	ES	ES
39	ES	LM	ES	ES
40	ES	ES	LM	ES
Legenda	ES = extensivo superficial; LM = lentigo maligno / melanoma lentigo maligno; N = nodular; LA = lentiginoso acral.			

Nível de invasão (Clark)			
Observadores			
Casos	1	2	3
1	1	1	1
2	1	3	3
3	1	2	1
4	2	3	3
5	1	1	1
6	4	4	3
7	2	2	2
8	2	2	2
9	2	3	3
10	1	1	1
11	1	2	1
12	1	1	1
13	1	1	1
14	2	2	2
15	2	2	2
16	1	1	1
17	2	2	3

18	1	1	1
19	4	4	4
20	1	1	1
21	1	1	1
22	1	2	2
23	1	1	1
24	1	1	1
25	2	2	1
26	3	3	2
27	4	4	4
28	4	4	4
29	2	2	2
30	4	4	4
31	2	2	2
32	1	1	1
33	1	2	1
34	1	1	1
35	2	1	2
36	1	1	1
37	4	4	4
38	1	1	1
39	3	3	2
40	1	1	1
Legenda	1: nível I; 2: nível II; 3: nível III; 4: nível IV; 5: nível V.		

Microsatelitose			
Observadores			
Casos	1	2	3
1	N	N	N
2	N	N	N
3	N	N	N
4	N	N	N
5	N	N	N
6	N	N	N
7	N	N	N

8	N	N	N
9	N	N	N
10	N	N	N
11	N	N	N
12	N	N	N
13	N	N	N
14	N	N	N
15	N	N	N
16	N	N	N
17	N	N	N
18	N	N	N
19	N	N	N
20	N	N	N
21	N	N	N
22	N	N	N
23	N	N	N
24	N	N	N
25	N	N	N
26	N	N	N
27	N	N	N
28	S	N	N
29	N	N	N
30	N	N	N
31	N	N	N
32	N	N	N
33	N	N	N
34	N	N	N
35	N	N	N
36	N	N	N
37	N	N	N
38	N	N	N
39	N	N	S
40	N	N	N

Legenda	N = não identificado; S = identificado
---------	--

Invasão vascular			
Observadores			
Casos	1	2	3
1	N	N	N
2	N	N	N
3	N	N	N
4	N	N	N
5	N	N	N
6	N	N	N
7	N	N	N
8	N	N	N
9	N	N	N
10	N	N	N
11	N	N	N
12	N	N	N
13	N	N	N
14	N	N	N
15	N	N	N
16	N	N	N
17	N	N	N
18	N	N	N
19	N	N	N
20	N	N	N
21	N	N	N
22	N	N	N
23	N	N	N
24	N	N	N
25	N	N	N
26	N	N	N
27	N	N	N
28	N	N	N

29	N	N	N
30	N	N	N
31	N	N	N
32	N	N	N
33	N	N	N
34	N	N	N
35	N	N	N
36	N	N	N
37	N	N	N
38	N	N	N
39	N	N	N
40	N	N	N
Legenda	N = não identificado; S = identificado		

Neurotropismo			
Observadores			
Casos	1	2	3
1	N	N	N
2	N	N	N
3	N	N	N
4	N	N	N
5	N	N	N
6	S	N	N
7	N	N	N
8	N	N	N
9	N	N	N
10	N	N	N
11	N	N	N
12	N	N	N
13	N	N	N
14	N	N	N
15	N	N	N
16	N	N	N

17	N	N	N
18	N	N	N
19	N	N	N
20	N	N	N
21	N	N	N
22	N	N	N
23	N	N	N
24	N	N	N
25	N	N	N
26	N	N	N
27	N	N	N
28	N	N	N
29	N	N	N
30	N	N	N
31	N	N	N
32	N	N	N
33	N	N	N
34	N	N	N
35	N	N	N
36	N	N	N
37	N	N	N
38	N	N	N
39	N	N	N
40	N	N	N
Legenda	N = não identificado; S = identificado		

Infiltrado linfocitário intratumoral			
Observadores			
Casos	1	2	3
1	N	N	N
2	N	S	N
3	N	S	N
4	N	S	S
5	N	N	N

6	N	S	N
7	S	S	N
8	N	S	N
9	N	S	S
10	N	N	N
11	N	S	N
12	N	N	N
13	N	N	N
14	S	S	S
15	N	S	S
16	N	S	N
17	S	S	S
18	N	N	N
19	S	N	N
20	N	N	N
21	N	N	N
22	N	S	S
23	N	N	N
24	N	N	N
25	S	N	N
26	N	S	S
27	N	S	N
28	N	S	S
29	N	S	S
30	N	S	S
31	N	S	N
32	N	S	N
33	N	S	N
34	N	S	N
35	N	S	N
36	N	S	N
37	N	S	S
38	N	S	N
39	S	S	N
40	N	S	N
Legenda	N = não identificado; S = identificado		

ANEXO C - Laudo anatomopatológico padronizado no Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFMG

LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO DE MELANOMA CUTÂNEO

Serviço de Anatomia Patológica HC-UFMG

Exame n°:

Tipo de biópsia:

Local da biópsia:

Diagnóstico: Melanoma cutâneo *in situ* invasor

Subtipo histológico: 1) Lentigo maligno (melanoma); 2) Extensivo superficial; 3) Nodular; 4) Lentiginoso acral;

5) Outro (especificar:); 6) Não classificável

Fase de crescimento: radial vertical

Nível de invasão (Clark): I II III IV V

Espessura (Breslow): _____ mm Não se aplica (*in situ*)

Ulceração: presente ausente

Microssateliteose (invasor): presente ausente

Índice mitótico (invasor): ____ / mm²

Invasão vascular (invasor): presente não identificada

Neurotropismo (invasor): presente não identificado

Infiltrado inflamatório intratumoral (invasor): presente ausente

Regressão: presente ausente

Margens cirúrgicas: livres (especificar menor margem:)

comprometidas (especificar:)

Nevo associado: presente ausente

Outros achados:

Estadiamento patológico (pTNM, segundo AJCC 2017):

Conclusão:

