

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

João Renato Vianna Gontijo

**PROGNÓSTICO E DESFECHO CLÍNICO EM PACIENTES COM MELANOMA  
*IN SITU* E MELANOMA FINO**

Belo Horizonte

2021

**João Renato Vianna Gontijo**

**PROGNÓSTICO E DESFECHO CLÍNICO EM PACIENTES COM MELANOMA  
*IN SITU* E MELANOMA FINO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Flávia Vasques Bittencourt

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Sancy Leachman

Belo Horizonte

2021

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitora**

Prof<sup>ª</sup>. Sandra Regina Goulart de Almeida

### **Vice-reitor**

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Fábio Alves da Silva Junior

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Humberto José Alves

### **Vice-Diretora da Faculdade de Medicina**

Prof<sup>ª</sup>. Alamanda Kfoury Pereira

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Prof<sup>ª</sup>. Eliane Viana Mancuzo

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

### **Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação**

Prof<sup>ª</sup>. Eli Iola Gurgel Andrade

### **Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Prof<sup>ª</sup>. Teresa Cristina Abreu Ferrari

### **Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Prof<sup>ª</sup>. Gilda Aparecida Ferreira

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Prof<sup>ª</sup>. Claudia Alves Couto

Prof<sup>ª</sup>. Gilda Aparecida Ferreira

Prof<sup>ª</sup>. Luciana Costa Faria

Prof<sup>ª</sup>. Luciana Diniz Silva

Prof<sup>ª</sup>. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Prof<sup>ª</sup>. Suely Meireles Rezende

Prof<sup>ª</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Representante discente -Fábia Carolina Pereira Resende.

G641 Gontijo, João Renato Vianna.  
Prognóstico e desfecho clínico em pacientes com melanoma in situ e melanoma fino [manuscrito]. / João Renato Vianna Gontijo. - - Belo Horizonte: 2021.  
117 f.: il.  
Orientador (a): Flávia Vasques Bittencourt.  
Coorientador (a): Sancy Leachman.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Melanoma. 2. Metástase Neoplásica. 3. Neoplasias Cutâneas. 4. Prognóstico. 5. Recidiva. 6. Dissertação Acadêmica. I. Bittencourt, Flávia Vasques. II. Leachman, Sancy. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QZ 360



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

### FOLHA DE APROVAÇÃO

PROGNÓSTICO E DESFECHO CLÍNICO EM PACIENTES COM MELANOMA IN SITU E MELANOMA FINO

JOÃO RENATO VIANNA GONTIJO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia vinte e três de dezembro de dois mil e vinte e um, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Flávia Vasques Bittencourt - Orientadora  
UFMG

Antonio Carlos Martins Guedes  
UFMG

José Antonio Sanches Junior  
USP

Belo Horizonte, 23 de dezembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por Flávia Vasques Bittencourt, Professora do Magistério Superior, em 27/12/2021, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.743, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por José Antonio Sanches Junior, Usuário Externo, em 27/12/2021, às 18:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.743, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Antônio Carlos Martins Guedes, Professor do Magistério Superior, em 09/02/2022, às 09:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.743, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 1159165 e o código CRC 90AEC703.

## **Agradecimentos**

À Flávia, por sua orientação minuciosa, sempre disposta a ensinar e transmitir seus conhecimentos. Pelo exemplo profissional e docente, e principalmente pela amizade e apoio em todos os momentos.

Ao meu pai, pela oportunidade única de ter sido seu aluno na graduação e na vida. Companheiro de trabalho, das pescarias, caçadas e da boa mesa. Por me mostrar as qualidades e importância do meio acadêmico, mas também do lazer, dos amigos e da família.

À minha mãe, meu maior exemplo de perseverança e força. Por nunca ter perdido a esperança, não importando os muitos obstáculos e desafios que enfrentou. À Mari, minha irmã, pela amizade e apoio durante a vida.

À toda minha família: os Gontijos, Viannas, Andrades e Amigos. Vocês são o grande motivo da minha felicidade e certeza de apoio incondicional. Aos meus avós, como vocês foram importantes para a formação do meu caráter e quanta falta fazem.

À Dra. Sancy Leachman, pela sua orientação durante meu período no exterior. Por sua generosa oferta de compartilhamento do banco de dados da sua instituição e pelas contribuições neste trabalho.

Aos doutores Jim e Diane Baker, por todo o auxílio e apoio durante toda a minha formação. Pela amizade, pescarias e ensinamentos.

Aos Professores Sinésio Talhari e Anete Talhari, exemplos de comprometimento com a dermatologia clínica e tropical, amigos que herdei com orgulho.

Aos Professores de Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte, por todo auxílio e incentivo durante minha formação. Particularmente ao Dr. Jackson Machado e Dra. Maria Sílvia Sousa, pelo empenho e amizade.

Ao Hospital Mater Dei e sua diretoria, pela oportunidade de trabalho e contribuição contínua na minha formação.

Ao Professor Alberto Wainstein, pela leitura minuciosa deste trabalho e por suas contribuições. Ao Professor Geraldo Magela, pelo apoio e ensino desde a residência e pelo auxílio neste trabalho.

Aos professores da FM-UFMG e médicos da Dermatologia, Andrea Machado, Claudemir Aguilari, Cláudia Silva, Everton Silva, Antônio Carlos Matins Guedes, Glaysson Tassara, Luciana Baptista, Marcelo Grossi e Wandilza Santos, pelo ensino durante a graduação e na vida acadêmica, pelo comprometimento com a pesquisa e ensino, sem o qual nada disso seria possível.

À Alyne, por me fazer sempre uma pessoa melhor. Meu amor incondicional.



## Resumo

**Fundamentos:** há uma escassez de dados na literatura quanto à taxa de recorrência e de metástase em pacientes com melanomas *in situ* (MIS) e melanomas finos (MF) (índice de Breslow  $\leq 1,0$  mm), bem como dos fatores de risco associados a estes tumores iniciais. **Objetivos:** avaliar a prevalência e as características dos pacientes com MIS e MF que apresentaram recorrência local (RL), metástase ou óbito. **Métodos:** foi realizado um estudo observacional, retrospectivo de pacientes com MIS e MF diagnosticados em um período de 23 anos (1997 a 2020), no Departamento de Dermatologia da *Oregon Health and Science University*, Estados Unidos da América, Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e consultório privado localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais. Foram analisadas características como sexo, idade, história familiar de melanoma, tempo de seguimento, localização do tumor (cabeça e pescoço, tronco anterior, tronco posterior, membros superiores, membros inferiores e acral), número de melanomas, ocorrência de outras neoplasias não-melanocíticas (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular) e índice de Breslow, e sua associação com a RL, metástase ou óbito. O Teste Exato de Fisher foi utilizado para identificação de fatores prognósticos independentes. As curvas de sobrevida usando o estimador de Kaplan-Meier e comparadas com o teste log-rank para as variáveis foram realizadas. **Resultados:** foram incluídos 1122 pacientes, com uma taxa de metástases calculada de 1,3% ( $n = 14$ ), sendo que o tumor inicial era MIS em apenas dois pacientes e os outros 12 (85,7%) eram MF. A taxa de RL encontrada foi de 1,9% ( $n = 21$ ); destes, 66,7% eram MIS e 33,3% MF. Oito óbitos (0,7%) decorrentes da neoplasia foram encontrados. O índice de Breslow apresentou associação com pior prognóstico ( $p = 0,01$ ) e a sobrevida global foi pior nos pacientes com MIS localizados na cabeça e pescoço ( $p = 0,03$ ). Nos MF essa relação foi pior em tumores de tronco posterior e de cabeça e pescoço ( $p = 0,008$ ). O tempo médio de seguimento do grupo que apresentou RL foi de 121,7 meses ( $60,3 \pm 5,8$  meses 95% IC [5,8 - 246,1]), enquanto nos pacientes com metástases foi de 102,2 meses ( $102,2 \pm 77,7$  meses 95% IC [16,1 - 236,1]). Durante o seguimento clínico, 31,9% dos pacientes apresentaram ao menos um carcinoma basocelular e 22,9% ao menos um carcinoma espinocelular. **Conclusão:** estes achados demonstram que apesar do bom prognóstico em pacientes com MF e MIS, em alguns casos eles podem ser agressivos e possuir a capacidade de metastatização. O achado de outras neoplasias durante o seguimento aliado aos dados de recorrência sugerem a necessidade de vigilância médica a longo prazo de pacientes com melanoma.

**Palavras-chave:** melanoma; metástase; neoplasia cutânea; prognóstico; recidiva

## Abstract

**Background:** there is a lack of data regarding the possibility and rate of local recurrence (LR) and metastasis in patients with melanomas in situ (MIS) and thin melanomas (TM) (Breslow thickness  $\leq 1.0$  mm), as well as risk factors associated with these initial tumors. **Objectives:** to assess the prevalence and features of patients with MIS and TM who had LR, metastasis or death by melanoma. **Methods:** this is an observational, retrospective study with MIS and TM, diagnosed in a 23-years-period (1997 to 2020) at the Department of Dermatology from Oregon Health and Science University, United States of America; Dermatology Service of Hospital das Clínicas from Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil and a private office at Brazil. Features such as sex, age, familial history of melanoma, follow-up duration, tumor site (head and neck, anterior trunk, posterior trunk, upper extremities, lower extremities and acral), number of melanomas, death due to melanoma, occurrence of non melanocytic neoplasms (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma), Breslow thickness, and their relation with LR, metastasis or death, were analyzed. Fisher's Exact test was used to identify independent prognostic factors. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test. **Results:** 1122 patients were analyzed, metastasis rate was 1.3% ( $n = 14$ ), and the initial tumor was MIS in only two patients; the other 12 (85.7%) were TM. LR rate was 1.9% ( $n = 21$ ), and in this group, 66.7% were MIS and 33.3% TM. Breslow thickness was associated with worse prognosis ( $p = 0.01$ ) and overall survival rate was worse in patients with MIS located in the head and neck ( $p = 0.03$ ). In TM, this relationship was worse in tumors located at the posterior trunk and head and neck ( $p = 0.008$ ). Average follow-up time in the LR group was 121,7 months (121,7 months ( $60,3 \pm 5,8$  months 95% CI [5,8 - 246,1]) and 102,2 months (102,2  $\pm$  77,7 months 95% CI [16,1 - 236,1]) in patients that had metastasis. During clinical follow-up, 31.9% of patients had at least one basal cell carcinoma and 22.9% of patients had at least one squamous cell carcinoma. **Conclusion:** the results demonstrate that despite the good prognosis in patients with TM and MIS, in some cases they can be aggressive and have the ability to metastasize. Findings of other neoplasms during follow-up combined with recurrence data suggest the need for long-term medical surveillance in patients with melanoma.

**Key words:** melanoma; neoplasm metastasis; prognosis; recurrence; skin neoplasms

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Frequência das variáveis analisadas de acordo com subgrupo e total .....	69
Tabela 2 - Características dos pacientes que apresentaram metástases.....	71
Tabela 3 - Modelo de regressão logística para as variáveis analisadas nos pacientes com melanoma <i>in situ</i> sua relação com a recorrência.....	73
Tabela 4 - Modelo de regressão logística para as variáveis analisadas nos pacientes com melanoma fino e sua relação com a recorrência .....	73
Tabela 5 - Modelo de regressão logística para as variáveis analisadas nos pacientes com melanoma fino e sua relação com a metástase.....	75

## Lista de Quadros

Quadro 1 - Sistema de estadiamento da AJCC para pacientes em estágio I e II .....	28
Quadro 2 - Alterações nas definições dos tumores T1.....	29
Quadro 3 - Estudos que avaliaram os fatores de risco e prognóstico em melanomas.....	44
Quadro 4 - Estudos que avaliaram a recorrência local e metástase .....	46

## Lista de Figuras

Figura 1- Taxa de novos casos e de morte por melanomas a cada 100.000 habitantes nos EUA ao longo dos anos .....	19
Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida específica do melanoma de acordo com as subcategorias T de pacientes com melanoma estágio I e II .....	41
Figura 3 - Distribuição dos pacientes em relação ao tumor inicial e desfecho clínico .....	68
Figura 4- A) Cicatriz cirúrgica em cotovelo de melanoma fino com índice de Breslow de 1,00 mm. B) Metástase em linfonodo axilar após 129 meses de seguimento .....	70
Figura 5 – A) Aspecto clínico e dermatoscópico (B) de um melanoma <i>in situ</i> que evoluiu para metástase em linfonodo com 10 meses de seguimento .....	71
Figura 6 - Diagrama de caixas da distribuição do índice de Breslow em pacientes que não apresentaram metástase em comparação aos metastáticos .....	75
Figura 7 - Distribuição da localização dos melanomas <i>in situ</i> e finos .....	76
Figura 8 – Diagrama de caixas da distribuição do tempo de seguimento dos melanomas finos e melanomas <i>in situ</i> .....	77

Figura 9 - Estimador de Kaplan-Meier da sobrevida global nos melanomas <i>in situ</i> de acordo com a localização .....	79
Figura 10 - Estimador de Kaplan-Meier da sobrevida global nos melanomas finos de acordo com a localização .....	79

## **Lista de abreviaturas**

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

BLS - biópsia de linfonodo sentinela

BRAF - *B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*

CBC - carcinoma basocelular

CEC - carcinoma espinocelular

DNA - ácido desoxirribonucleico

DP - desvio padrão

EUA - Estados Unidos da América

ES - extensivo superficial

GNA11 - *Guanine Nucleotide -binding Protein G subunit alpha 11*

GNAQ - *Guanine Nucleotide -binding Protein G(q) subunit alpha*

HF - história familiar

IB - índice de Breslow

INF - interferon

IMT - imunoterapia

IM - índice mitótico

LA- lentiginoso acral

LM - lentigo maligno

LMM - lentigo maligno melanoma

LN - linfonodo

LS - linfonodo sentinela

MF - melanoma fino

MIS - melanoma *in situ*

MN - melanoma nodular

*n* - tamanho amostral

NM - nevo melanocítico

NRAS - *Neuroblastoma Rapidly Accelerated Sarcoma*

OHSU - *Oregon Health and Science University*

RC - razão de chances

RL - recorrência local

RR - risco relativo

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

SLD - sobrevida livre de doença

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERT - *Telomerase Reverse Transcriptase*

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

UV - ultravioleta

## **Sumário**

1 Introdução.....	16
2 Antecedentes científicos .....	18
2.1 Epidemiologia.....	19
2.2 Patogênese .....	24
2.3 Classificação e estadiamento .....	27
2.4 Fatores de risco e de prognóstico .....	32
2.4.1 Fototipo, sexo e idade.....	32
2.4.2 História familiar e localização.....	33
2.4.3 Índice de Breslow .....	35
2.4.4 Melanomas subsequentes e outras neoplasias de pele.....	36
2.4.5 Outros fatores .....	38
2.5 Recorrência local e metástase.....	45
2.6 Aspectos genéticos .....	53
2.7 Diagnóstico e tratamento .....	56
3 Objetivos.....	62
4 Métodos .....	63
5 Resultados.....	68
6 Discussão .....	80
7 Conclusão .....	85
8 Referências .....	86
Anexos .....	103
Apêndices .....	111



## 1 Introdução

Nos últimos anos, avanços na caracterização genética dos melanomas, diagnóstico precoce e novos tratamentos mudaram a perspectiva e o conhecimento deste tumor. Mesmo com a ausência de um modelo bem estabelecido de evolução do melanoma, a importância epidemiológica do melanoma *in situ* (MIS) e do melanoma fino (MF) (índice de Breslow [IB]  $\leq 1,0$  mm), que compreendem a vasta maioria dos casos, é bem estabelecida. Apesar disto, a maior parte dos estudos clínico-epidemiológicos de longa duração foram realizados, quase que exclusivamente, em melanomas invasivos, com IB  $> 1,0$  mm, devido à sua alta morbidade e mortalidade.<sup>1</sup>

Pouca atenção tem sido dada ao MIS e MF, que podem ser considerados como um primeiro estágio evolutivo do tumor, e seu estudo pode fornecer informações importantes sobre o seu estágio inicial e possíveis fatores prognósticos. O emprego cada vez mais amplo da dermatoscopia, a difusão de tecnologias e conhecimentos na prática clínica e as campanhas de informação aos pacientes, visam o diagnóstico precoce dos tumores de pele, se esperando assim, um número cada vez maior de pacientes com MIS e MF.<sup>2,3</sup>

O progresso na habilidade de se prever o prognóstico dos pacientes através da análise de estudos pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) têm sido uma realidade a cada nova edição.<sup>4</sup> Para continuar avançando com o conhecimento, estudos dos subgrupos com desfecho favoráveis ou não, como o presente trabalho, são necessários.

O debate quanto às controvérsias que cercam a crescente incidência do melanoma cutâneo e o fato desta elevação ser em sua maioria pelo aumento dos MIS e MF, torna necessário novos estudos de seguimento destes tumores.<sup>5</sup> O presente trabalho justifica-se por se tratar de subgrupos de melanomas pouco estudados, embora comuns, no qual os pacientes possivelmente se beneficiam de diretrizes específicas para o seguimento clínico, devido principalmente ao risco de melanomas subsequentes e outras neoplasias cutâneas, uma vez que a ocorrência de metástases é excepcional nestes tumores iniciais. Foram avaliadas as características clínicas, histopatológicas e o desfecho clínico (presença ou não de recorrência ou metástase) e o prognóstico (óbito decorrente do

melanoma) de pacientes com diagnóstico de MIS e MF durante um período de mais de 20 anos de seguimento clínico.

A recorrência local (RL), metástase ou óbito, não são desfechos esperados nestes tumores iniciais, e sua raridade justifica o estudo deste grupo. A descrição dos aspectos epidemiológicos, clínicos e a comparação entre os grupos de pacientes com MIS e MF, que apresentaram ou não durante o seguimento desfecho clínico desfavorável (RL ou metástase), podem levar à uma melhor compreensão dos fatores de risco, tipo de tratamento e acompanhamento. Conceitualmente o desfecho clínico consiste em resultados da assistência médica prestada, enquanto o prognóstico se correlaciona a características do paciente e da neoplasia, sendo ambos importantes na tentativa de se elucidar a história natural da doença, identificação de possíveis fatores de risco para RL e metástase, que podem contribuir para futura estratificação de risco e desenvolvimento de diretrizes clínicas para seguimento.

## 2 Antecedentes científicos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE, através do mecanismo de busca Pubmed, e na base LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), em 20/01/2021 e 29/11/2021. Foram utilizados os descritores: melanoma, melanoma *in situ*, *thin melanoma*, *reccurrence*, *recurrent*, *metastasis*, *epidemiology*, *risk factors*, *prognostic factors*, melanomas finos, recorrência, recorrente, metástase, epidemiologia e fatores de risco e fatores prognósticos. Os descritores foram utilizados em conjunto por análise combinatória e separados. Foram utilizados como filtros um período de 30 anos e apenas trabalhos em humanos. Também foi realizada a busca ativa nas referências bibliográficas dos artigos encontrados. Artigos de importância histórica com mais de 30 anos, ou citados frequentemente nas referências foram utilizados de acordo com seu uso e importância na literatura vigente.

## 2.1 Epidemiologia

Ao contrário de outros tumores, a incidência global do melanoma cutâneo vem apresentando aumento constante nas últimas décadas, com estabilização da mortalidade ao longo dos anos. Globalmente cerca de 232.100 (1,7%) novos diagnósticos de cânceres são de melanomas cutâneos.<sup>1</sup> Apesar de ser um tumor de pele menos frequente, sua letalidade é responsável por quase 73% do total das mortes decorrentes de cânceres de pele<sup>6, 7</sup> e 0,7% das mortes de todos os cânceres (55.500 mortes anuais).<sup>1</sup>

Este aumento ocorre particularmente em países nos quais predomina a população de pele clara, como Estados Unidos da América (EUA), Europa e principalmente na Austrália e Nova Zelândia. Nos EUA, nos últimos 30 anos, o aumento da incidência foi de 270%, sendo o quinto câncer mais comum em homens e o sexto em mulheres.<sup>8</sup> Há dúvidas sobre a causa do aumento da incidência do melanoma e sua confiabilidade, sendo esse aumento da incidência restrito aos melanomas cutâneos e não é acompanhado do aumento da mortalidade (Figura 1).<sup>5, 9</sup>

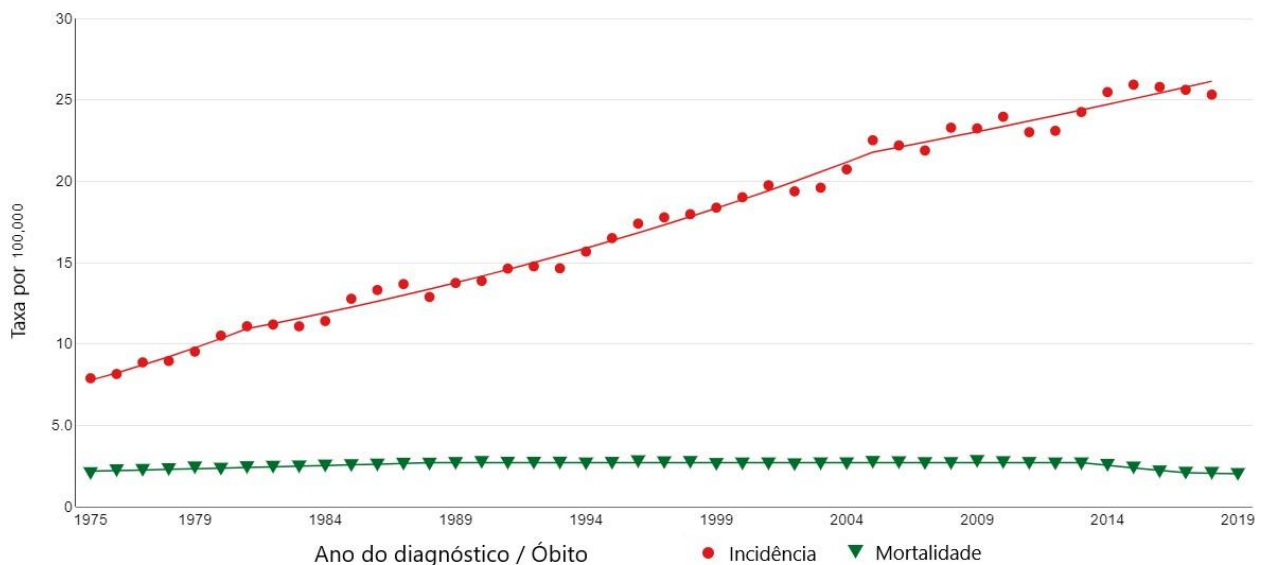


Figura 1- Taxa de novos casos e de mortes por melanomas a cada 100.000 habitantes nos EUA ao longo dos anos. Reproduzido com permissão e adaptado de CancerStatFacts: Melanoma of the Skin. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> acessado em 3 de julho de 2021.

Alguns autores tentam justificar o aumento da incidência com base apenas na possível tendência de se diagnosticar como malignas, as lesões melanocíticas que no passado eram consideradas atípicas ou benignas.<sup>2</sup> Muito provavelmente, esse incremento na incidência é multifatorial, incluindo a maior exposição à radiação ultravioleta (UV), o envelhecimento populacional, o aprimoramento dos serviços de vigilância que registram tumores, definição e padronização dos critérios histopatológicos, campanhas de detecção precoce e auxílio de ferramentas diagnósticas como a dermatoscopia, que refinou a acurácia diagnóstica do melanoma.<sup>9-11</sup>

É projetada uma queda da incidência para os próximos cinco anos, que já pode ser notada na Austrália desde 2005, possivelmente devido às alterações de hábitos comportamentais relacionados aos fatores de risco (como menor exposição ao UV, banimento de câmeras de bronzamento, mudanças em hábitos comportamentais e uso de vestimentas adequadas), e campanhas de prevenção primárias.<sup>1,3</sup> Estas campanhas visam promover mudanças comportamentais, que afetam a incidência da neoplasia, enquanto a prevenção secundária (esforço de detecção precoce) afetaria a mortalidade.<sup>3, 12</sup>

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estima que em 2020 o melanoma apresente 8450 novos casos, sendo 4200 em homens e 4250 em mulheres, com uma incidência nacional de 4,03 casos para cada 100.000 habitantes em homens e 3,94 para cada 100.000 habitantes em mulheres. Em Minas Gerais, a taxa estimada de incidência para 2020 é de 3,03 casos para cada 100.000 habitantes em homens e 3,13 casos para cada 100.000 habitantes em mulheres. Em 2017, no país, ocorreram 1031 óbitos em homens e 804 em mulheres.<sup>13</sup>

Chama a atenção a enorme discrepância entre os dados nacionais e internacionais, já que nos EUA, por exemplo, a *American Cancer Society* estima, para 2021, 106.110 novos casos e 7810 mortes decorrentes desse câncer. A incidência em 2018 nos EUA foi de 22,4 para cada 100.000 habitantes, com uma mortalidade de 2,1 para cada 100.000 habitantes.<sup>14</sup> A incidência difere globalmente, com a Austrália e Nova Zelândia apresentando índices de 34,9 e 35,8 casos a cada 100.000 habitantes respectivamente, enquanto no sudeste asiático ela é de 0,2 casos.<sup>15</sup>

O aumento constante da incidência do melanoma na década passada foi de 3% ao ano, maior que em qualquer outro câncer.<sup>1</sup> Esta elevação é em sua maior parte devido ao drástico aumento dos MIS, que atingiram uma taxa anual de 9,5% nos EUA, particularmente em indivíduos jovens.<sup>14, 16</sup> Atualmente, a maioria dos melanomas diagnosticados são MIS e MF e embora tenham usualmente um bom prognóstico, uma porcentagem destes pacientes apresentam progressão da doença.<sup>4</sup>

Tanto os MIS, quando os MF têm apresentado aumento de sua incidência nas últimas décadas em diversos países, com cerca de 45% do total de melanomas sendo *in situ* e com aumento de 7% na incidência nos últimos 10 anos na Austrália.<sup>17</sup> Nos EUA, os MF são responsáveis por cerca de 70% dos novos casos, aproximadamente 25% das mortes e apresentam o maior aumento de incidência anual (6,88%).<sup>18</sup>

Estudo multicêntrico europeu, no período de 1995 a 2012, evidenciou um menor aumento na incidência dos MIS quando comparados a tumores invasivos e o aumento no último grupo se deve principalmente aos MF. A variação percentual anual média nos tumores invasivos foi de 4%, enquanto nos MIS, de 7,7%.<sup>19</sup> Dentre estes tumores invasivos, a variação nos MF foi 10% em homens e 8,3% em mulheres. A incidência neste estudo oscilou entre os 13 países participantes, de 5,6 a cada 100.000 habitantes na Espanha até 23 por 100.000 na Suíça. Quando considerados conjuntamente, os MIS e MF possuem uma taxa de 20 novos casos a cada 100.000 europeus, com alguns países tendo notado recentemente uma diminuição na incidência dos tumores mais espessos e um aumento dos MF e MIS.<sup>19</sup>

Em um estudo multicêntrico brasileiro com 1596 pacientes com melanoma, 18,7% dos indivíduos possuíam doença *in situ* e 38,9% eram classificados em T1a; a média do IB encontrado foi de 0,95 mm. Estes achados reforçam a importância epidemiológica dos MF, que são responsáveis por 42,4% dos pacientes no estudo.<sup>20</sup>

Seguindo uma tendência mundial, a incidência do melanoma nos EUA é maior em homens desde 1975, sendo esperados aproximadamente que 60% dos casos em 2020 ocorram em pacientes do sexo masculino.<sup>21</sup> Alguns autores sugerem que a prevalência em relação ao sexo deve ser analisada de acordo com a idade: apesar de ser mais comum em homens e com um risco de 1,5 vezes, antes

dos 40 anos de idade a incidência é maior nas mulheres.<sup>8</sup> O risco de se desenvolver melanoma aumenta com a idade, sendo a média do diagnóstico de 57 anos, com a incidência se elevando linearmente dos 25 ao 50 anos de idade e então reduzindo, principalmente em mulheres.<sup>8</sup> Na Europa, alguns estudos mostram que a idade média ao diagnóstico para homens é de 61 anos e 56 anos em mulheres.<sup>19</sup>

Apesar do aumento da incidência já explicitado, a taxa de mortalidade entre 1977 e 1990 aumentou apenas 1,4% e a partir desta data tem apresentando uma tendência à queda de 0,3% ao ano.<sup>8</sup> O mesmo padrão de discreto aumento da mortalidade quando comparado com a incidência é notado na Europa, variando de um a quatro casos por 100.000 habitantes por ano. A mortalidade é maior também na Nova Zelândia (4,7 casos por 100.000 habitantes por ano) e Austrália (4 casos por 100.000 habitantes por ano).<sup>15</sup> A mortalidade dos melanomas no Brasil é estimada em 0,91 na população total para cada 100.000 habitantes, 1,21 em homens e de 0,68 para mulheres em 2019.<sup>22</sup>

Estimativa realizada quanto ao custo anual dos melanomas era de um aumento de 475 milhões de dólares em 2011 para 1,6 bilhões em 2030. Se programas de prevenção de cânceres forem implementados, possivelmente 230.000 casos podem ser evitados e um total de 2,7 bilhões economizados de 2020 até 2030.<sup>23</sup> Este cálculo foi estimado em 2015 e com o recente uso de novas drogas, como imunoterapias (IMT) e terapia-alvo, e exames, este número possa ser subestimado. Intervenções que reduzam a exposição a fatores de risco conhecidos, como exposição à radiação UV, ou medidas educativas para indivíduos de risco, podem levar a uma redução da incidência, mortalidade e custo.

O debate e investigação em torno do aumento da incidência do melanoma nos últimos anos é necessário para se aperfeiçoar medidas de prevenção e critérios diagnósticos. Há um grande número de variáveis que podem influir nestes dados, tais como: registros nacionais incompletos e imprecisos, laudo histopatológico examinador dependente, alterações no estadiamento ao longo dos anos, falta de seguimento padronizado a longo prazo, entre outras. As campanhas de prevenção precoce e educacionais muito provavelmente salvaram diversos indivíduos,<sup>24</sup> porém a mortalidade elevada em pacientes com MF, devido ao grande número de pacientes, nos mostra que o conhecimento quanto ao comportamento destes tumores está longe de ser conhecido.<sup>12</sup> Pelo

conhecimento vigente, a meta para a redução da mortalidade deve ser feita pela detecção dos melanomas, sempre que possível, antes deles se tornarem invasivos.<sup>24</sup> Possivelmente, a análise genética de tumores de alto risco e tratamentos adjuvantes no futuro possam reduzir essa mortalidade.



## 2.2 Patogênese

O melanoma é uma neoplasia cutânea originada nos melanócitos da camada basal da epiderme, decorrente de múltiplas alterações mutagênicas nessas células, associadas a fatores ambientais e genéticos.<sup>25</sup> Os melanócitos se originam da crista neural durante o desenvolvimento embrionário e migram pela derme, até se localizarem na camada basal e folículos pilosos. Possuem dendritos que se ligam a diversos queratinócitos, transferindo a estes moléculas de melanina. Essa molécula possui a capacidade de absorver os raios UV e age como um sequestrador de oxidantes, protegendo assim as células adjacentes.<sup>26</sup> A proporção e distribuição entre os melanócitos e queratinócitos é estável durante a vida, alterando-se apenas quando há transformação em nevo melanocítico (NM) ou melanoma.<sup>25, 27</sup>

Tanto os queratinócitos quanto os melanócitos encontram-se ligados à camada basal, formando uma barreira de proteção da derme. Uma desregulação na homeostase por fatores intrínsecos e extrínsecos leva a um distúrbio do equilíbrio da unidade melânica na epiderme, fazendo com que ocorra uma proliferação descontrolada dos melanócitos e, conseqüentemente, o melanoma.<sup>27</sup>

A exposição à radiação UV, fator de risco ambiental mais comum para os tumores de pele, é fundamentada pela localização dos tumores em áreas foto-expostas, idade e sexo dos pacientes.<sup>26,28-30</sup> As mutações implicadas pela radiação UV podem ser consideradas como o fator patogênico dominante, agindo desde a nevogênese até estágios avançados do melanoma.<sup>30,31</sup> O fototipo, cor dos olhos e cabelos de um indivíduo são controlados pela proporção de eumelanina e feomelanina. A eumelanina promove proteção ao dano do DNA induzido pela radiação UV e quase não está presente em indivíduos ruivos e caucasianos, que possuem muita feomelanina, e têm uma maior tendência a desenvolver cânceres de pele.<sup>26,32</sup>

A associação entre a radiação UV e o melanoma, apesar de ter sido comprovada em diversos estudos, recentemente tem sido motivo de debate. Alguns autores consideram que a associação não é considerada robusta, apresentando um risco relativo (RR) (*hazard ratio*) de aproximadamente dois, enquanto o aumento da incidência se dá pelo um fator de seis vezes.<sup>5</sup> Estes dados demonstram

que possivelmente há outros fatores de risco associados a estes tumores, além da controvérsia e debate relativo ao real aumento da incidência ou não.

O melanoma é um excelente modelo para estudo do câncer, devido à sua reprodutibilidade em animais e facilidade para visualização clínica e histológica. A proliferação e o crescimento celular são fenômenos biológicos complexos, envolvendo o microambiente tumoral e a resposta imune do hospedeiro. Do ponto de vista biológico, as mutações que ocorrem no DNA geram novas funções e atividades celulares, que podem promover uma vantagem na sua sobrevivência e reprodução, permitindo que elas possam expandir para tecido adjacente normal e substituir células vizinhas.<sup>33</sup> As mutações responsáveis pelo melanoma geralmente afetam a taxa de proliferação celular, apoptose, senescência e comportamento celular.<sup>25</sup>

O modelo de evolução do melanoma segue os mesmos conceitos evolucionários de Darwin. As mutações que ocorrem antes e durante o desenvolvimento do tumor, promovem escape da vigilância do sistema imune, proliferação celular sustentada, angiogênese e capacidade de invasão. Dessa maneira, o clone mais apto para invasão e metástase seria selecionado.<sup>33</sup>

A hipótese genérica de que durante o desenvolvimento do câncer ocorra uma sequência de lesões como displasia, tumor *in situ* e posteriormente tumor invasivo, foi formulada inicialmente para câncer cervical uterino e, posteriormente, estendida a outras neoplasias.<sup>34</sup> Em 1984, Clark *et al.* propuseram um modelo pioneiro de progressão tumoral do melanoma a partir de análise fotográficas e histológicas de pacientes durante o seu seguimento clínico. O primeiro passo consistiria na agregação de melanócitos, levando à formação de um NM comum adquirido. O desenvolvimento de hiperplasia melanocítica lentiginosa persistente seria o segundo passo. Nevo com diferenciação aberrante e atipia celular (nevo displásico), o terceiro passo. Esta lesão displásica poderia regredir ou evoluir para uma fase de crescimento radial, o quarto passo, e, em seguida, para uma fase de crescimento vertical, o quinto passo; a fase final, ou sexto passo, seria a formação de metástase local e à distância.<sup>35</sup>

É importante salientar que esses autores, em 1984, já sugeriam que as mutações genéticas e outros fatores possivelmente desempenhariam um papel importante e que esses tumores não precisariam

necessariamente seguir todos esses passos para sua formação; além disso, a maioria dos nevos displásicos não iriam progredir para o melanoma. O modelo de Clark serviu de embasamento teórico e prático para as pesquisas relacionadas à etiopatogênese desse tumor nas décadas passadas.<sup>36</sup>

Atualmente os estudos têm mostrado que os NM são mais importantes como marcadores de risco individual para o desenvolvimento do melanoma, do que como lesões precursoras do tumor,<sup>37</sup> encontrando um RR de 6,89 vezes para melanoma em pacientes com mais de 100 NM, enquanto cinco nevos atípicos proporcionam um aumento de 6,36 vezes em um estudo de meta-análise.<sup>38</sup> Cerca de um terço dos melanomas se originam de nevos pré-existentes, ocorrendo mais comumente no tronco de pacientes jovens, enquanto 70% são *de novo*.<sup>39</sup> Esses dados evidenciam que a maioria dos melanomas não se originam da transformação maligna de células névicas.<sup>39</sup> Um desafio na abordagem dos NM é o diagnóstico diferencial, especialmente de um subgrupo com displasia, com o melanoma.

O modelo tumoral através da progressão de NM comuns para nevos displásicos, para MIS, e então para melanoma invasivo, com potencial metastático, é uma visão simplista dos melanomas e tem sido questionada à medida que novos estudos demonstram a plasticidade intrínseca das células tumorais no melanoma, que permite uma capacidade de se iniciar e manter o processo neoplásico, além de sua interação com fatores imunológicos e de risco individuais.<sup>31</sup> Recentemente Hanahan & Weinberg resumiram as características do desenvolvimento do câncer em um modelo moderno: sinalização proliferativa sustentada, evasão dos supressores de crescimento, impedimento da destruição imune, desregulação da energética celular, possibilidade de imortalidade replicativa, indução de angiogênese, resistência à morte celular, ativação da invasão e metástase.<sup>40</sup>

### 2.3 Classificação e estadiamento

Os melanomas cutâneos compreendem uma variedade de tumores, que diferem quanto a epidemiologia, morfologia, perfil genético e comportamento biológico.<sup>41</sup> São classificados de acordo com seu padrão de crescimento, suas características clínicas e histopatológicas em quatro subtipos de melanomas invasivos: extensivo superficial (ES), melanoma nodular (MN), lentiginoso acral (LA) e lentigo maligna melanoma (LMM).<sup>42,43</sup> O MIS possui como subtipo o lentigo maligna (LM), de crescimento lento e que pode evoluir para um componente invasivo (LMM). Estes subtipos não são incluídos como fatores prognósticos pela AJCC.<sup>43</sup>

O ES é responsável pela maioria dos melanomas, particularmente em indivíduos de fototipo baixo, correspondendo por 60 a 70% do total de casos.<sup>42</sup> Comumente está localizado no tronco de homens e nos membros inferiores das mulheres. Pode estar associado ou não há um NM pré-existente e clinicamente se apresenta como uma lesão assimétrica, irregular, com padrão inicialmente indolente, proliferando-se na epiderme e derme papilar.<sup>41,42</sup>

O MN é o segundo tipo mais comum em indivíduos de fototipo baixo, representando cerca de 15 a 20% dos melanomas. Sua incidência é maior em homens e é mais comum no tronco, cabeça e pescoço. Apresenta um componente de crescimento vertical e apenas um mínimo crescimento horizontal, na maioria das vezes se originando *de novo*. Clinicamente observa-se usualmente um nódulo com bordas regulares, de cor negra ou azulada, podendo ter tonalidade rosa ou vermelha (melanomas amelanóticos).<sup>41,42</sup> O MN é associado a um IB mais elevado e com frequência não se enquadra clinicamente nos sinais de alerta para o diagnóstico clínico, como o ABCD.<sup>43</sup>

O subtipo LMM compreende cerca de 9% dos melanomas, acometendo mais comumente a face. Tipicamente ocorre na pele lesada pela radiação UV, em indivíduos mais velhos, com predileção para o nariz e região malar nas mulheres, e pescoço, couro cabeludo e orelhas em homens. Clinicamente se apresenta como uma mácula assimétrica, de cor marrom ao negro, com bordas irregulares. Possui crescimento horizontal lento e posteriormente pode desenvolver área nodular com invasão.<sup>41,42</sup> O LM é um subtipo de MIS cada vez mais prevalente, particularmente em indivíduos idosos e de fototipo baixo. A presença de dano actínico difuso nestes indivíduos e

associado aos melanócitos atípicos na lesão tumoral, tornam sua delimitação clínica e histológica desafiadora.<sup>44, 45</sup>

O melanoma LA corresponde por menos de 5% dos casos, apresenta igual incidência nos fototipos e é o tipo mais comum em indivíduos com fototipo alto. Corresponde a cerca de 60 a 70% dos melanomas em negros e a 50% em asiáticos. É mais comum na superfície plantar dos pés, apresentando-se como uma mácula assimétrica, de cor marrom ao negro (podendo ser amelanótico), com bordas irregulares.<sup>42</sup> Seu diagnóstico clínico é auxiliado por padrões dermatoscópicos bem descritos.

Para uma maior uniformidade da amostra, a maioria dos trabalhos utilizam o sistema da AJCC, estadiando os tumores como *in situ*, de acordo com o IB (espessura ou medida), acometimento de linfonodo (LN) e presença de metástase. Sua mais recente edição foi implementada em janeiro de 2018 (Quadro 1), nove anos após a 7ª edição, sendo baseada em evidências científicas e bancos de dados contemporâneos internacionais, incluindo pacientes com diagnóstico a partir de 1998. A data do banco de dados da AJCC e do presente trabalho foram escolhidas na tentativa de refletir as práticas clínicas contemporâneas, em um período que o viés relacionado à biópsia de linfonodo sentinela (BLS) é menor, devido às diretrizes clínicas publicadas.<sup>4, 46</sup> Os MIS, por definição, não ultrapassam a camada basal e não possuem IB, sendo estadiados como Tis.

Quadro 1 - Sistema de estadiamento da AJCC para pacientes em estágio I e II

<b>T</b>	<b>Definição do tumor primário</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Estádio clínico</b>	<b>Estádio patológico</b>
Tis	Melanoma <i>in situ</i>	0	0	0	0
T1a	< 0,8 mm sem ulceração	0	0	IA	IA
T1b	< 0,8 mm com ulceração	0	0	IB	IA
	0,8-1,0mm com OU sem ulceração				
T2a	> 1,0-2,0 mm sem ulceração	0	0	IB	IB
T2b	> 1,0-2,0 mm com ulceração	0	0	IIA	IIA
T3a	> 2,0-4,0 mm sem ulceração	0	0	IIA	IIA

T3b	> 2,0-4,0 mm com ulceração	0	0	IIB	IIB
T4a	> 4,0 mm sem ulceração	0	0	IIB	IIB
T4b	> 4,0 mm com ulceração	0	0	IIC	IIC

T - Características do tumor primário. N - Características dos linfonodos regionais. M - Características da doença sistêmica. Reproduzido com permissão e adaptado de Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67:472-92.<sup>4</sup>

A definição do tumor *in situ* é por si só de extrema importância uma vez que, teoricamente, esses tumores não possuem capacidade de produzir metástases e o tratamento cirúrgico deveria ser curativo.<sup>34</sup> No MIS, os melanócitos atípicos encontram-se confinados à epiderme, não ultrapassando a camada basal, enquanto nos melanomas invasivos essas células invadem a derme e os anexos.<sup>47</sup>

Se considerarmos que o melanoma é um câncer (com capacidade de invasão) que, nesse caso (MIS), a neoplasia está restrita à epiderme e sem capacidade de invasão, tal nomenclatura estaria equivocada.<sup>48</sup> Porém, a origem celular semelhante à do melanoma invasivo e a hipótese de que essas células podem durante a evolução invadir a derme e outros tecidos são condizentes com o uso do termo MIS.<sup>34</sup>

As mudanças na última edição da AJCC foram significativas para os MF (Quadro2). Na 7ª edição do AJCC, melanomas T1a eram definidos como tumores  $\leq 1$  mm sem evidência de ulceração e índice mitótico (IM)  $\leq 1/\text{mm}^2$ ; tumores T1b eram aqueles  $\leq 1$ mm, com a evidência de ulceração ou  $\text{IM} \geq 1/\text{mm}^2$ . Na 8ª edição, o IM foi removido como fator prognóstico, sendo os tumores T1a aqueles  $\leq 0,8$  mm sem evidência de ulceração, e T1b os tumores  $< 0,8$ mm com ulceração e tumores  $\geq 0,8$  mm com ou sem ulceração. Essa mudança na definição entre tumores T1a e T1b com ponto de corte em 0,8 mm foi devido às evidências robustas que evidenciaram pior prognóstico e mortalidade no grupo de 0,8 a 1,0 mm.<sup>4, 49</sup>

Quadro 2- Alterações nas definições dos tumores T1

Alteração	Detalhamento das alterações na 8ª AJCC
-----------	--

<p>Definição do tumor primário (T)</p>	<p>Todos os principais intervalos de espessura de tumor de categoria T foram mantidos, mas T1 agora é subcategorizado por tumor de espessura no limiar de 0,8 mm.</p> <p>O IM foi removido como um critério de estadiamento para tumores T1: melanomas T1a agora são definidos como não ulcerado e &lt; 0,8 mm de espessura; T1b agora é definido como melanomas de 0,8-1,0 mm de espessura independentemente do estado de ulceração OU melanomas ulcerados &lt; 0,8 mm de espessura.</p> <p>A definição de T0 foi esclarecida: T0 deve ser usado para designar quando não há evidência do tumor primário ou naqueles que o sítio primário é desconhecido (por exemplo, em um paciente que se apresenta com metástase axilar sem tumor primário conhecido); o estadiamento pode ser baseado na suspeita clínica do tumor primário, sendo classificado como T0 (Tis, não T0, designa melanoma <i>in situ</i>).</p> <p>As medidas da espessura do tumor agora são registradas com precisão de 0,1 mm, e não de 0,01 mm, devido à impraticabilidade e imprecisão, principalmente para tumores &gt; 1 mm de espessura; tumores ≤ 1 mm podem ser medidos com aproximação de 0,01 mm, mas devem ser laudados com arredondamento para a casa decimal mais próxima de 0,1 mm (por exemplo, melanomas com medidas de 0,75 mm a 0,84 mm são relatados como 0,8 mm de espessura [e, portanto, T1b]).</p> <p>Tis (melanoma <i>in situ</i>), T0 (sem evidência do tumor ou sítio primário desconhecido) e TX (a espessura do tumor não pode ser determinada) podem ser utilizados como a designação de categoria T para agrupamentos de estágio.</p>
--	---

IM -Índice mitótico. Reproduzido com permissão e adaptado de Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67:472-92.<sup>4</sup>

Um estudo observacional recente analisou a sobrevida livre de doença (SLD) de uma mesma coorte de pacientes, classificando-os na 7ª e 8ª edição do AJCC. Pelo novo estadiamento proposto, a SLD de pacientes T1a foi significativamente maior que T1b, além de uma mudança do estadiamento de cerca de 8% dos pacientes analisados para T1b. Esse aumento da SLD não foi observado quando utilizado o estadiamento da 7ª edição.<sup>50</sup> O IM não foi estatisticamente significativo e foi removido como critério para estadiamento de tumores T1.<sup>4</sup>

O termo MF é historicamente utilizado na literatura e nas pesquisas e compreende os tumores que possuem um IB  $\leq$  1,0 mm, os tumores estadiados pela AJCC em T1a, T1b independente da presença de ulceração ou quando há ulceração em tumores  $<$  0,8 mm.<sup>4</sup> A AJCC até 2002 definia os MF como lesões  $\leq$  0,76 mm, as mudanças nesta definição e no estadiamento durante os anos, torna o trabalho de meta análise dos estudos que fundamentam essa diretriz, difíceis e muitas vezes não podem ser comparados com dados atuais.<sup>51</sup> Os critérios de estadiamento da AJCC são atualizados frequentemente, porém a quase totalidade dos estudos com MF utiliza a definição mencionada acima, o que facilita a comparação com os demais trabalhos.



## 2.4 Fatores de risco e de prognóstico

O grande desafio em qualquer tipo de câncer é realizar uma estratificação de risco precisa, que possa informar qual tumor ou paciente, possui a maior chance de progressão para doença invasiva ou metastática, e assim focar em uma intervenção precisa, com menor custo e toxicidade.<sup>33, 52</sup> Os melanomas quando diagnosticados em estádios avançados têm alta mortalidade e apesar dos avanços nos últimos anos, o tratamento ainda é desafiador em pacientes com doença metastática. Dessa forma, a medida de maior impacto para redução da mortalidade se baseia na detecção precoce do tumor em suas fases iniciais, para maximização das taxas de sobrevida.<sup>9, 53</sup>

Apesar da sua baixa taxa de mortalidade, a possível progressão dos MIS para tumores invasivos e o fato de poderem ser considerados marcadores de risco importante para melanomas invasivos, fazem com que esse tipo de tumor deva ser individualizado e com metas de prevenção e detecção próprias.<sup>2</sup> À falta de estudos retrospectivos para elucidação do seu prognóstico, desfecho clínico e para análise detalhada de sua epidemiologia, são imprescindíveis para que trabalhos sejam elaborados para uma melhor elucidação da evolução do tumor e individualização do seu tratamento e seguimento clínico.<sup>54</sup>

Diversos estudos identificaram e validaram fatores de risco, que podem ser divididos em modificáveis: bronzamento artificial, medicamentos e exposição à radiação UV; ou como não modificáveis: mutações genéticas, história familiar (HF), status socioeconômico, número de NM, cor da pele, cabelos e olhos, idade e gênero.<sup>1, 29</sup> A tentativa de elucidação destes fatores associada a pesquisa em mutações genéticas é constante, na tentativa de se realizar a prevenção, assim como o diagnóstico e tratamento precoces.<sup>7</sup> Um sumário dos trabalhos encontrados na literatura, seu tamanho amostral (*n*), fatores de risco e prognóstico podem ser encontrado no Quadro 3, ao fim dessa sessão.

### 2.4.1 Fototipo, sexo e idade

Uma metanálise encontrou que o risco de melanoma aumenta de uma maneira dependente ao número de queimaduras solares que o paciente sofreu.<sup>55</sup> Em indivíduos de pele clara, o risco de incidência durante a vida é de 2,6%, enquanto para os negros é 0,1% e 0,58% para hispânicos.<sup>56</sup>

Os indivíduos de fototipo mais alto não são isentos dos melanomas, que ocorrem preferencialmente em topografia acral, e apresentam mais comumente melanomas não cutâneos e com pior prognóstico, frequentemente com doença avançada. O risco de indivíduos de fototipos baixos desenvolverem melanoma é 10 vezes maior quando comparado à indivíduos de pele escura.<sup>8</sup>

De maneira geral, os estudos mostram que um pior prognóstico é esperado em pacientes do sexo masculino, aumento da idade, MN, aumento do IB, ulceração, IM e localização em cabeça e pescoço ou tronco.<sup>49, 57-61</sup> Homens possuem um risco de até 40% maior em desenvolver um melanoma invasivo durante a vida quando comparado às mulheres.<sup>62</sup>

Os homens geralmente apresentam uma idade média (56 anos) ao diagnóstico mais alta do que mulheres (52 anos). Neles, o tronco é o lugar mais acometido, com 41,5% dos casos, enquanto em mulheres, os membros inferiores são afetados em 32,7%.<sup>63</sup>

#### **2.4.2 História familiar e localização**

A HF para melanoma é um fator de risco bem definido devido ao componente genético destes tumores. Wei *et al.* acompanharam 216.115 participantes, encontrando um aumento no risco de 74% em indivíduos com parentes de primeiro grau afetado. A HF de melanoma também apresentava um aumento de 22% no risco de carcinoma espinocelular (CEC), 27% para carcinoma basocelular (CBC) e aumento no risco de melanomas no tronco em ambos os sexos e de CEC nas extremidades em mulheres.<sup>29</sup>

Indivíduos que possuem uma forte HF para melanomas apresentam um risco aumentado em desenvolver o tumor, independente de serem portadores de mutações genéticas. Os melanomas hereditários possuem um risco aumentado de cânceres em outros órgãos, como mama, pâncreas ou sistema nervoso central.<sup>64-66</sup>

A localização dos tumores primários é outro fator de risco encontrado em alguns estudos.<sup>67-71</sup> Análise de MF na Austrália, entre 1995 e 2014, encontrou que os tumores de couro cabeludo e tronco possuíam um risco seis vezes maior de óbito.<sup>72</sup> A distribuição de acordo com o sítio

anatômico também possui relação com o sexo. Em homens, o local mais comum do tumor é o tronco posterior, enquanto nas mulheres, os membros inferiores, seguidos pelos superiores.<sup>8</sup>

Sacchetto *et al.* analisaram 414.903 casos em países da Europa e encontraram que 50% dos tumores invasivos eram nos membros. Nos homens, 43% dos melanomas eram no tronco e 57% das lesões em mulheres eram nos membros.<sup>19</sup> Um estudo alemão também encontrou um pior prognóstico associado a localização do melanoma em tronco e membros superiores para metástase à distância e os de localização em membros inferiores e cabeça e pescoço sendo mais propensos a doença loco regional.<sup>73</sup>

Os melanomas localizados na cabeça e pescoço merecem atenção especial, independente do seu estadiamento.<sup>72</sup> Sua frequência é considerada alta (até 26,7%) para uma área que corresponde a apenas 9% da superfície corporal, ocorrem em idosos e possuem pior prognóstico. Os MIS desta localização frequentemente situam-se mais na área central (58%) (pálpebras, nariz, regiões bucinadoras e ao redor da boca e mento) do que na periférica (couro cabeludo, fronte, têmporas, orelhas e pescoço) (32,8%).<sup>70</sup> A análise de MIS de cabeça e pescoço do banco de dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)* encontrou uma razão de chance (RC) de 1,48 para indivíduos do sexo masculino na sobrevida global e de 1,57 na sobrevida específica ao câncer.<sup>67</sup>

A relação entre a localização do tumor primário e a agressividade dos melanomas é documentada há muitos anos. Em 1996, Vilmer *et al.*, descreveram nove casos de MF agressivos, que mesmo com IB < 0,76 mm, apresentaram RL ou metástase. A localização em cabeça e pescoço, sexo masculino e nível de Clark III e IV foram relacionados ao pior prognóstico.<sup>74</sup>

A idade avançada dos pacientes apresentando melanoma na cabeça e pescoço está provavelmente associada a tumores de crescimento rápido e invasivos, possivelmente relacionados ao declínio da função imune. O padrão vascular e linfático, rico e complexo dessa região também é uma das hipóteses para explicar o alto índice de disseminação e metástase, além de margens insuficientes e atraso no tratamento cirúrgico.<sup>69</sup>

Alguns autores acreditam que em pacientes com MF e MIS o tamanho da lesão, a localização e a presença de regressão à histopatologia, sejam os fatores prognósticos mais importantes.<sup>75</sup> As metástases em LN são infrequentes (< 5%) em tumores com IB < 0,8 mm, mas ocorrem em cerca de 5 a 12% dos tumores de espessura entre 0,8 mm e 1 mm.<sup>16</sup>

### 2.4.3 Índice de Breslow

O IB representa a medida em milímetros da camada granulosa da epiderme até o ponto máximo de invasão do tumor.<sup>43, 76</sup> Essa medida é o fator prognóstico mais importante para o risco de metástase encontrado na quase totalidade dos estudos.<sup>57, 59, 77-80</sup> Diversos estudos indicam que a sobrevivência dos pacientes com melanoma T1 é relacionada ao IB, com um possível ponto de inflexão ao redor de 0,7 a 0,8 mm.<sup>4, 81</sup>

O IB  $\geq$  0,8 mm possui uma razão de risco de 1,7 vezes de piora da sobrevida, do que pacientes com IB < 0,8 mm.<sup>4</sup> Pacientes com IB entre 0,8 a 1 mm também apresentaram risco de seis vezes para evolução ao óbito, e o mesmo risco de seis vezes para a localização em cabeça e pescoço, quando comparados aos tumores com IB < 0,8 mm. Os tumores nestes locais e com IB elevado devem ser monitorizados com maior frequência pelo seu risco associado.<sup>72</sup>

Análise da sobrevida e prognóstico favorável em pacientes com T1 de 7568 pacientes encontrou um RR de 1,7 para tumores com IB  $\geq$  0,8 mm quando comparados a tumores < 0,8 mm ( $p = 0,057$ ). Ulceração apresentou uma RC de 2,6 em comparação a melanomas não ulcerados ( $p = 0,035$ ). IM não foi estatisticamente significativo.<sup>4</sup> A ulceração também é um fator preditivo quanto à sobrevivência, com uma razão de risco de 2,6 vezes quando comparado aos não ulcerados.<sup>4</sup>

Green *et al.* realizaram um estudo de seguimento de 20 anos de pacientes com MF ( $n = 26736$ ), baseado em registros populacionais australianos e não de centros de referência, evitando assim um viés de seleção de pacientes de alto risco que são encaminhados aos centros. O estudo encontrou sobrevida de 96% em 20 anos nos pacientes com MF; a espessura  $\geq$  0,75 mm foi associada a risco de morte quatro vezes maior quando comparado tumores < 0,25 mm; risco de morte foi três vezes maior em pacientes > 65 anos quando comparados aos < 25 anos. Os subtipos LA e MN,

localização no couro cabeludo e pescoço, nível IV de Clark aumentam o risco de óbito pelo tumor de maneira independente.<sup>58</sup> Presença de ulceração e mitoses não foram analisadas.

Ao se avaliar o IB nos melanomas associados a NM, eles apresentavam uma menor espessura (média de 0,39 mm), o que pode ser um indicativo de melhor prognóstico.<sup>39</sup> Esses dados devem ser avaliados com cautela pois quanto maior o IB, maior é a probabilidade que os remanescentes do NM sejam suplantados ou destruídos pela proliferação celular tumoral. Não houve relação ou diferença destes melanomas associados a nevos com NM sem displasia ou displásicos. A prevalência dos nevos associados a melanomas e seu significado biológico ainda são motivo de debate.<sup>39</sup>

Distintamente da literatura, alguns estudos encontraram resultados conflitantes ao analisarem subtipos específicos de pacientes. Durham *et al.* encontraram que a idade  $\leq 45$  anos, juntamente com ulceração, IM e IB maior ou igual a 0,85 como fatores de risco para metástase. O achado de pacientes jovens como fator de risco é conflitante e pode ser devido ao desenho do estudo e população estudada.<sup>82</sup>

#### **2.4.4 Melanomas subsequentes e outras neoplasias de pele**

A história prévia de qualquer melanoma deve ser considerada um fator de alto risco para melanoma,<sup>3, 63, 83-87</sup> com 1 a 8% destes pacientes desenvolvendo múltiplos melanomas.<sup>8</sup> Os pacientes que possuem um MIS ou invasivo possuem um risco aumentado de 15 vezes para desenvolver um melanoma subsequente, o que seria equivalente a um risco durante a vida de 20% para um novo tumor.<sup>3</sup> Em melanomas invasivos, o risco de um novo tumor subsequente é de cerca de 33 vezes maior.<sup>88</sup>

Estudo realizado nos EUA, com dados do SEER, de 1973 a 2011, encontrou que pacientes com MIS eram mais propensos para desenvolver um melanoma subsequente de qualquer estágio após dois anos (HR 1,05 e  $p < 0,001$ ); melanoma invasivo subsequente após 10 anos ( $p = 0,003$ ); e MIS subsequente a qualquer momento ( $p < 0,001$ ). Pelo menos um melanoma subsequente foi diagnosticado em 6,5% dos pacientes, evidenciando a necessidade de seguimento destes.<sup>85</sup>

Cerca de 3,8% dos pacientes desenvolvem um segundo melanoma durante o seguimento. O tumor subsequente geralmente é mais fino do que o primeiro, e seu risco é maior em pacientes com pele e cabelos claros e número de nevos aumentados. À medida que os pacientes com melanoma possuem melhora da sobrevida, a probabilidade do aumento de outros melanomas e tumores de pele também aumenta, sendo necessário maior vigilância neste grupo.<sup>86</sup>

Ao analisarem 89515 melanomas de qualquer estadiamento no SEER, no período entre 1976 a 2006, Bradford *et al.* encontram um aumento de risco de aproximadamente nove vezes de se desenvolver um melanoma subsequente quando comparado a população geral. Cerca de 12,1% dos pacientes desenvolveram um ou mais tumores subsequentes, e destes, um quarto eram melanomas secundários. Sexo feminino, tumores em cabeça e pescoço, e idade < 30 anos apresentaram aumento de risco importante para o desenvolvimento de outro melanoma. Este risco permaneceu elevado por mais de 20 anos após o diagnóstico inicial e pode ser devido a fatores ambientais, susceptibilidade genética ou vigilância médica.<sup>63</sup>

O mesmo risco aumentado de melanomas subsequentes foi encontrado por El Sharouni *et al.*, que avaliaram pacientes com melanomas únicos e múltiplos primários, encontrando uma queda da média do IB de 0,9 mm no primeiro melanoma para 0,65 mm no segundo ( $p < 0,001$ ). Durante o primeiro ano de seguimento, 36,8% dos melanomas múltiplos foram diagnosticados e 27,3% durante os cinco primeiros anos.<sup>89</sup>

Em um estudo australiano, Youlden *et al.* analisaram a influência que a ocorrência de um MIS teria em comparação à sobrevida dos pacientes. Foram analisados MIS que precederam os tumores invasivos, MIS sincrônicos, MIS subsequentes aos tumores invasivos e apenas tumores invasivos. O diagnóstico de um tumor *in situ* não obteve impacto na sobrevida dos pacientes além da encontrada em pacientes com tumores invasivos.<sup>83</sup> A maioria dos trabalhos difere deste estudo, encontrando um pior prognóstico nos pacientes em que são diagnosticados melanomas (MIS e invasivos) durante o seguimento. Youlden *et al.* porém afirmam que pelo risco elevado dos pacientes com MIS apresentarem um melanoma invasivo, estes devem ser seguidos clinicamente, uma vez que o tumor invasivo impactaria na sobrevida.

Em uma meta-análise de 2015 foi analisado o risco de pacientes desenvolverem melanomas, CBC e CEC, após um diagnóstico de melanoma cutâneo. O risco estimado de um melanoma subsequente foi de 3,8%, para CBC 2,8% e para CEC de 1%. O risco acumulado em 20 anos calculado foi de 5,4% para um segundo melanoma, 14% para CBC e 4% para CEC. Apesar das análises por subgrupos e continentes mostrarem diferenças substanciais, a história pregressa de melanoma é um forte fator preditivo para desenvolvimento de um melanoma subsequente (aumento aproximado de 10 vezes no RR), maior que qualquer outro fator de risco, e em menor extensão para os outros tumores estudados. Estes números tornam a prevenção secundária pivotal em pacientes com história pregressa de melanoma.<sup>84</sup>

Um outro estudo identifica os CECs em cerca de 12% dos pacientes com melanoma dentro de um período de cinco anos. Sua incidência aumenta também de acordo com a história pregressa de melanoma (RR 2,56), sexo masculino (RR 1,43) e de acordo com o número de tumores (RR 1,35).<sup>90</sup> A incidência de CEC em um estudo com 352 pacientes com melanoma foi de 27,3%, maior do que o do grupo controle (sem melanoma) e cerca de 9,2% dos pacientes desenvolveram outra neoplasia em órgão sólido.<sup>91</sup>

#### **2.4.5 Outros fatores**

Pacientes com tumores invasivos podem apresentar regressão parcial ao exame histológico, um fenômeno que pode representar uma resposta imunológica à neoplasia. Macroscopicamente este achado pode se apresentar como áreas acinzentadas, hipopigmentadas ou despigmentadas, que podem ser confundidos com o nevo halo ou vitiligo.<sup>42</sup> A influência da regressão no prognóstico permanece uma incógnita, com alguns estudos a considerando como um fator de pior prognóstico, o que seria atribuído a possibilidade da regressão não permitir a correta avaliação da espessura do tumor.<sup>79</sup> A medida da regressão geralmente é baseada em alterações que se apresentam na derme, o que tornam este fator inapropriado para MIS.<sup>92</sup> Por outro lado, a presença de regressão pode ser relacionada a uma ativação imune em relação a neoplasia e, portanto, ser um fator de melhor prognóstico. A regressão não parece aumentar o risco de metástase em LN.<sup>93</sup>

Depois do IB, a presença de ulceração é o fator de prognóstico desfavorável mais importante em pacientes com melanoma, estando associada à doença agressiva e risco de doença em LN.<sup>4, 94</sup>

Alguns autores analisaram fatores que estariam associados à ulceração e portanto seriam também considerados como pior prognóstico. Boczar *et al.* analisaram 459.211 pacientes do SEER de 2004 a 2015, sendo que 14,2% destes eram melanomas ulcerados. Um risco maior de ulceração em pacientes não brancos, com idade > 49 anos, homens e baixo nível socioeconômico.

Alguns autores questionam que pela ulceração ser um evento raro em pacientes com melanomas em estágio T1, ela provavelmente não apresenta prognóstico significativo nestes pacientes.<sup>95</sup> Não só a presença e sim a extensão da ulceração parece se relacionar a um pior prognóstico.<sup>80, 96, 97</sup> Por definição, os MIS não apresentam ulceração.

Os tumores que apresentam ulceração possivelmente são portadores de mutações que os tornam agressivos, podendo ser considerados como um perfil biológico distinto, com alguns estudos demonstrando que eles teriam benefícios de tratamentos adjuvantes específicos.<sup>80, 97, 98</sup> A prevalência da ulceração em melanomas é variável, sendo relatada em 1,2% dos melanomas no SEER e 13,6% em dados nacionais e não foi avaliada em alguns estudos.<sup>58, 77, 99</sup>

Em MF, a ulceração está relacionada com uma RC (*odds ratio*) de 1,63 para doença linfonodal, sendo considerada um fator prognóstico para positividade da BLS.<sup>81</sup> A extensão da ulceração vem sendo estabelecida como um fator prognóstico mais preciso do que apenas a sua presença ou ausência, principalmente em tumores mais finos.<sup>80, 96, 97</sup> A extensão da ulceração deverá ser incorporada aos laudos no futuro, para que trabalhos possam confirmar sua importância, mas sua replicabilidade também é controversa, como o IM.

O IM permanece como fator de pior prognóstico na maioria dos estudos (Quadro 3), apesar de ter sido removido do estadiamento da AJCC em sua última edição. Ele é considerado fator prognóstico independente também para a positividade de LN em MF, juntamente com o IB em diversos estudos.<sup>60, 81, 100</sup> Porém é uma medida de difícil reprodutibilidade, examinador dependente, e com dados conflitantes sobre qual o número de mitoses que seria considerado o limite para se tornar um fator de pior prognóstico.



Em 1967 Clark descreveu um sistema (*apud Clark et al. 1969*<sup>75</sup>) com cinco níveis de invasão, de acordo com a localização do tumor (nível I com neoplasia restrita à epiderme, II com a neoplasia se estendendo até a derme papilar, III o tumor se expande na derme papilar, IV o tumor invade a derme reticular e V quando ocorre a invasão do subcutâneo), demonstrando que a sobrevida era melhor nos pacientes com menor invasão e tendo estes achados sido replicados durante os anos.<sup>101,</sup>

102

Durante décadas, os níveis de invasão de Clark foram utilizados juntamente com o IB para a classificação de melanomas na AJCC. A dificuldade de reprodutibilidade das medidas nos níveis de Clark entre observadores fez com que este parâmetro fosse abandonado nos últimos anos.<sup>95</sup> Apesar de não ser utilizado no estadiamento dos pacientes na última edição da AJCC, o nível de Clark é um fator prognóstico bem estabelecido e seu aumento se correlaciona com aumento da mortalidade dos pacientes na maioria dos estudos (Quadro 3).<sup>79</sup> Os níveis de Clark possuem maior importância nos melanomas menos espessos (estádios I e II) e é um fator de risco importante e independente do IB.<sup>103</sup>

A taxa de mortalidade do melanoma depende do estágio da doença no momento do diagnóstico (Figura 2), sendo o sistema de estadiamento da AJCC o mais utilizado, que define o prognóstico baseado nas características do tumor, acometimento de LN e metástase.<sup>4</sup> Quando diagnosticado em estádios iniciais (T1a) possui uma sobrevida em cinco anos de 99% e em 10 anos de 98%. A medida que estes tumores progridem, a sobrevida em cinco anos cai para 82% e em 10 anos para 75% nos pacientes T4b N0. O aumento da sobrevivência nas coortes analisadas pela 8ª edição da AJCC é possivelmente uma consequência da padronização da BLS para estadiamento e de novos métodos de imagem que permitem identificação de doença metastática oculta, permitindo um estadiamento correto.<sup>4</sup>

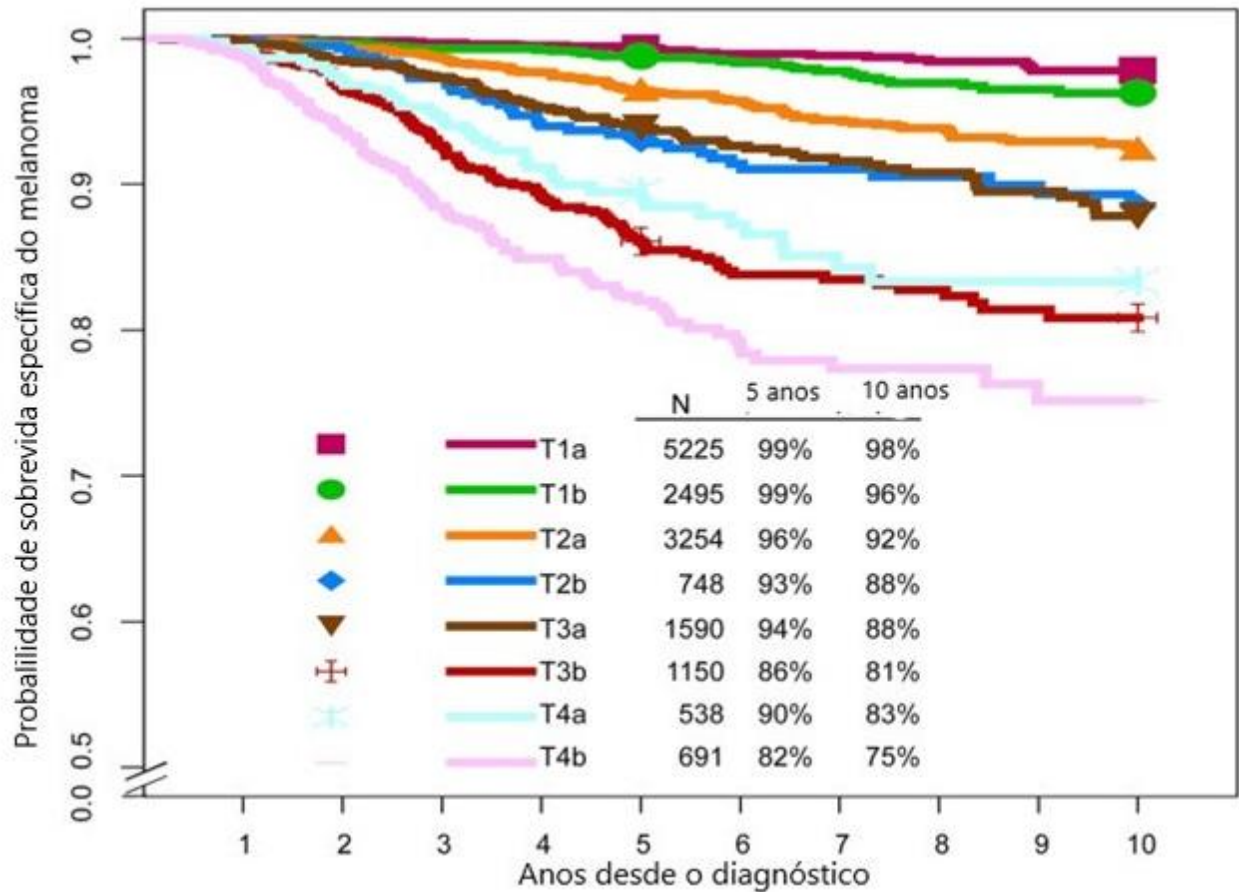


Figura 2- Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida específica do melanoma de acordo com as subcategorias T de pacientes com melanoma estágio I e II. Da 8ª edição do banco de dados internacional de melanomas. Pacientes com melanomas N0 foram filtrados, para que pacientes com melanomas T2 e T4 fossem incluídos somente se eles tivessem linfonodo sentinela (LS) negativo, ao contrário dos melanomas T1N0 que foram incluídos independentemente de terem BLS ou não. Reproduzido com permissão e adaptado de Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67:472-92.

A análise da mortalidade dos melanomas por estadiamento e espessura do banco de dados americanos SEER entre 1992 e 2013 encontrou, assim como outros estudos, que o prognóstico piora com o aumento da espessura e do estadiamento de T1 para T4. Apesar disso, a maioria das mortes foram devidas aos melanomas diagnosticados em estágio T1, sendo o MF responsável por 15% do total de óbitos, justificando a importância e o impacto deste subgrupo de pacientes nos sistemas de saúde.<sup>24, 99</sup>

Estudo europeu que analisou tumores registrados entre 1995 a 2012 encontrou que 28% dos casos não apresentavam informações na espessura dos tumores, sendo que apenas recentemente alguns centros passaram a coletar informações a respeito dos tumores *in situ*.<sup>19</sup> Esta falta de uniformidade nos bancos de dados pode resultar em mudanças nos fatores de prognóstico e classificação usados para a AJCC no futuro.

O conceito de que os LS funcionam como um portão, ou barreira, antes da doença evoluir para os LN regionais e doença sistêmica foi responsável pela abordagem cirúrgica dos LN durante anos e em tumores de diferentes estadiamentos. Novos estudos porém mostram que as células tumorais podem invadir vasos sanguíneos, desviando dos LN e promovendo metástase em sítios distantes.<sup>40</sup> Entretanto o estudo patológico dos LS é uma maneira de se comprovar a progressão da doença e é utilizado em diversos estudos de pacientes com MF para correlacionar os possíveis fatores de risco associados.

O acometimento do LS é o fator prognóstico mais importante nos pacientes em estágio I e II, identificando doença nodal oculta.<sup>93</sup> A BLS permanece controversa em pacientes com MF,<sup>46</sup> porém análise destes pacientes para extratificação de risco foi realizada em um estudo com 8772 pacientes dos EUA. Foram encontrados que idade, sexo feminino,  $IB \geq 0,76$  mm, aumento do nível de Clark, mitoses, ulceração e invasão linfovascular foram associados independentemente, com a positividade dos LS. Pacientes com menos de 40 anos, com tumores com espessura entre 0,50 a 0,75 mm, que não seriam recomendados para BLS, possuem positividade de 5,6% nos LS, enquanto pacientes com as mesmas características, mas maiores de 65 anos, possuem uma positividade de 3,9%.<sup>60</sup>

Um estudo realizado por Han *et al.* analisou 1250 pacientes com MF que foram submetidos a BLS, encontrando metástase em 65 (5,2%) deles. O  $IB \geq 0,75$  mm, o nível de Clark  $\geq IV$  e a ulceração foram preditores para metástase em LS, com 6,3%, 7,0% e 11,6% dos pacientes com as respectivas características apresentando doença nos LS.<sup>104</sup>

O desafio na tentativa de se identificar fatores preditivos em MF e MIS é que estes tumores podem apresentar um grande período de latência e somente uma pequena fração dos pacientes

eventualmente evolui para o desfecho desfavorável.<sup>72</sup> Apesar dos possíveis fatores preditores de metástase em LN terem sido descritos nos estudos, nenhum é aceito universalmente, pela variedade dos resultados e pequeno número de trabalhos.<sup>93</sup>

Quadro 3 – Estudos que avaliaram os fatores de risco e prognóstico em melanomas

Autor	Período estudado	<i>n</i> (estadiamento incluído)	Idade (anos)	Localização	IB (mm)	IM	Ulceração	Regressão	Outros fatores	Sobrevida	Tempo de seguimento
Green <i>et al.</i> <sup>58</sup>	1982 a 2006	26.736 (MF)	> 65	Couro cabeludo e pescoço	≥ 0,75				MN; Clark IV	96% (20 anos)	
Gimotty <i>et al.</i> <sup>99</sup>	1988 a 2002	26.291 (MF)	≥ 60	Axial		> 0	NS		Clark III e IV	89,1 a 99% (20 anos)	8,1 anos
Cordeiro <i>et al.</i> <sup>105</sup>	1980 a 2015	10.928 (MF)			≥ 0,75	≥ 1			Clark IV e V; Microsatélites		
Maurichi <i>et al.</i> <sup>106</sup>	1996 a 2004	2243 (MF)	> 60		> 0,75	≥ 1	Sim	≥ 50%			
Claeson <i>et al.</i> <sup>72</sup>	1995 a 2014	1613 (MF)		Couro cabeludo	0,8 a 1,0		Sim (RC 1,5)				
Durham <i>et al.</i> <sup>82</sup>	2005 a 2015	512 (0,75 a 0,99 mm)	≤ 45		≥ 0,85	≥ 1	Sim	NS			48 meses (média)
Murali <i>et al.</i> <sup>107</sup>	1983 a 2003	178 (MF)	Aumento da idade	NS	0,78		Sim (RC 1,87)		Clark III e IV		123 meses (média)

IM – índice mitótico. MF- melanoma fino. MN – melanoma nodular. NS - não significativo na análise estatística. RC – razão de chances.

## 2.5 Recorrência local e metástase

Há uma falta de uniformidade na definição de RL na literatura. A maioria dos trabalhos considera RL o reaparecimento do tumor na cicatriz ou adjacência do procedimento cirúrgico inicial. Alguns estudos utilizam a nomenclatura, recorrência à distância, para acometimento de LN. A maioria dos trabalhos que avaliaram a taxa de recorrência dos MIS foram realizados com o intuito de se avaliar a eficácia das margens cirúrgicas realizadas por excisão simples e/ou por cirurgia micrográfica. A RL, metástase e fatores de risco e prognóstico, variam de acordo com o desenho do estudo, subtipo histológico, tempo de seguimento, população estudada, entre outros. O Quadro 4 resume os achados de RL e metástase em MIS e MF na literatura.

As metástases são definidas como invasão do tumor em um órgão ou tecido, sendo o melanoma uma neoplasia com disseminação linfática e hematogênica. Estima-se que em até dois terços dos casos elas sejam loco regionais, afetando a pele ou sistema linfático adjacente.<sup>42, 52, 73</sup> Em quase metade dos melanomas metastáticos, apenas um órgão é acometido, sendo a pele responsável por cerca de 20% dos casos e os pulmões, fígado e cérebro por 50%.<sup>42</sup>

Em um estudo para identificação de fatores de risco para metástase hematogênicas e linfáticas, Calomarde-Rees *et al.* encontraram a mesma taxa de 9,2% para ambos os tipos de disseminação em pacientes com estágio I e II. O acometimento de LN estava relacionado ao aumento da idade (> 55 anos), localização em cabeça e pescoço ou acral, IB aumentado e invasão vascular. As metástases hematogênicas se correlacionavam com o aumento no IB, ausência de regressão e mutações *Telomerase Reverse Transcriptase (TERT)* e *B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF)*.<sup>108</sup>

Essas metástases regionais podem ser classificadas em satelitoses, em trânsito ou nodal (acometimento de LN), de acordo com a distância do tumor primário.<sup>42</sup> As satelitoses são pápulas/nódulos metastáticos que aparecem dentro de 2 cm do tumor primário. Podem ser adjacentes à cicatriz cirúrgica e seu diagnóstico clínico diferencial com a RL é difícil, sendo necessário evidenciar à histologia o seu componente dérmico. As metástases em trânsito representam a invasão intralinfática do tumor na pele ou subcutâneo, e se localizam 2 cm além do

sítio primário e o LN de drenagem. As metástases nodais acometem comumente os LN de drenagem do sítio tumoral primário, mas podem ser encontradas em LN discordantes e não esperados de drenagem. Em cerca de 3% dos pacientes com metástases, o sítio do tumor primário não é encontrado.<sup>43</sup>

Quadro 4- Estudos que avaliaram a recorrência local e metástase

<b>Autor</b>	<b>Período do estudo</b>	<b>N (estadiamento incluído)</b>	<b>Taxa de recorrência</b>	<b>Taxa de metástase</b>	<b>Tempo seguimento médio</b>	<b>Sobrevida</b>
Gimotty <i>et al.</i> <sup>99</sup>	1988 a 2002	26.736 (MF)		1,60%	97 meses	89,1 a 99% (20 anos)
Leiter <i>et al.</i> <sup>109</sup>	1976 a 2007	23842 (estádio I)	7,1%		53 meses	89% (sem recorrência aos 10 anos)
Cordeiro <i>et al.</i> <sup>105</sup>	1980 a 2015	10.928 (MF)		4,5% (apenas em LN)		
Claeson <i>et al.</i> <sup>72</sup>	1995 a 2014	1613 (MF)		1,5%		
Kunishige <i>et al.</i> <sup>110</sup>	26 anos	1072 (MIS)	0,30%	0,2%	56 meses	
Durham <i>et al.</i> <sup>82</sup>	2005 a 2015	512 (0,75 a 0,99 mm)		6,8%	48 meses (média)	
Hou <i>et al.</i> <sup>111</sup>	1995 a 2005	407 (LM)	4,49%	0		7,9 anos
Joyce <i>et al.</i> <sup>112</sup>	5 anos	410 (MIS)	2,20%	0,24%	26 meses	
Bricca <i>et al.</i> <sup>69</sup>	1980 a 2002	331 (MIS) e 294 (invasivos)	0	0,7% MIS e 1,9 % MF	58 meses	99,2% para MIS e 100% MF (cinco anos)

Akhtar <i>et al.</i> <sup>113</sup>	2001 a 2009	192 (MIS)	2,9%	0	31 meses	
Bene <i>et al.</i> <sup>114</sup>	12 anos	167 (MIS)	1,8%	0	63 meses	
Huilgolet <i>al.</i> <sup>45</sup>	1993 a 2002	165 (MF e MIS)	2%		38 meses	
Murali <i>et al.</i> <sup>107</sup>	1983 a 2003	178 (com metástase) e 178 controle	3,20%			79 meses
Moura <i>al.</i> <sup>115</sup>	2009 a 2014	155	9%	1,8%	36 meses	
Nosrati <i>al.</i> <sup>116</sup>	1978 a 2015	662	4,07%			92% - 94% (cinco anos)

LN- Linfonodo. LM - Lentigo maligno. MF - Melanoma fino. MIS - Melanoma *in situ*.

Em 1978, Breslow *et al.* publicaram uma análise de prognóstico dos pacientes em estágio I, encontrando que em pacientes com MF, com espessura < 0,76 mm, a recorrência não era encontrada.<sup>117</sup> Desde então, no entanto, diversos trabalhos identificaram a ocorrência deste fenômeno (Quadro 4).

A probabilidade de sobrevivência livre de recorrência durante o seguimento, encontrada por Leiter *et al.*, em pacientes com estágio I foi de 99,7% no ano zero, 98,4% no primeiro ano, 95,3% no terceiro ano, 63,2% no quinto ano e de 89% no décimo ano ( $p < 0,001$ ).<sup>109</sup> Esta sobrevida sem recorrência cai ainda mais conforme o estadiamento, com pacientes em estágio II e III apresentando, respectivamente, 56,9% e 36% aos 10 anos de seguimento. Estes dados evidenciam que os pacientes com melanoma apresentam taxa de RL mesmo após longos períodos de seguimento.

Ao analisarem 410 pacientes com MIS, Joyce *et al.* encontraram uma taxa de RL de 2,2%, com um seguimento médio de 23 meses e apenas um caso de MIS que recorreu como doença invasiva. Este estudo também avaliou as margens histológicas, encontrando uma baixa taxa de RL de apenas 0,5%



( $p = 0,03$ ) para margens de  $> 3$  mm. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de RL entre MIS de subtipo histológico diferentes.<sup>112</sup>

A RL em pacientes com LM é bem estudada, uma vez que a maioria das cirurgias com controle de margem são realizadas nestes pacientes pela dificuldade de delimitação clínica e necessidade de margens maiores. Hou *et al.* encontraram uma taxa de RL total de 4,49% em pacientes com LM, com uma taxa de recorrência de 1,9% para a cirurgia com controle e de 5,9% na convencional, em 423 lesões. Nenhum caso de metástase foi encontrado.<sup>111</sup>

Um estudo alemão analisou o risco de RL e melanomas secundários em 33384 pacientes classificados pela AJCC como estádios de I a III, no período de 1976 a 2007. RL foi encontrada em 4999 pacientes (estádio I de 7,1%; estágio II de 32,8%; e estágio III 51%) e 723 (2,3%, RR 1:220 por ano) melanomas secundários foram encontrados, com um período médio de seguimento de 49 meses. Apesar do período de 30 anos do estudo, as recomendações de acompanhamento destes pacientes na Alemanha são de 10 anos, o que impossibilita possível análise de seguimento após este período. A razão de risco em um ano para RL foi de 1:125 em estágio IA, e maior ou igual 1:40 no estágio IB, II e III, levantando a questão da necessidade de acompanhamento dos pacientes IA e intensificação da vigilância naqueles em estádios avançados.<sup>109</sup>

A recorrência tardia geralmente é definida pela maioria dos trabalhos, como a recrudescência da doença após 10 anos (alguns autores consideram a partir de cinco anos como tardia) e precoce quando ocorre antes deste período.<sup>118, 119</sup> Sua incidência pode chegar até 6,9%, variando de acordo com a população estudada,<sup>119, 120</sup> enquanto a precoce é encontrada em 93,6% dos casos que apresentam recorrência.<sup>118</sup>

Alguns autores afirmam que possivelmente os melanomas possam permanecer quiescentes por décadas em indivíduos até desenvolver RL ou metástase. Em uma análise de 2766 melanomas, no período de 1960 a 1996, Tsao *et al.* encontraram um tempo para RL de 18,1 anos e para metástase de 19 anos, evidenciando que a recorrência ultra tardia (mais de 15 anos após o diagnóstico) pode ocorrer e sem fatores de risco identificáveis no estudo.<sup>119</sup>

Faries *et al.* compararam a RL tardia (15 e 20 anos) com RL precoce (até três anos). Neste estudo foram incluídos pacientes com MF e espessos, e a RL incluiu tumores locoregionais e distantes (nodal). A taxa de RL foi de 6,8% aos 15 anos e de 11,3% aos 20 anos de seguimento e foi associada a idade mais jovem, melanomas mais finos, BLS negativo e mulheres. Os achados de Faries fogem do relatado por outros autores, encontrando um alta taxa de RL, principalmente tardia e associada a jovens. O risco de RL nunca cessa nestes pacientes, porém o benefício de acompanhamento após 10 anos é duvidoso, mas os pacientes e médicos devem estar cientes quanto a possibilidade de tumores e manifestações sistêmicas futuras serem relacionadas ao tumor inicial.<sup>120</sup>

Bricca *et al.* ao analisarem pacientes com melanomas de cabeça e pescoço submetidos a cirurgia de Mohs, encontraram uma taxa de recorrência de 0,3%, contra 20% no grupo submetido a exérese convencional nos MIS ( $p < 0,001$ ). Melanomas  $< 0,75$  mm apresentaram taxa de recorrência de 0% para Mohs e 7,3% para o método convencional ( $p < 0,001$ ). A taxa de metástase foi de 0,3% para MIS (um paciente) e 1,8% em tumores com IB  $< 0,76$  mm no grupo de Mohs e de 33,5% em pacientes com IB  $< 0,75$  mm submetidos a cirurgia convencional.<sup>69</sup>

A recorrência de melanomas de alto risco (estadiamento T1b a T4b) foi avaliada em 700 pacientes australianos. Foram encontrados como fatores preditores independentes para a recorrência, a localização em cabeça e pescoço, ulceração, IB e IM  $> 3$  mitoses/mm<sup>2</sup>. A recorrência se apresentou em até dois anos do diagnóstico em 13,4% dos indivíduos, sendo 70,2% RL e 29,8% à distância. A SLD para T1b foi de 95%.<sup>121</sup>

O número de pacientes com MF que evoluem para metástase ou RL varia de acordo com o tipo de estudo e população, sendo de até 15,3%.<sup>122</sup> À medida que o seguimento a longo termo se estende, as curvas de tempo livre de doença e sobrevida tendem a ficar paralelas, sugerindo que a maior parte dos eventos tardios são óbitos provavelmente não relacionados a melanoma, e não recorrência do tumor.<sup>122</sup>

Entre os pacientes com MF, a probabilidade geral de metástase em LN é baixa. Em uma revisão da literatura, Andtbacka *et al.* analisaram sete estudos de metástases nodais, em pacientes com MF, encontrando taxas de 2,5% ou menos em seis trabalhos, quando o IB era  $< 0,75$  mm.<sup>93</sup> Apenas um

estudo encontrou incidência de 4,3%.<sup>123</sup> Piazzalunga *et al.* encontraram uma taxa de positividade em LN em casos de MF de 3,4%, com IB e ulceração sendo considerados fatores significativos para metástase nodal.<sup>124</sup>

Richetta *et al.* analisaram 22 pacientes com MF metastáticos e encontraram que 59% apresentavam metástases em LN como primeiro local acometido. Os demais pacientes apresentavam metástases em outros sítios anatômicos, como pele, pulmão, cérebro e ovário. O tempo livre de doença foi de 26 meses e três tiveram metástases tardias. Apenas a ulceração permaneceu como único valor de significância estatística, independente das características clínicas e patológicas.<sup>125</sup>

Em uma série de 466 pacientes metastáticos de diferentes estadiamentos, na Alemanha, o LN foi o sítio acometido após o tratamento em 50,2% dos casos; 21,7% eram satelitoses ou metástases em trânsito e apenas 28,7% correspondiam a metástase à distância. Essas ocorreram em um período médio de 25 meses, enquanto as satelitoses e em trânsito em 17 meses e nos LN em 16 meses. O período próximo entre as satelitoses e acometimento do LN sugere que nestes pacientes a disseminação hematogênica ocorre concomitantemente com a linfática, o que explicaria o fato da biópsia de LN não alterar a SLD.<sup>73</sup> O tempo menor para o desenvolvimento de satelitoses e lesões em trânsito, fazem com que o exame clínico e seguimento frequente nos primeiros dois anos levem ao diagnóstico precoce.

Em 1994 ao se analisar as margens cirúrgicas de 1-2 cm ou de 5 cm em pacientes com MF (IB  $\leq$  0,8 mm), Brahme-Mansson *et al.* encontraram em 585 pacientes uma RL de 0,7%. Metástase em trânsito foram encontradas em 0,3%, metástase em LN em 2,2% e metástase à distância em 2,6%. Os autores sugerem que os MF não constituem uma forma separada de melanomas, como estabelecido no passado e sim uma extremidade do espectro biológico do tumor.<sup>79</sup>

A taxa de progressão dos MIS para invasivos não é conhecida, mas a raridade de RL do MIS e os óbitos excepcionais desses pacientes por metástases fazem crer que nem todas as lesões de MIS seriam precursoras de tumores invasivos, podendo permanecer sem crescimento vertical ou invasivo. Os MIS podem ser considerados um fator de risco para o desenvolvimento de um segundo melanoma, e este sim apresentar comportamento agressivo e invasivo.<sup>2</sup>

A taxa de conversão do LM para melanoma invasivo é estimada em 5% dos casos.<sup>126</sup> Este subtipo histológico se diferencia dos outros pela tendência das células tumorais apresentarem padrão lentiginoso extensivo, com células tumorais solitárias na epiderme ao invés de ninhos, e extensão aos anexos.<sup>16</sup> Estas características fazem com que estes tumores sejam mal delimitados clinicamente, podendo necessitar de margens cirúrgicas maiores.

Outros estudos encontraram uma menor taxa de RL em MIS, de cerca de 2,2% e está associada a morbidade significativa,<sup>112</sup> com raros relatos de evolução para doença invasiva.<sup>2</sup> Ao analisar a taxa de progressão do LM para LMM, Menzies *et al.* encontraram que 3,5% dos pacientes possuem risco de progressão a cada ano. Os tumores analisados eram todos de localização na cabeça e pescoço. O tempo médio de progressão no estudo foi de 28,3 anos (IC 95%) e apesar da taxa de progressão encontrada ser mais alta do que outros trabalhos (25 vezes), o evento permanece sendo considerado raro.<sup>127</sup>

O tempo para RL ou metástase dos melanomas permanece uma incógnita. Um estudo avaliando pacientes com melanomas do subtipo histológico LM e LMM, encontrou tempo médio para RL de 57,5 meses.<sup>128</sup> As RL tardias após 10 anos nos MF podem ser tão comuns como a recorrência antes de 10 anos, portanto a monitorização destes pacientes deve ser contínua.<sup>129</sup>

O seguimento ao longo prazo em pacientes com MF, considerados como melanomas ultrafinos (IB  $\leq$  0,5 mm), foi realizado por Vecchiato *et al.*, em 240 pacientes após 10 anos do diagnóstico inicial. Os autores encontraram uma RL e dois óbitos por melanoma, com tempo médio de seguimento de 11 e 13 anos. A taxa de sobrevida de 10 anos foi de 99,6%, demonstrando que o diagnóstico de lesões mais finas reduz dramaticamente o risco de metástase a longo prazo.<sup>11</sup> Poucos estudos avaliaram o seguimento a longo prazo (10 anos após o diagnóstico) de melanomas cutâneos, especialmente os melanomas ultrafinos. Maurichi *et al.* encontraram 96,8% de sobrevida em 12 anos para IB  $\leq$  0,5 mm em 803 pacientes.<sup>106</sup>

Um estudo de Gimotty *et al.* de 2007, baseado em dados americanos identificou o nível de Clark do tumor, IM e sexo, como fatores prognósticos, o que explicaria a heterogeneidade da sobrevida

de pacientes com MF.<sup>99</sup> As metástases ocorrem na maioria dos casos, até o terceiro ano de seguimento, com 47% no primeiro ano e 32% no segundo ano.<sup>130</sup> Em uma análise de seguimento em pacientes com MF, Claeson *et al.* encontraram que 10 anos de seguimento clínico seriam suficientes para se detectar 88% das mortes neste subgrupo.<sup>72</sup>

Uma limitação dos estudos de seguimento é que pacientes que apresentaram óbito por outras causas além do melanoma, podem ter falecido de metástase oculta pelo tumor. A incidência de metástase oculta só pode ser verificada através da autópsia, procedimento de difícil acesso e em alguns países com requisitos legais estritos.<sup>131</sup> A maioria dos bancos de dados que são analisados para a redação das diretrizes da AJCC são baseados em tumores do tipo ES e MN, apesar do reconhecimento na própria diretriz que tumores desmoplásicos, e até o LM e o LA, possuem patogênese, etiologia e história natural diferentes.<sup>4</sup>

Outro possível viés ao se interpretar a RL e metástase em pacientes com melanomas é a falta de uniformidade nos grandes bancos de dados. Um estudo dos dados do SEER revelou que em um centro de dados, um quarto dos MF possuíam erros quanto ao IB. Estes tumores quando foram reclassificados com IB > 1,0mm, incluíam 96% das mortes associadas aos MF.<sup>132</sup>

Um estudo australiano analisou a mortalidade de 4218 pacientes de 1990 a 2009, estratificados por espessura dos tumores iniciais, atribuíram mais mortes por MF (23% do total de mortes; 68% do total de melanomas) do que para tumores espessos com > 4 mm (14% do total de mortes; 3% do total de melanomas). Como esperado o tempo entre o diagnóstico e a morte foram bem menores para tumores espessos. Este estudo evidenciou que os MF constituem uma fração substancial dos melanomas letais, em uma população com alta incidência do tumor.<sup>133</sup>

## 2.6 Aspectos genéticos

O estudo genético dos melanomas é importante para a classificação dos tumores e identificação de possíveis alvos terapêuticos. O desenvolvimento tumoral não deve ser analisado do ponto de vista de uma mutação única, e sim como uma vasta heterogeneidade molecular nas células tumorais de um mesmo paciente. Estes tumores possuem uma carga mutacional elevada (>10 mutações por megabase), com um alto número de mutações típicas do dano da radiação UV.<sup>1</sup>

As mutações oncogênicas mais comuns são a *BRAF* em 50% dos casos, *Neuroblastoma Rapidly Accelerated Sarcoma (NRAS)* em 15–20%, *c-Kit* em 2%, e *Guanine Nucleotide-binding Protein G(q) subunit alpha/Guanine Nucleotide-binding Protein G subunit alpha 11 (GNAQ/GNA11)* em cerca de 50% dos melanomas uveais.<sup>134, 135</sup> A progressão para doença metastática é associada a mutações no gene *phosphatase-and-tensin homologue (PTEN)* ou *tumor-protein p53 (TP53)*.<sup>1, 31</sup>

Alguns fenótipos como cor da pele, cabelos e olhos são associados a um aumento do risco de câncer de pele.<sup>64</sup> O padrão de pele clara e pelos ruivos está associado a variações no gene do receptor da melanocortina-1 (*MC1R*) enquanto indivíduos com HF possuem um risco aumentado de 2,24 vezes, sendo a mutação mais comum no gene *CDKN2A*.<sup>7, 36</sup> Cerca de 10% dos melanomas são causados por mutações germinativas, e estas podem aumentar o risco de melanomas de quatro a 100 vezes.<sup>64</sup>

A mutação *BRAF*, por exemplo, acontece precocemente, podendo ser encontrada em mais de 80% dos pacientes com NM adquirido comum e nevo displásico, sendo considerada uma característica benigna da formação dos nevos.<sup>1</sup> Como essas lesões pigmentadas raramente evoluem para o melanoma, pode-se concluir que outras mutações e alterações genéticas adicionais são necessárias para a progressão tumoral.<sup>26</sup> A exposição solar precoce e intermitente, tendência à formação de NM e fatores individuais tendem a resultar em mutações *BRAF* associadas a nevos e caracterizadas pela idade precoce ao diagnóstico, ausência de dano solar na pele, melanoma do tipo ES e no tronco.<sup>1, 136</sup> Já a exposição solar crônica associa-se às mutações *NRAS*, sem relação com o número de NM.<sup>1</sup>

As mutações *BRAF* também são encontradas nos tumores primários, metastáticos e linhagens de células do melanoma, sugerindo que elas ocorram antes da progressão tumoral e disseminação e mantendo-se com uma incidência constante durante a progressão.<sup>26</sup> A frequência da mutação *BRAF* é relacionada ao tipo do melanoma e se correlaciona com a presença de ulceração, um fator prognóstico bem estabelecido.<sup>136</sup>

Um estudo de Richetta *et al.* realizado em 2018 analisou as 15 mutações mais frequentes em 21 pacientes com MF (sete metastáticos), encontrando 52,4% de mutações no *BRAF*, 19% de mutações no *NRAS* e 14,3% de mutações em *TP53*, em concordância com a literatura quanto à agressividade da mutação *BRAF*.<sup>137</sup>

Glazer *et al.* testaram a hipótese de que lesões de MF possuem dois fenótipos nucleares e que os tumores com potencial metastático possuem uma maior proporção de um destes fenótipos. Esses autores analisaram o fenótipo nuclear de 10 MF que progrediram para metástases e 18 casos que não progrediram, encontrando que a proporção de fenótipos nucleares pode ser um fator prognóstico efetivo para se identificar pacientes com risco elevado para a progressão da doença.<sup>138</sup>

Estudos demonstram que os diferentes subtipos de melanoma possuem trajetórias distintas devido a mutações específicas. A progressão tumoral se inicia com mutações que promovam a ativação da via *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK), seguidas pela ativação da telomerase e ruptura do ponto de checagem G1-S do ciclo celular.<sup>31</sup>

Os conhecimentos atuais a respeito das alterações genéticas que participam no desenvolvimento do melanoma ainda são insuficientes. As diferentes combinações de mutações que tem sido encontradas nos melanomas e a descoberta de novos genes, aumentam o número de possíveis combinações genéticas. As mutações em genes de alta penetrância, como *CDKN2A*, *CDK4* e *BAP1*, conferem um risco de melanoma de 60 a 90% durante a vida.<sup>64</sup> O emprego no futuro de biomarcadores de mutação para estratificação de risco, escolha de propedêutica de imagem, BLS e terapia adjuvante é promissor, mas ainda não há consenso para seu uso, necessitando de novos estudos.<sup>33, 139</sup>

As diretrizes do *Melanoma Prevention Working Group* publicadas em 2020 afirmam que os testes genéticos devem ser analisados como variáveis contínuas para evitar interpretações dicotômicas de baixo e alto risco que podem não ter significado biológico. Os resultados desses perfis genéticos devem ser sempre avaliados e comparados com fatores prognósticos já estabelecidos e pela estratificação de risco da AJCC e ainda não há dados suficientes para seu uso de rotina.<sup>139</sup>

O conhecimento da evolução genética durante o desenvolvimento do melanoma poderia esclarecer se existem lesões intermediárias em um indivíduo, uma vez que estas teriam mais mutações patogênicas do que lesões benignas e menos do que o tumor. Essa evolução genética também nos permitiria criar ferramentas diagnósticas e terapêuticas uma vez que poderíamos determinar o quanto uma neoplasia teria evoluído e se distintos fenótipos e genótipos existem no melanoma.<sup>31</sup>



## 2.7 Diagnóstico e tratamento

Houve melhoras importantes no auxílio do diagnóstico ao melanoma nas últimas décadas. O diagnóstico pode ser realizado pelos aspectos clínicos e dermatoscópicos, seguido de exame anatomopatológico se a suspeita se confirmar.<sup>43</sup> A dermatoscopia consiste no exame direto com auxílio do dermatoscópio, que funciona como instrumento de magnificação, de estruturas não visíveis ao olho nu, na epiderme e derme superficial.<sup>140</sup> Sua sensibilidade pode chegar a 89% e a especificidade em 79%.<sup>141</sup>

Durante os últimos anos, diversos algoritmos para diagnóstico do melanoma com o uso do dermatoscópio foram descritos e analisados.<sup>141-144</sup> As características dermatoscópicas mais comuns, identificadas neste tumor incluem: rede pigmentar atípica, pontos e glóbulos marrom/pretos irregulares, estrias radiais, véu azulado, vasos polimórficos e múltiplas cores em distribuição assimétrica.<sup>145-148</sup> A definição de algoritmos clínicos e dermatoscópicos baseados em estudos clínicos, vem aumentando a acurácia diagnóstica, apresentando um RC de 15,6 vezes maior para o diagnóstico quando se usa o aparelho, do que ao olho nu.<sup>140, 141, 149, 150</sup>

Aproximadamente 70% dos melanomas são diagnosticados corretamente ao exame clínico pelo dermatologista e com o uso da dermatoscopia essa proporção atinge quase 90%.<sup>1, 151</sup> Seu uso também permitiu uma queda importante na proporção de exérese de lesões benignas/malignas, de 18:1 na era pré dermatoscopia, para 4:1, demonstrando uma melhora na especificidade do diagnóstico.<sup>152</sup>

O mapeamento corporal total e dermatoscopia digital compreende a documentação fotográfica de todo o corpo do paciente, seguida de registro dermatoscópico de lesões selecionadas. Sua acurácia, assim como a dermatoscopia, está diretamente relacionada com a experiência do examinador, sendo útil para diagnóstico de novos melanomas e tumores de crescimento lento, além de facilitar o seguimento de pacientes de alto risco.<sup>43, 153</sup>

Campanhas de conscientização e educação da população quanto ao diagnóstico precoce e fatores de risco são importantes e têm sido realizadas em todo o mundo, merecendo destaque os dados

australianos, que sugerem um aumento da detecção de melanomas em estágio inicial e um menor custo por paciente.<sup>154</sup> Apesar destes avanços, a falta de um marcador bioquímico ou teste diagnóstico que possa ser replicado em diferentes centros, faz com o que o diagnóstico permaneça duvidoso em lesões limítrofes do ponto de vista histológico.<sup>9</sup>

O conhecimento público e aplicação de algoritmos diagnósticos, sendo o mais comum o ABCDE, (assimetria, borda irregular, variação de cor, diâmetro > 6 mm e evolução) possibilitou um aumento da sensibilidade do diagnóstico quando realizado por profissionais da saúde e pacientes, além de difundir os sinais de alarme para o melanoma.<sup>8</sup> A possibilidade de treinamento e maior frequência de autoexames em indivíduos de alto risco podem contribuir na redução do número de melanomas mais espessos.<sup>155</sup> O autoexame também deve ser incentivado nos pacientes com melanomas, uma vez que a maioria das recorrências podem ser diagnosticadas pelos próprios pacientes.<sup>87, 156</sup>

O exame clínico é o método diagnóstico com melhor custo-efetivo, e deve ser, sempre que possível complementado com a dermatoscopia.<sup>157</sup> A dermatoscopia porém possui baixo custo, tendo sido utilizada por médicos generalistas na Austrália, com sucesso e baixo custo econômico, tornando os centros médicos primários pivotais no diagnóstico e tratamento precoce.<sup>158</sup>

Os nevos displásicos podem simular clinicamente melanomas e muitas vezes a sua diferenciação histológica é desafiadora.<sup>37</sup> Em 1992 o *National Institutes of Health* promoveu um encontro para criar diretrizes específicas para estes nevos,<sup>159</sup> porém ainda não há consenso quanto ao grau de atipia citológica e arquitetural, permanecendo a dificuldade de interpretação destas lesões e variabilidade examinador dependente.<sup>37</sup> A interpretação destas lesões deve ser realizada por patologista experiente, para permitir a diferenciação com o melanoma.

Lesões que no passado eram consideradas nevos atípicos por patologistas, quando revistas foram consideradas MIS.<sup>5, 160</sup> Esta tendência a reclassificação dos nevos atípicos em melanoma não foi encontrada quanto à revisão de laudos de melanoma do passado, mantendo o diagnóstico tumoral inicial.<sup>160</sup> Até mesmo nos dias atuais, há dificuldade em padronização diagnóstica, sendo o laudo histopatológico de difícil reprodutibilidade e examinador dependente.<sup>161</sup> O debate quanto ao

excesso de diagnóstico de tumores melanocíticos pelos patologistas é motivo de debate e provavelmente só cessará com a validação de marcadores diagnósticos precisos.

A educação do paciente quanto à sua moléstia, impactos psicológicos, bem como a reafirmação quanto a importância do autoexame, deve ser estimulada e individualizada de acordo com o nível de entendimento e características fenotípicas individuais, podendo no futuro ser auxiliado por tecnologias de inteligência artificial.<sup>41, 53</sup> O seguimento clínico possui como objetivo a detecção precoce de recorrência, melanomas primários subsequentes e educação. Os cinco primeiros anos de seguimento são importantes pois cerca de 90% das metástases ocorrem durante esse período,<sup>43</sup> sendo que quase dois terços ocorrem nos primeiros dois anos.<sup>52</sup> O risco de metástase e recorrência tardias, apesar de raro, deve ser lembrado ao paciente, para que caso ocorram, o tratamento adequado não seja retardado.<sup>11, 84</sup>

O diagnóstico precoce dos melanomas é responsável pelo aumento da incidência dos MIS e tumores cada vez mais finos. Estes tumores já são responsáveis por mais de 70% dos casos nos EUA e essa tendência é de aumento constante. O manejo deste grupo de pacientes deve sofrer atualizações nos próximos anos, com novos medicamentos e métodos de detecção precisa de focos de metástase. Apesar do bom prognóstico dos MF, eles são responsáveis por um quarto das mortes por melanomas, sendo candidatos a tratamentos adjuvantes no futuro.<sup>18</sup>

A questão econômica e de saúde pública sobre quais pacientes, e durante qual período estes devem ser acompanhados, permanecem controversas, principalmente nos MF. Apesar da divergência entre estudos e diretrizes, o seguimento clínico definido pelos fatores de risco individuais, promove uma detecção maior de melanomas em estágios iniciais, mais finos, gerando menor custo para o sistema de saúde e permite o diagnóstico de outros tumores de pele.<sup>63, 154</sup> Ele pode ser auxiliado por ferramentas como o mapeamento corporal de lesões selecionadas para comparação de modificações durante os anos.<sup>153</sup> O seguimento clínico prolongado faz com que o melanoma seja considerado uma doença crônica por alguns, com impacto significativo na qualidade de vida.<sup>162</sup>

O manejo cirúrgico deve ser realizado com a avaliação histológica das margens, associado ou não à ressecção de LS, de acordo com as características histológicas do tumor ou de evidência de linfonomegalia.<sup>163</sup> As margens cirúrgicas para o melanoma vem sendo objeto de debate em diversos estudos clínicos. Uma grande evolução ocorreu das margens sugeridas de 5 cm em 1907 após observação de presença de lesões satélites em até 5 cm da lesão primária nas autópsias devido ao diagnóstico tardio,<sup>36, 164</sup> até as definições atuais que englobam múltiplos estudos e parâmetros histológicos bem definidos que analisaram sobrevida geral e tempo livre de doença de acordo com as margens utilizadas.<sup>165, 166</sup>

O tratamento cirúrgico atual se dá em dois tempos. A biópsia inicial da lesão deve ser, sempre que possível, excisional, com margens mínimas (1 a 2 mm), englobando uma camada superficial do tecido adiposo para avaliação completa da lesão e retirando a menor quantidade de pele não afetada, como correção de sobras ou “orelhas”, para se evitar alteração na drenagem linfática local ou alteração do local da ampliação.<sup>167,168</sup> Em sítios especiais com impacto estético ou funcional, como face, extremidades e genitália, em que a ressecção completa inicial pode levar a mutilação, biópsia incisional ou por *punch* pode ser realizada, de preferência guiada pela dermatoscopia.<sup>168</sup>

Após confirmação histológica do diagnóstico de melanoma, excisão cirúrgica definitiva do tecido cicatricial ou lesão residual juntamente com tecido adjacente deve ser planejada e realizada no segundo tempo.<sup>163, 169, 170</sup> As margens dessa excisão definitiva devem se basear no IB do anátomo patológico e margens maiores que 2 cm não apresentaram impacto na RL e sobrevida.<sup>165</sup> A lesão deve ser removida em bloco, até a fáscia muscular, que geralmente é poupada devido à falta de evidência de benefício da sua retirada. Sempre que possível a excisão deve ser realizada com o maior eixo no mesmo sentido da drenagem linfática local e a BLS deve ser realizada simultaneamente, se indicada.<sup>168</sup>

A espessura do tumor e o sítio anatômico são importantes para a definição das margens. Ao contrário dos melanomas invasivos, as margens para os MIS possuem dados escassos e sem estudos randomizados controlados.<sup>171-173</sup> O diagnóstico preciso e o tratamento com margens adequadas são fundamentais para a redução da RL e melhora do desfecho clínico.<sup>163</sup>

O emprego de cirurgia com controle de margens intra-operatório associada ao uso de marcadores imunohistoquímicos é motivo de debate devido a sua dificuldade técnica, mas vêm sendo utilizada em alguns países.<sup>69, 114, 116, 165, 170</sup> As seções congeladas nestas técnicas sofrem mais alterações de artefato e a diferenciação entre lesões melanocíticas malignas e benignas é desafiadora, mesmo com auxílio destes marcadores, mas permitem a avaliação das margens em sua totalidade,<sup>16, 114</sup> enquanto no estudo histopatológico clássico com corte da peça tipo *breadloaf*, dependendo do intervalo em que os cortes são realizados, uma avaliação de apenas 2% das margens reais é realizada.<sup>16</sup> A taxa de RL e sobrevida entre pacientes com MIS tratados por excisão ou cirurgia com controle de margens não foi estatisticamente significativa entre os grupos em alguns estudos,<sup>116</sup> mas o controle de margens vêm sendo empregado no manejo de LM na face devido a sua extensão oculta e dificuldade de delimitação.<sup>163, 173</sup>

A BLS permanece como fator crucial no estadiamento de pacientes com melanomas invasivos e importante fator prognóstico e preditor de sobrevivência.<sup>16</sup> Ela permanece como o exame mais sensível e específico para se identificar metástase oculta nos LN.<sup>163</sup> Com o aumento da incidência dos MIS e MF, o manejo destes pacientes, incluindo a BLS, necessitam de diretrizes específicas, pois possuem um grande impacto nos recursos disponíveis para tratar melanomas em estágio inicial.<sup>124, 174</sup>

Novos dados sugerem que a dissecação completa dos LN não apresenta benefício na sobrevida dos pacientes, mas aumenta a taxa de controle local da doença.<sup>175</sup> Pacientes com melanomas T1b não devem ser submetidos a BLS automaticamente. Casos T1b associados a outros fatores de risco devem ser analisados individualmente e exposto aos pacientes a sua morbidade associada e ausência de benefício de sobrevida em pacientes com MF até o momento.<sup>4, 49</sup>

O uso de interferon (INF) alfa, interleucina 2, cisplatina, vimblastina e dacarbazina, vem sendo abandonado ao longo dos anos devido aos efeitos colaterais e baixa significância estatística quando analisados o tempo livre de doença e sobrevida. Somente nos últimos anos drogas mais promissoras para o tratamento da doença metastática foram aprovadas. Assim, o estágio inicial da doença tem grande impacto no prognóstico e qualidade de vida do paciente, tornando cruciais as medidas para detecção precoce desses tumores.<sup>121</sup>

Pacientes com melanomas metastáticos e irressecáveis em estágios avançados podem se beneficiar de IMT/inibidores dos pontos de controle (*check point*) anti PD-1 (pembrolizumab e nivolumab), anti CTLA-4 (ipilimumab); e/ou terapias dirigidas à mutação (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib), com resultados bem estabelecidos, de acordo com seu estadiamento.<sup>166</sup> A radioterapia permanece com indicação para tratamentos paliativos ou em casos inoperáveis para controle local da doença.<sup>168</sup> O uso de medicamentos tópicos como imiquimod ou efurix não possuem evidência científica de alta qualidade, devendo ser restritos a situações excepcionais.<sup>173</sup> O custo para se tratar um paciente com melanoma é cerca de 10 vezes maior do que para tumores de pele não melanocítico.<sup>7</sup>

O uso de drogas como quimio prevenção em câncer de pele não-melanoma e novas elucidções na patogênese dos melanomas tornam promissor o futuro uso e testes clínicos de medicamentos com a mesma função nos melanomas. Esses medicamentos podem intervir em diferentes estágios da carcinogênese, inibindo ou reparando mutações, diminuindo, bloqueando ou revertendo a progressão de células pré-malignas.<sup>176</sup>

### 3 Objetivos

Objetivo principal: avaliar a prevalência de pacientes com MIS e MF que apresentaram RL, metástase ou óbito.

Objetivos secundários:

- avaliar e comparar características epidemiológicas (sexo, idade, HF de melanoma e tempo de seguimento), clínicas (localização do tumor [cabeça e pescoço, tronco anterior, tronco posterior, membros superiores, membros inferiores e acral], número de melanomas, óbito decorrente do melanoma e outras neoplasias não-melanocíticas [CBC e CEC]) e histopatológicas (IB) de pacientes com diagnóstico de MIS e MF.
- correlacionar as características dos pacientes com MIS e MF e sua relação com a RL, metástase à distância e óbito.
- avaliar a ocorrência de melanomas subsequentes.
- avaliar a ocorrência de neoplasias não-melanocíticas (CBC e CEC).

## 4 Métodos

Foi realizado um estudo: observacional, longitudinal, coorte histórica.

Locais da pesquisa: Departamento de Dermatologia da *Oregon Health and Science University* (OHSU), EUA. Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e consultório privado localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Critérios de inclusão:

- Pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados com MIS e MF (IB  $\leq$  1 mm) sem mitoses ou ulcerações entre 1997 e 2018 na OHSU e de 1997 a 2020 no Brasil.

Critérios de exclusão:

- Ausência de seguimento clínico, definido pela inexistência de consulta de seguimento nos últimos quatro anos.
- Mais de um melanoma diagnosticado na consulta inicial (melanomas sincrônicos).
- Pacientes portadores de síndromes com sabido risco de desenvolvimento de tumores cutâneos, como xeroderma pigmentoso e McCune Albright.

Foram analisadas características epidemiológicas, clínicas, número de melanomas, óbito decorrente do melanoma e outras neoplasias não-melanocíticas e histopatológicas. No grupo de RL e metástase foram coletadas informações quanto ao tempo para o desfecho desfavorável, órgão da metástase e tipo de tratamento (Apêndice A).

A RL foi definida como o reaparecimento do tumor ao exame anatomopatológico na cicatriz ou adjacência do procedimento cirúrgico inicial. O acometimento de LN no presente estudo foi considerado como metástase.

O critério de exclusão definido como ausência de consulta nos últimos quatro anos foi adotado baseado em estudos similares. Foram incluídos por tanto pacientes diagnosticados com tumores



em 2016, 2017, 2018, 2019 e 2020 que apresentaram seguimento clínico após o diagnóstico, não sendo considerado o tempo total de seguimento (entre o diagnóstico e a última consulta ou ao desfecho) como critério de exclusão. Não há na literatura uma uniformização quanto a este período de tempo, variando de seis meses ou mais.<sup>155, 177</sup> A escolha de quatro anos foi realizada para se tentar otimizar o número de pacientes incluídos e que possivelmente, ao seguirem diretrizes de seguimento dos países, compareceram à consulta médica no período assimilado, sendo possível o diagnóstico correto de RL ou metástase durante o acompanhamento. A escolha do tempo de seguimento clínico como critério de inclusão foi uma tentativa de tornar o estudo o mais próximo da prática clínica e fidedigno quanto a evolução e história natural destes tumores, mas resultou na exclusão de diversos pacientes.

Pacientes menores de 18 anos não foram incluídos neste estudo, uma vez que o melanoma é raro nesta faixa etária e possui características clínicas distintas.

Não foram avaliados neste estudo subtipos histológicos, ulceração, IM e presença de regressão, devido à falta destes dados nos bancos de dados ao longo dos anos.

Os melanomas ulcerados foram removidos da amostra final, na tentativa de se encontrar outros fatores distintos de prognóstico, e pela falta destes dados durante o período estudado. A ulceração é fator prognóstico bem estabelecido em estudos populacionais de coorte e vem sendo usada no estadiamento pela AJCC.<sup>4, 54, 97</sup> Sua ocorrência em melanomas varia de acordo com o estudo e estádios dos melanomas (cerca de 1,2% dos melanomas no SEER a 13,6% em dados nacionais) e não foi avaliada em diversos estudos.<sup>58, 77, 99</sup> Alguns autores questionam que por ser um evento raro em pacientes com melanomas em estágio T1, ela provavelmente não apresenta prognóstico significativo nestes pacientes.<sup>95</sup>

Os tumores com ulceração provavelmente representam neoplasias que promovem alterações e supressão no sistema imune local e possuem características genéticas específicas; o que seria responsáveis pelo seu perfil único e agressivo, possivelmente representando uma entidade biológica distinta, inclusive se beneficiando de tratamentos adjuvantes específicos.<sup>80, 97, 98</sup> Nos últimos anos os estudos vem demonstrando que a extensão da ulceração promove um prognóstico

mais preciso do que apenas a presença ou ausência deste achado.<sup>80, 96, 97</sup> Por serem analisados tanto MIS, quanto MF, a ulceração não poderia ser comparada entre os dois grupos.

Nosso estudo contempla um período no qual o debate entorno do IM era realizado, tendo sido incluído e removido do estadiamento da AJCC, apesar da maioria dos estudos o considerarem um fator de pior prognóstico.<sup>60, 81, 100</sup> A falta de uniformidade nos laudos histológicos relativos ao IM ao longo dos anos, sua dificuldade técnica, dificuldade de reprodutibilidade e ausência de sua medida nos laudos avaliados, foram fatores decisivos para que o IM não fosse analisado no presente estudo.

A presença de regressão ao exame histopatológico e seu significado prognóstico é motivo de debate nos dias atuais. Este dado não foi incluído por não haver sistematização dos laudos no passado em relatar sua ocorrência e pela sua dificuldade de reprodução entre os centros devido a variedade de critérios para sua definição. Os MIS, por não se estenderem à derme, não possuem critérios para a definição de regressão, sendo questionado qual seria o IB inicial dos tumores que apresentam regressão, uma vez que ela pode afetar a medida da invasão e seu estadiamento.<sup>92</sup>

Ao se remover os fatores de risco estabelecidos como ulceração e mitoses, os tumores restantes possuem ótima sobrevida, assim os casos que evoluíram para metástase e RL, possivelmente possuem outro fator de risco além dos já conhecidos e sua análise seria livre da associação de fatores de risco já estabelecidos.<sup>11</sup>

Foi realizada uma busca no software de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de melanoma. As informações de cada paciente solicitadas pelos pesquisadores foram extraídas pelo próprio software, bem como os critérios de inclusão e exclusão. Devido às limitações contratuais com a OHSU o período estudado dos pacientes da instituição foi de 1997 a 2018, os dados brasileiros foram coletados compreendendo o período de 1997 a 2020, uma vez que não ocorreu nenhuma mudança no estadiamento no período entre 2018 e 2020. Revisão do prontuário de todos os casos encontrados no período foram realizadas.

Todos os dados foram registrados pela equipe de pesquisadores, respeitando sempre a garantia do sigilo que assegurasse a privacidade dos pacientes, de acordo com as regras vigentes e sob supervisão e autorização do comitê de ética em pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG (Anexo A) e nos comitês de ética em pesquisa de ambas as universidades, com o parecer número 4.458.601 do COEP- UFMG (Anexo B). Nenhuma informação de saúde protegida por lei dos EUA ou Brasil foi coletada. Não ocorreu contato com os pacientes e o risco desta pesquisa é inerente ao quadro clínico do paciente e não ao estudo propriamente dito.

Para se obter um nível de confiança de 95%, considerando uma margem de erro de 5%, alfa de 0,05 e poder estatístico de 80%; calculamos que como os casos de RL e metástase de MF são extremamente raros, a incidência no grupo a ser estudado de 1,5%, resultando em um tamanho amostral de 1200 pacientes e uma amostra de tamanho de 23 para significância do cálculo estatístico.

Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico R.<sup>178</sup> A análise estatística foi realizada através de uma análise descritiva com tamanho amostral (n), medidas de tendência central (médias e medianas) e variabilidade (mínimo, máximo, primeiro quartil, terceiro quartil, e desvio padrão [DP]). Para estudar a relação entre uma variável categórica e a recorrência, construímos uma tabela de frequências, contendo a frequência e percentual das observações de cada categoria da variável de RL e metástase dentro de cada categoria da variável categórica. Foi realizado o arredondamento dos valores de distribuição das variáveis na primeira casa decimal.

Além da análise descritiva através de tabelas e gráficos, também foi realizada uma análise inferencial, aplicando o teste Exato de Fisher. A interpretação do p-valor do teste utilizado foi  $p < 0,05$  para significância estatística e se  $p > 0,05$  foi considerado que não há associação entre a variável. A fim de determinar se existe associação estatisticamente significativa entre variáveis numéricas com RL e metástase, foram realizados testes não-paramétricos tendo em vista que as variáveis numéricas da pesquisa não possuem distribuição normal de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilk ( $p < 0.05$ ). Realizamos o teste de Wilcoxon como uma alternativa não-paramétrica ao Test t de Student.<sup>179</sup>

Para determinar, a partir desses modelos, quais variáveis estão associadas com a recorrência e metástase, foi comparada a chance de indivíduos com diferentes valores para a variável recorrência ou metástase (razão de chances [RC]).

O estudo da influência de variáveis na SLD e na sobrevida global na presença de censuras, foi realizado através de análise de sobrevivência. Nessa análise, estimamos a porcentagem dos pacientes com SLD ou global até certa quantidade de meses após o diagnóstico. Essa porcentagem, para cada categoria das variáveis, foi calculada pelo estimador de Kaplan-Meier. Esse estimador apresenta uma curva para cada categoria da variável, e a partir de uma análise da posição relativa das curvas (quais estão acima e quais estão abaixo) conseguimos identificar, descritivamente, quais categorias (grupos) da variável tendem a se ter a respectiva sobrevida maior ou menor. A fim de testar se existe diferença na distribuição dos tempos de sobrevida (representada pela curva de Kaplan-Meier) entre as categorias da variável de interesse, foi realizado o teste log-rank.<sup>180</sup> No caso em que a variável possui três ou mais categorias, realizamos testes log-rank para comparar as categorias duas a duas, utilizando a correção de Holm.<sup>181</sup>

Os resultados da pesquisa serão divulgados, sejam eles favoráveis ou não, respeitando sempre a garantia do sigilo e serão utilizados apenas para fins de publicações científicas ou apresentações em eventos médicos.

## 5 Resultados

Foram encontrados 1456 pacientes com os critérios de busca e inclusão utilizados. Após revisão dos prontuários, 334 pacientes foram excluídos, resultando em uma amostra final de 1122 pacientes. Da amostra total, multicêntrica, 831 pacientes (74,1%) eram da OHSU, 116 pacientes (10,3%) da UFMG, e 175 (15,6%) provenientes da clínica privada. A distribuição dos grupos de pacientes de acordo com o local da pesquisa pode ser encontrada no apêndice C.

Deste total 580 (51,7%) pacientes foram diagnosticados como MIS e 542 (48,3%) como MF, e durante o seguimento clínico, 35 pacientes (3,1%) apresentaram RL ou metástase (Figura 3).

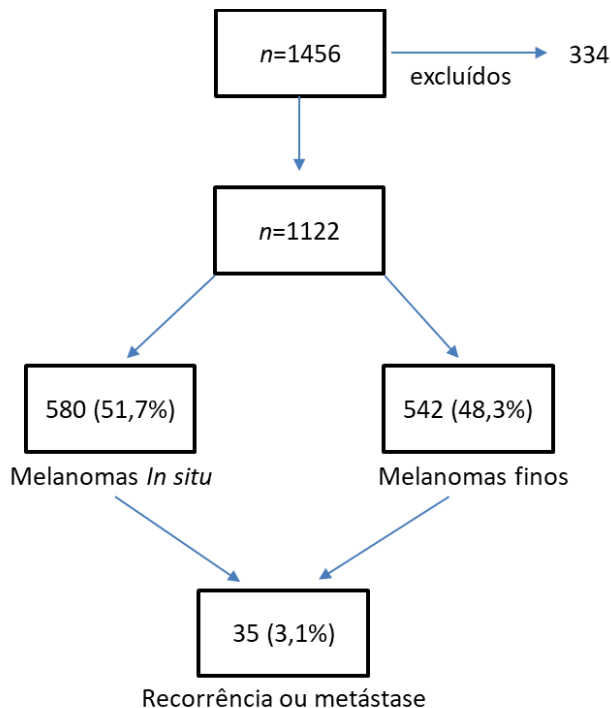


Figura 3 - Distribuição dos pacientes em relação ao tumor inicial e desfecho clínico

Um resumo da análise descritiva dos dados analisados, sua ocorrência nos subgrupos e seus respectivos percentuais estão presentes na Tabela 1. Dos 35 pacientes que apresentaram RL ou metástase, a prevalência de RL foi de 1,9% da amostra total ( $n = 21$ ). Entre estes pacientes, o tumor

inicial era MIS em 14 (66,7%) e sete pacientes com MF (33,3%). A taxa de RL em MIS foi de 2,4% e nos MF de 1,3%.

Tabela 1 - Frequência das variáveis analisadas de acordo com subgrupo e total

<b>Variável</b>	<b>Melanoma <i>in situ</i></b>	<b>Melanoma <i>fino</i></b>	<b>Total</b>
<i>n</i>	580 (51,7%)	542 (48,3%)	1122 (100%)
Recorrência local	14 (2,4%)	7 (1,3%)	21 (1,9%)
Metástase	2 (0,3%)	12 (2,2%)	14 (1,3%)
Óbitos	2 (0,3%)	6 (1,1%)	8 (0,7%)
<b>Sexo</b>			
Masculino	279 (48,1%)	246 (45,5%)	525 (46,8%)
Feminino	301 (51,9%)	296 (54,5%)	597 (53,1%)
Idade média ao diagnóstico (anos)	59,3	56	57,77
História familiar	26 (4,5%)	39 (7,2%)	65 (5,8%)
Tempo médio de seguimento (meses)	79,5	77,1	78,4
<b>Localização do tumor</b>			
Cabeça e pescoço	191 (32,9%)	87 (16,1%)	278 (24,8%)
Tronco anterior	50 (8,6%)	72 (13,3%)	122 (10,9%)
Tronco posterior	131 (22,6%)	157 (29%)	288 (25,7%)
Membros superiores	82 (14,1%)	91 (16,8%)	173 (15,4%)
Membros inferiores	106 (18,2%)	124 (22,9%)	230 (20,5%)
Acral	20 (3,4%)	11 (2%)	31 (2,8%)
Índice de Breslow(médio)	NA	0,5	0,5
Número médio de melanomas	1,19 ( <i>n</i> =692)	1,18 ( <i>n</i> = 640)	1374
Pacientes com carcinoma basocelular	191 (32,9%)	167 (30,8%)	358 (31,9%)

Pacientes com carcinoma espinocelular	142 (24,5%)	116 (21,4%)	258 (23%)
---------------------------------------	-------------	-------------	-----------

NA - Não se aplica.

Metástases foram encontradas durante o seguimento em 1,3% da amostra total ( $n = 14$ ), sendo que em 12 (85,7%) o tumor inicial era MF (Figura 4) e em dois pacientes (14,3%) o MIS era a neoplasia primária (Figura 5). A taxa de metástase em MIS foi de 0,3% e para MF 2,2% (Tabela 1). As características clínicas destes pacientes podem ser encontradas na Tabela 2.

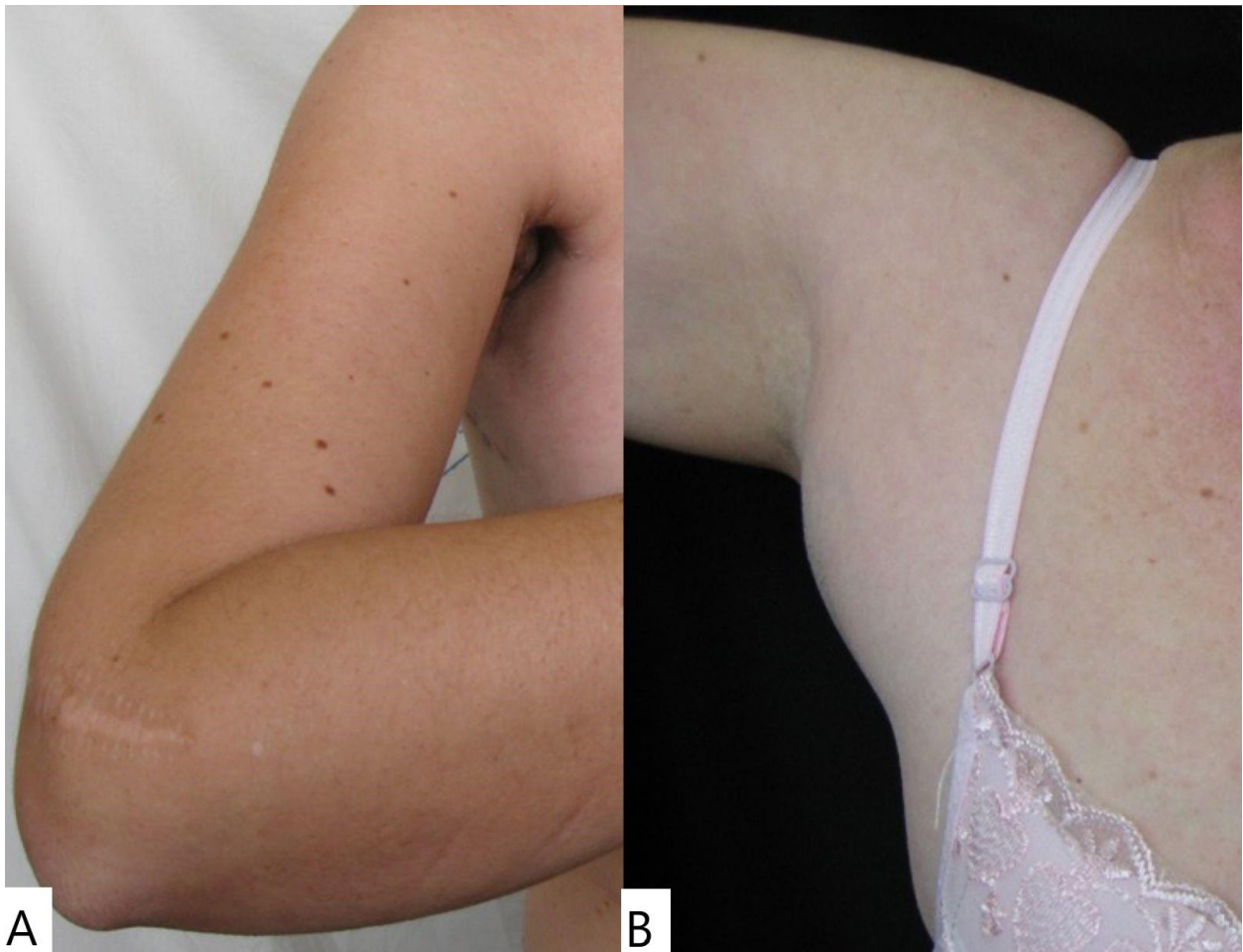


Figura 4 - A) Cicatriz cirúrgica em cotovelo de melanoma fino com índice de Breslow de 1,00 mm.  
B) Metástase em linfonodo axilar após 129 meses de seguimento.

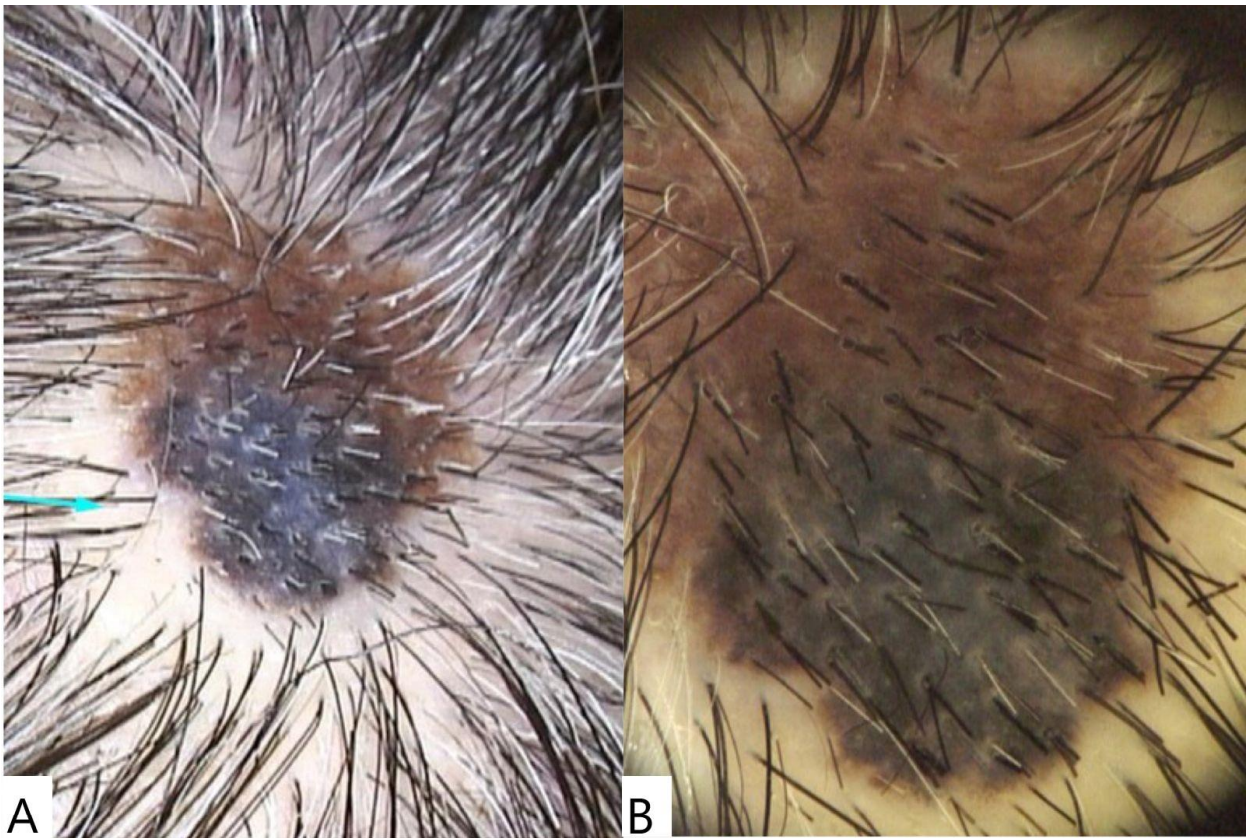


Figura 5 - A) Aspecto clínico e dermatoscópico (B) de um melanoma *in situ* que evoluiu para metástase em linfonodo com 10 meses de seguimento.

Tabela 2 - Características dos pacientes que apresentaram metástases.

Paciente	Breslow	Tempo para metástase ou RL em meses	Sexo	Local do tumor	Óbito por melanoma	BLS ao diagnóstico	Local da metástase	Tratamento
1	MIS	19	M	Cabeça e pescoço	Não	Não	LN	RT e cirurgia
2	MIS	10	M	Cabeça e pescoço	Não	Não	LN hepática	IMT
3	0,3	62 (RL) e 100 (metástase)	M	tronco anterior	Não	Não	Pele, fígado e SNC	Cirurgia e IMT
4	0,4	114	M	tronco anterior	Não	Não	LN	Cirurgia



5	0,4	7 (RL) e 156 (metástase)	M	Tronco posterior	Sim	Negativo	Pele e cérebro	IMT e RT
6	0,43	66	F	Tronco posterior	Sim	Não	Mama	QT
7	0,47	33	M	Cabeça e pescoço	Não	Não	LN	RT e cirurgia
8	0,5	84	F	Tronco posterior	Sim	Não	Pele e múltiplos órgãos	IMT
9	0,75	18	M	Cabeça e pescoço	Sim	Negativo	LN e múltiplos órgãos	INF e IMT
10	0,75	35	M	Cabeça e pescoço	Não	Não	LN	Cirurgia e INF
11	0,8	75	F	Cabeça e pescoço	Sim	Negativo	LN e SNC	IMT
12	0,82	51	F	Tronco posterior	Sim	Negativo	Pele e múltiplos órgãos	IMT
13	0,9	87	M	tronco anterior	Não	Negativo	Pele e gástrica	NE
14	1	129	F	membros superiores	Não	Não	LN	RT e cirurgia

F- Feminino. IMT - Imunoterapia. INF - Interferon. LN - Linfonodo. M - Masculino. MIS - Melanoma *in situ*. QT – Quimioterapia. RL - Recorrência local. RT- Radioterapia. SNC - Sistema nervoso central.

Do total de 1122 pacientes, apenas oito óbitos (0,7%) foram encontrados. O grupo de pacientes com MF foi responsável por 75% das mortes, com seis pacientes e o MIS com dois óbitos. Em quatro dos óbitos os tumores iniciais eram localizados na cabeça e pescoço e os outros quatro no tronco posterior.

As características analisadas no grupo MIS não apresentaram relação estatisticamente significativa com o desfecho RL ou metástase. A Tabela 3 apresenta os modelos de regressão logística utilizados para a RL.

Tabela 3 - Modelo de regressão logística para as variáveis analisadas nos pacientes com melanoma *in situ* e sua relação com a recorrência

Variável	Categoria	Estimativa	Erro-padrão	Valor t	p-valor	RC	LI	LS
Número de melanomas		0,234	0,314	0,744	0,457	1,263	0,56	2,094
História familiar de melanoma	Sim	0,510	1,058	0,482	0,630	1,665	0,09	8,879
Sexo	Feminino	0,524	0,564	0,929	0,353	1,689	0,576	5,555
Localização	Tronco anterior	-0,474	1,092	0,434	0,664	0,622	0,033	3,762
	Tronco posterior	-1,450	1,086	1,335	0,182	0,235	0,012	1,396
	Membros superiores	0,447	0,660	0,678	0,498	1,564	0,391	5,627
	Membros inferiores	-1,236	1,087	-1,137	0,255	0,29	0,015	1,732
	Acrais	0,473	1,107	0,428	0,669	1,605	0,083	10,102
Idade ao diagnóstico (anos)		0,021	0,021	0,989	0,322	1,021	0,981	1,066

RC - Razão de chances. LI - Limite inferior. LS - Limite superior.

Nos pacientes com MF também não ocorreu relação estatisticamente significativa com o desfecho RL. A Tabela 4 apresenta os modelos de regressão logística utilizados e seus achados.

Tabela 4 - Modelo de regressão logística para as variáveis analisadas nos pacientes com melanoma fino e sua relação com a recorrência

Variável	Categoria	Estimativa	Erro-padrão	Valor t	p-valor	Razão de Chances	LI	LS
Breslow		0,116	1,708	0,068	0,946	1,124	0,027	25,98
Número de melanomas		-0,193	0,748	-0,259	0,796	0,824	0,06	1,559
Sexo	Feminino	0,517	0,870	0,594	0,553	1,677	0,324	12,171
Idade ao diagnóstico		0,012	0,028	0,446	0,656	1,013	0,959	1,073

LI - Limite inferior. LS - Limite superior.

Quando analisado o desfecho clínico de metástase, os pacientes com MIS não tiveram nenhuma associação significativa com suas características coletadas.

O IB médio calculado da amostra foi de 0,5 mm ( $0,5 \pm 0,2$  mm 95% IC [0,1 – 1,0]), DP de 0,2. Não ocorreu alteração na média do IB quando comparado entre o grupo que apresentou RL, média 0,5 ( $0,5 \pm 0,2$  mm 95% IC [0,3 – 0,8]), enquanto no grupo que apresentou metástase a média foi de 0,6 mm ( $0,6 \pm 0,2$  mm 95% IC [0,2 – 1,0]) (DP 0,2), RC 20,85 e  $p = 0,01$ . Nos pacientes que foram a óbito o IB médio foi de 0,6 mm ( $0,6 \pm 0,2$  mm 95% IC [0,4 – 0,8]). A Figura 6 demonstra a variação do IB nos pacientes com metástase e com MF no diagrama de caixas.

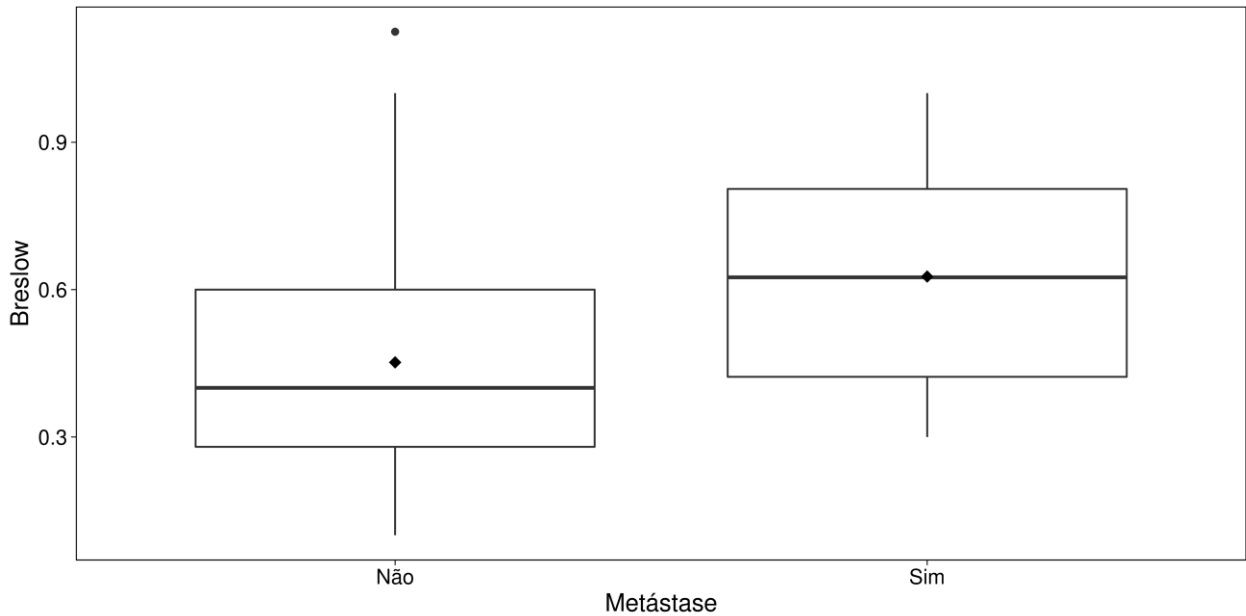


Figura 6 - Diagrama de caixas da distribuição do índice de Breslow em pacientes que não apresentaram metástase em comparação aos metastáticos.

Nos pacientes com MF também não ocorreu relação estatisticamente significativa com o desfecho metástase. A Tabela 5 apresenta os modelos de regressão logística utilizados e seus achados.

Tabela 5 - Modelo de regressão logística para as variáveis analisadas nos pacientes com melanoma fino e sua relação com a metástase

Variável	Categoria	Estimativa	Erro-padrão	Valor t	p-valor	Razão de Chances	LI	LS
Breslow		3,037	1,178	2,579	0,010	20,852	2,044	222,146
Número de melanomas		-0,547	0,845	-0,648	0,517	0,579	0,039	1,388
Sexo	Feminino	-0,530	0,592	-0,895	0,371	0,589	0,172	1,867
Idade ao diagnóstico (anos)		-0,020	0,024	-0,836	0,403	0,98	0,933	1,027

LI - Limite inferior. LS - Limite superior.

Encontramos 525 (46,8%) pacientes do sexo masculino e 597 (53,1%) do sexo feminino no total. Nos MF, as mulheres representaram 54,5% enquanto nos MIS foram 51,9%. Análise da RL encontrou 13 (62%) pacientes femininas e oito (38%) masculinos, enquanto no grupo que evoluiu com metástase, nove (64,3%) eram masculinos e cinco (35,7%) mulheres. Pacientes que evoluíram com óbito eram metade de cada sexo.

A localização do tumor primário em todos os grupos (Figura 7), foi de 24,6% na cabeça e pescoço, 10,9% no tronco anterior, 25,7% no tronco posterior, 15,5% nos membros superiores, 20,5% nos membros inferiores e 2,8% na região acral.

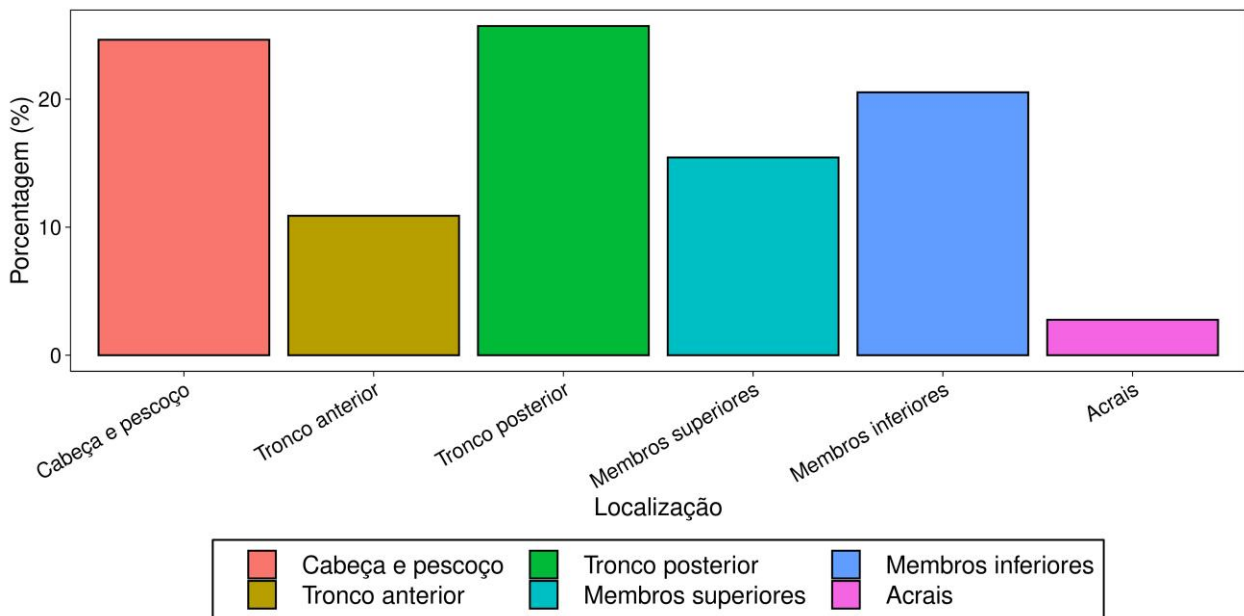


Figura 7 - Distribuição da localização dos melanomas *in situ* e finos

Os tumores com RL ( $n = 21$ ) se encontravam em 47,6% na cabeça e pescoço, 19 % nos membros superiores, 14,3% em acral, 4,8% no tronco anterior e 4,8% no posterior. Dos pacientes que evoluíram com metástases ( $n = 14$ ), 42,9% eram na cabeça e pescoço, 35,7% no tronco posterior, 14,3% no tronco anterior e 7,1% nos membros superiores. Dos oito pacientes que evoluíram ao óbito, quatro (50%) eram na cabeça e pescoço e quatro no tronco posterior.

A HF para melanoma foi positiva em 5,8% da amostra total e em 7,2% dos pacientes com MF e 4,5% dos MIS. Apenas um paciente do subgrupo RL e um com metástase tinham HF positiva (4,8% e 7,1%, respectivamente) ( $p = 0,478$ ). Na amostra não ocorreu relação significativa entre HF e óbito.

A idade média ao diagnóstico foi de 57,8 anos ( $57,8 \pm 16,2$  anos 95% IC [18-96]), (DP 16,20 e mediana 59) na amostra total. Pacientes com MIS tinham uma média de 59,3 anos ( $59,3 \pm 16$  anos 95% IC [18-95]), (DP 16 e mediana 60) e MF com 56 anos ( $56 \pm 16,3$  anos 95% IC [20-96]), (DP 16,3 e mediana 58). A média da idade no grupo com RL foi de 62,6 ( $62,6 \pm 19,9$  anos 95% IC [18-90]) e nos metastáticos de 50,9 anos ( $50,9 \pm 11,7$  anos 95% IC [34-63]).

O tempo médio de seguimento em meses da amostra total foi de 78,4 ( $78,4 \pm 56,1$  meses 95% IC [0,03 - 266]), (mediana 68,93 e DP 56,10). O grupo MF teve uma média de seguimento de 77,1 ( $77,1 \pm 54,8$  meses 95% IC [0,4 - 236]) e os MIS de 79,5 meses ( $79,5 \pm 57,3$  meses 95% IC [0,4 - 236]); sua distribuição por diagrama de caixas pode ser encontrado na Figura 8. O grupo que apresentou RL teve um média de 121,7 meses ( $60,3 \pm 5,8$  meses 95% IC [5,8 - 246,1]) (mediana 128,6 e DP 60,3) e nas metástases de 102,2 meses ( $102,2 \pm 77,7$  meses 95% IC [16,1 - 236,1]) (mediana 82 e DP 77,7). Os pacientes que foram a óbito apresentaram uma média de seguimento de 71,2 meses ( $71,2 \pm 57,1$  meses 95% IC [16,1 - 160,8]).

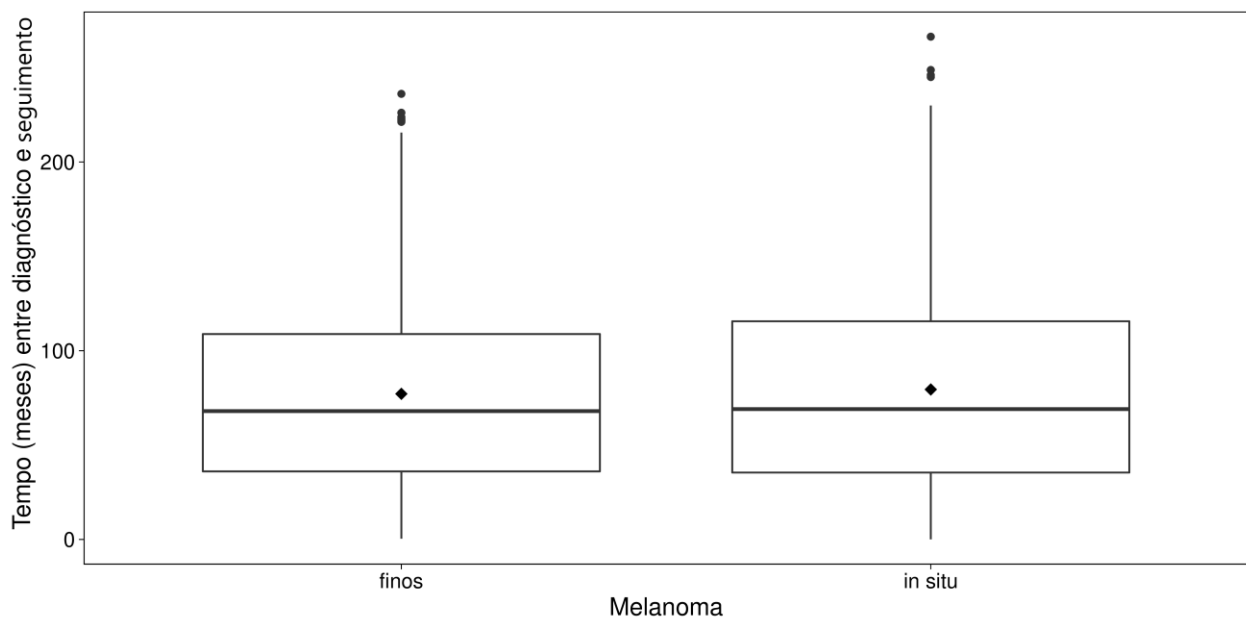


Figura 8 - Diagrama de caixas da distribuição do tempo de seguimento dos melanomas finos e melanomas *in situ*.

Oito (0,7%) pacientes foram a óbito decorrente da doença, sendo seis MF (1,1%) e dois MIS (0,3%). Dois pacientes com RL foram a óbito (9,5%) e seis dos metastáticos (todos MF) (42,9%).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de melanomas totais durante o seguimento e o desfecho. No total foram encontrados 252 novos melanomas durante o seguimento, resultando em um total de 1374 melanomas, quando somados aos tumores iniciais, com um número médio de 1,19 ( $n = 692$ ) nos MIS e 1,18 ( $n = 640$ ) nos MF ( $p = 0,171$ ). O grupo que apresentou recorrência tinha média de 1,3 melanomas e o de metástase de 1,2.

Foram diagnosticados com ao menos um CBC 358 pacientes (31,9%), e com ao menos um CEC, 258 pacientes (23%). O número de pacientes com CBCs foi similar entre o grupo com MIS (32,9%) e MF (30,8%), assim como de CECs para MIS (24,5%) e MF (21,4%). Vários pacientes foram diagnosticados com múltiplos CBCs e CECs, porém para fins estatísticos e práticos, não foram considerados o número total destas neoplasias. Um paciente possuía melanoma amelanótico.

Observamos que a sobrevida global nos MIS tende a ser menor nos tumores localizados na cabeça e pescoço ( $p = 0,0308$ ) (Figura 9). Nos pacientes com MF, a localização em tronco posterior e cabeça e pescoço possuem relação com a mortalidade durante o seguimento ( $p = 0,0087$ ) (Figura 10).

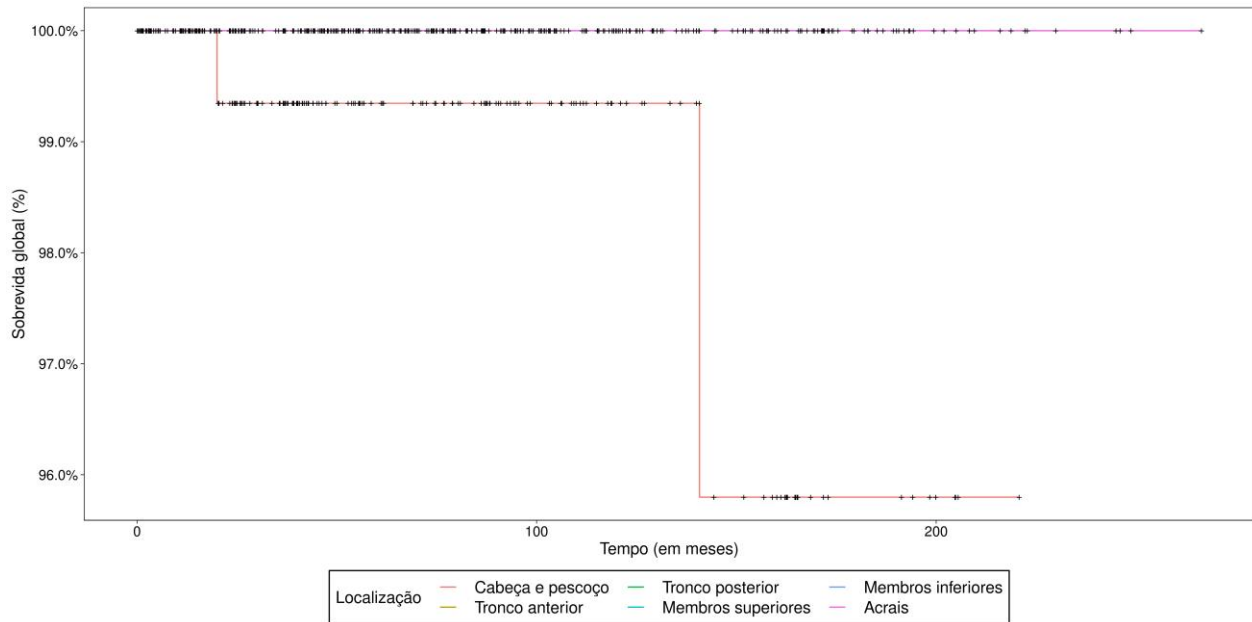


Figura 9 - Estimador de Kaplan-Meier da sobrevida global nos melanomas *in situ* de acordo com a localização

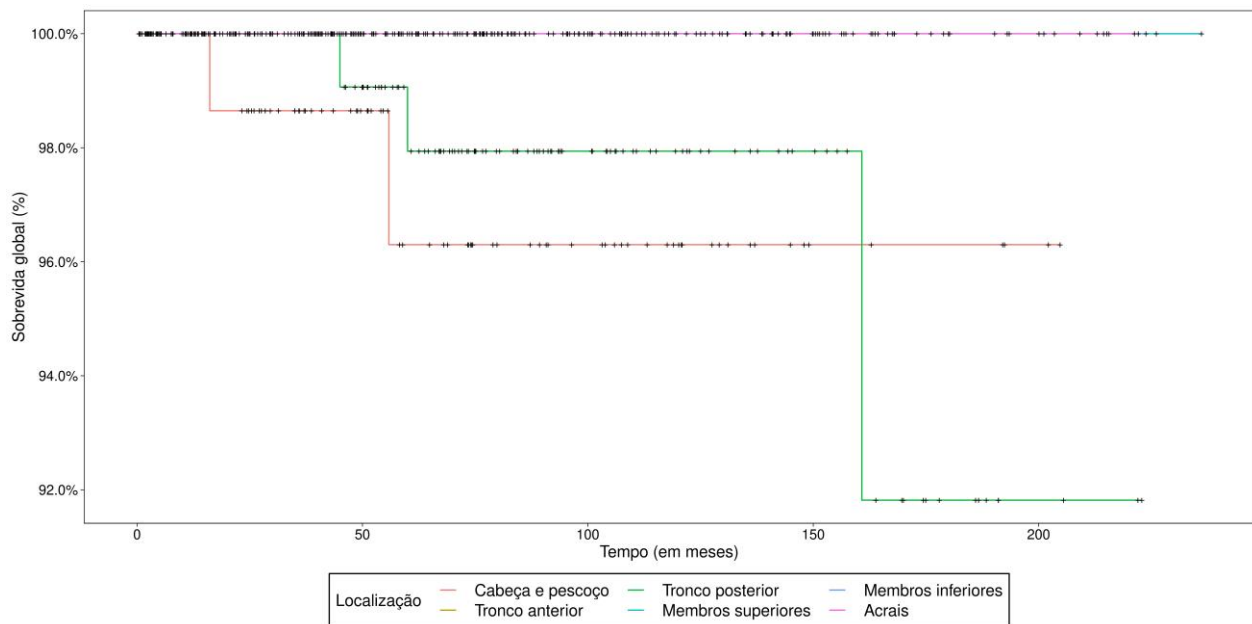


Figura 10 - Estimador de Kaplan-Meier da sobrevida global nos melanomas finos de acordo com a localização



## 6 Discussão

Apesar da falta de consenso para determinar quais pacientes com MIS e MF possuem risco de metástases ou RL, nossos achados corroboram que este fenômeno, apesar de raro, pode ocorrer e possivelmente representa tumores agressivos, como relatado na literatura.<sup>79, 99, 109</sup> O grupo de pacientes estudado foi significativo, com um tempo de seguimento clínico que nos permitiu avaliar a taxa de RL e metástase. Apesar de raros, estes desfechos ocorreram em 3,1% do total de pacientes. A taxa de RL foi de 1,9% (66,7% destes eram MIS e 33,3% MF), encontrada em 21 pacientes. As metástases foram identificadas em 1,2% ( $n = 14$ ), sendo que o tumor inicial era MIS em apenas dois pacientes (14,3%) e os outros 12 (85,7%) eram MF.

A taxa de RL para MIS de 2,4% está de acordo com a literatura. Em nossa revisão, a taxa de RL nos MIS variou de 0,3% a 9% (Quadro 4), com a maioria dos estudos possuindo um  $n$  pequeno. Joyce *et al.* encontraram uma taxa similar de RL em MIS de 2,2%.<sup>112</sup> O trabalho de Kunishige *et al.* ( $n = 1072$  e RL 0,3%) e de Nosrati *et al.* ( $n = 662$  e RL global de 4,07% [1,8% para Mohs e 5,7% para excisão comum]) analisaram um número maior de pacientes do que o presente estudo, no intuito de avaliar a RL em cirurgias convencionais e de Mohs.<sup>116,110</sup>

A RL em MF encontrada de 1,3% é similar a dos estudos, como por exemplo, Huilgol *et al.* que encontraram 2% em pacientes com MIS e MF.<sup>45</sup> A RL pode ser encontrada também em um percentual maior dos pacientes, quando o período de seguimento é expressivo; Faries *et al.* encontraram uma taxa de 6,8% aos 15 anos e de 11,3% aos 20 anos, quando incluídos pacientes com MF e espessos.<sup>120</sup> Esta taxa de RL em um tempo de seguimento longo, mostra que o risco destes pacientes evoluírem com recorrência ou metástase nunca cessa.

As taxas de RL encontradas na Alemanha para pacientes com estágio I foi de 7,1%, bem maior que a encontrada neste trabalho. Este país possui diretrizes de seguimento rigorosas para os pacientes com melanoma, o que pode explicar em parte este índice maior do que o da literatura.<sup>109</sup>

A presença de metástase durante o seguimento de pacientes com MIS levanta questões sobre o diagnóstico primário e a possível presença de outro melanoma espesso ou oculto que possam ser a

origem da doença metastática. O encontro de dois pacientes (0,3% do grupo MIS) que evoluíram para metástase nos MIS, é similar à escassa literatura deste evento. Joyce *et al.* encontraram apenas um paciente com metástase (0,24% e  $n = 410$ ),<sup>112</sup> Bricca *et al.* identificaram uma taxa semelhante de 0,3%.<sup>69</sup> Moura *et al.* encontraram três casos de metástase (1,8%) em um grupo menor, de 155 pacientes.<sup>115</sup> O evento por ser raro, não foi encontrado em estudos com população e/ou tempo de seguimento menores, como Akhtar *et al.*, Bene *et al.*, Huilgolet *et al.*.<sup>45, 113, 114</sup> A presença de pacientes com doença metastática que apresentaram MIS como tumor inicial não deve ser ignorada e deve ser explicado para o paciente sobre este risco durante seu seguimento.<sup>171, 182</sup>

A taxa de metástase em pacientes com MF encontrada foi de 2,2% (12 pacientes), ligeiramente maior do que de alguns estudos. A presença de metástase nos MF é pouco relatada, se excluirmos os estudos de acometimento em LN. Ela também varia de acordo com o critério de inclusão e tipo de estudo, Gimotty *et al.* encontraram taxa de 1,6% em 26736 pacientes e Claeson *et al.* de 1,5% em 1613 pacientes.<sup>72, 99</sup> Como esperado, ao se subdividir os pacientes com MF com IB maiores, pacientes entre 0,75 a 0,99 mm apresentaram uma taxa de metástase de 6,8%.<sup>82</sup>

Os estudos disponíveis que avaliam metástases em MIS são praticamente inexistentes, e poucos analisam esse desfecho em MF. A maioria dos trabalhos avalia a presença de metástase em LN, para que possa ocorrer a indicação precisa da BLS nestes pacientes, mas a evidência a respeito de quais fatores aumentariam o risco para metástase ainda é pequena.<sup>174</sup> O melanoma possui simultaneamente disseminação linfática e hematogênica, o que pode ser comprovado por pacientes que possuem metástases em outros órgãos e possuem BLS negativa e sem acometimento nodal. Richetta *et al.* encontraram que 59% de 22 pacientes com MF e metástase apresentavam o LN como primeiro sítio acometido. O restante dos pacientes apresentaram lesões em órgãos distantes como pele, pulmão, cérebro e ovário.<sup>125</sup>

A maioria dos estudos reportaram características clínicas ou histológicas associadas a prognósticos desfavoráveis, como sexo masculino, idade avançada, sítios anatômicos (cabeça / pescoço e tronco), níveis de Clark III e IV, regressão, ausência de infiltração inflamatória, ulceração e IM.<sup>60, 79</sup> Apesar de certa concordância entre os fatores associados à sobrevida e metástase à distância na maioria dos estudos, alguns sugerem que com a exceção dos parâmetros do IB, crescimento vertical

e presença de mitoses, outros parâmetros possuem pouca ou nenhuma significância neste grupo de pacientes.<sup>107</sup>

No nosso trabalho não ocorreu relação significativa entre o sexo e idade ao diagnóstico com o desfecho. Diversos autores ao analisarem grupos semelhantes de pacientes, também não encontraram essa relação com sexo e idade.<sup>72, 105</sup>

Nossa análise estatística não encontrou associação estatisticamente significativa no grupo MIS e RL ou metástase, das características analisadas: sexo, idade ao diagnóstico, HF de melanoma, localização do tumor (cabeça e pescoço, tronco anterior, tronco posterior, membros superiores, membros inferiores e acral), número de melanomas, outras neoplasias não-melanocíticas (CBC e CEC), tempo de seguimento.

A sobrevida global foi pior nos pacientes com MIS em cabeça e pescoço ( $p = 0,03$ ). Nos MF essa relação foi pior em tumores de tronco posterior e de cabeça e pescoço ( $p = 0,008$ ). A localização de cabeça e pescoço têm sido descrita como fator de pior prognóstico, bem como sexo masculino, possivelmente pela dificuldade de tratamento cirúrgico do sítio anatômico.<sup>67, 70</sup>

Das variáveis clínicas analisadas, o IB apresentou associação com pior prognóstico ( $p = 0,01$ ; RC 20,8) quanto ao risco de metástase em pacientes com MF, com média de 0,6 mm nos metastáticos contra 0,5 mm nos sem doença à distância. Este aumento de risco de metástase de acordo com o aumento da espessura dos tumores é bem descrito e está em concordância com a quase totalidade dos trabalhos publicados, sendo o principal fator de prognóstico e estadiamento utilizado pela AJCC. A maioria dos trabalhos encontra um possível ponto de inflexão ao redor de 0,7 a 0,8 mm, com pior prognóstico nos mais espessos.<sup>4, 57</sup> As metástases em LN são infrequentes ( $< 5\%$ ) em tumores com IB  $< 0,8$  mm, mas ocorrem em cerca de 5 a 12% dos tumores de espessura entre 0,8 mm e 1,0 mm.<sup>16</sup> As demais variáveis não apresentaram relações estatisticamente significativas com a RL, metástase ou óbito.

Se analisarmos apenas o óbito como desfecho clínico desfavorável, 50% dos casos se localizavam em cabeça e pescoço e o restante no tronco posterior. Devido ao pequeno número de óbitos ( $n =$

8), não é possível afirmar se há significância estatística entre óbito e localização. Os achados porém são condizentes com a literatura, que demonstram pior prognóstico nessa localização, com risco de até seis vezes maior para o óbito.<sup>67, 70, 72-74, 121</sup> Os pacientes com metástase descritos no apêndice D e que não evoluíram ao óbito, foram tratados cirurgicamente e/ou com medicamentos sistêmicos, de acordo com a época do diagnóstico. Este número pequeno de pacientes com metástase que não evoluiu ao óbito pode ser resultado do tratamento efetivo, mas seguimento ao longo prazo é necessário.

O tempo médio de seguimento do grupo que apresentou RL, foi de 121,7 meses, enquanto nos pacientes com metástases, foi de 102,2 meses e é similar com a literatura, que evidencia que a maioria dos melanomas recorrentes ou metastáticos são diagnosticados nos 10 primeiros anos após o melanoma inicial.<sup>183</sup> Os pacientes que foram a óbito apresentaram uma média de seguimento de 71,2 meses, possivelmente pela agressividade do tumor. O tempo de seguimento dos pacientes é considerável, sendo maior que 10 anos no grupo com RL.

Apesar da maioria dos melanomas recorrer nos primeiros 10 anos, o estudo de Tsao *et al.* encontrou um período de 18,1 anos para RL e 19 para metástase, sendo considerado como recorrências ultra tardias. Semelhante ao nosso trabalho, não foram encontrados fatores de risco para estes pacientes.<sup>119</sup> Os dados deste trabalho foram publicados em 1997 e refletem possivelmente uma era em que os exames de imagem e diretrizes de seguimento não eram bem estabelecidos, o que poderia influenciar no maior prazo para diagnóstico de RL e metástase.

Poucos estudos avaliaram a ocorrência de neoplasias não melanocíticas durante o seguimento em pacientes com melanomas. Nossos achados de 31,9% da amostra total com o diagnóstico de CBC durante o seguimento e de 23% para CEC, estão de acordo com os achados da literatura. Helm *et al.* encontraram uma incidência de 27,3% para CEC, com estudos de menor tempo de seguimento encontrando taxas menores, de até 12% em cinco anos.<sup>90, 91</sup> Os estudos que avaliaram CBC em pacientes com melanomas encontraram uma taxa menor, van der Lees *et al.* encontrou um risco acumulado de 14% para CBC em 20 anos.<sup>84</sup>

A identificação correta dos indivíduos com MF que possuem risco aumentado de RL ou metástase, possibilita que estes indivíduos sejam submetidos a um acompanhamento clínico e propedêutico diferenciado e a longo prazo, em um grupo de pacientes que de outra maneira seriam considerado curados.<sup>122</sup> Apesar da análise estatística não ter encontrada associação significativa, julgamos como fundamental a descrição destas características devido a raridade deste subgrupo.

Os dados encontrados no presente estudo, são um alento e justificam o diagnóstico precoce do melanoma. Apesar dos resultados conflitantes sobre a efetividade de campanhas de rastreamento clínico, essas podem ser direcionadas aos pacientes de alto risco descritos. Os resultados encontrados neste trabalho e na literatura recente, não permitem que os pacientes com MIS e MF sejam considerados livres de doença.

As limitações deste estudo incluem aquelas inerentes a qualquer análise retrospectiva. Erros em estadiamento dos pacientes são relatados com frequência na literatura e podem ser observados nos pacientes excluídos do estudo.<sup>12, 132</sup> A análise anatomopatológica, fundamental para diagnóstico destes tumores, muitas vezes é desafiadora e de difícil reprodução, podendo levar ao supra diagnóstico de neoplasias.

Enquanto marcadores moleculares para o diagnóstico preciso de alta sensibilidade e especificidade, e marcadores de comportamento biológico do tumor, sejam criados, o debate quanto ao aumento da incidência dos melanomas nos últimos anos, deve ser realizado academicamente, enquanto campanhas de detecção e educação são mantidas. Nosso esforço como médicos deve ser em reduzir a morbidade e mortalidade dos pacientes; as atitudes que promovam o diagnóstico sistemático de melanomas cada vez mais finos, serão as mais eficazes.

A assimilação de estudos retrospectivos na prática deve ser comprovada por modelos matemáticos e diretrizes internacionais. O presente estudo se junta a outros da literatura, na busca de uma melhor estratificação de risco, seguimento clínico personalizado e propedêutica/tratamento individualizados para pacientes com MIS e MF.

## 7 Conclusão

- A taxa de prevalência de RL foi de 1,9% ( $n = 21$ ). Destes, 66,7% (14) eram MIS e 33,3% (7) MF. A taxa de RL em pacientes com MIS foi de 2,4% e nos MF de 1,3%
- A taxa de metástases foi de 1,3% ( $n = 14$ ), sendo que o tumor inicial era MIS em apenas dois pacientes (14,3% dos casos totais com RL e metástase). Os outros 12 (85,7% eram MF). A taxa de metástase em MIS foi de 0,3% e nos MF de 2,2%.
- Oito óbitos (0,7%) foram encontrados, sendo a taxa nos MIS de 0,3% e nos MF de 1,1%. O grupo de pacientes com MF foi responsável por 75% das mortes.
- Não ocorreu relação estatisticamente significativa entre sexo, idade, história familiar e tempo de seguimento entre os grupos MIS e MF com os desfechos analisados.
- O IB apresentou associação com pior prognóstico ( $p = 0,01$ ; RC 20,8).
- A sobrevida global foi pior nos pacientes com MIS em cabeça e pescoço ( $p = 0,03$ ). Nos MF essa relação foi pior em tumores de tronco posterior e de cabeça e pescoço ( $p = 0,008$ ).
- Foram encontrados durante o seguimento, 252 novos melanomas.
- O CBC foi encontrado em 31,9% da amostra total e o CEC em 23% dos pacientes.

## 8 Referências

1. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A et al. Melanoma. *Lancet* 2018;392:971-84.
2. Wei EX, Qureshi AA, Han J, Li TY, Cho E, Lin JY et al. Trends in the diagnosis and clinical features of melanoma in situ (MIS) in US men and women: A prospective, observational study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:698-705.
3. Prado G, Svoboda RM, Rigel DS. What's New in Melanoma. *Dermatol Clin* 2019;37:159-68.
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472-92.
5. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med* 2021;384:72-9.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/), based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
7. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am* 2020;100:1-12.
8. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014;28:1005-11.
9. Muzumdar S, Lin G, Kerr P, Grant-Kels JM. Evidence concerning the accusation that melanoma is overdiagnosed. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:841-6.
10. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170:11-9.
11. Vecchiato A, Zonta E, Campana L, Dal Bello G, Rastrelli M, Rossi CR et al. Long-term Survival of Patients With Invasive Ultra-thin Cutaneous Melanoma: A Single-center Retrospective Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2452.

12. Criscione VD , Weinstock MA. Melanoma Thickness Trends in the United States, 1988–2006. *J Invest Dermatol* 2010;130:793-7.
13. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil. 2020. (Accessed October 7, 2020, at <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.)
14. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. 2021. (Accessed July 3, 2021, at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.)
15. International Agency for Research on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. (Accessed June 1, 2021, at <http://globocan.iarc.fr>.)
16. Quintanilla-Dieck MJ , Bichakjian CK. Management of Early-Stage Melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2019;27:35-42.
17. Aitken JF, Youlten DR, Baade PD, Soyer HP, Green AC , Smithers BM. Generational shift in melanoma incidence and mortality in Queensland, Australia, 1995-2014. *Int J Cancer* 2018;142:1528-35.
18. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA , Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 2009;129:1666-74.
19. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018;92:108-18.
20. Wainstein AJA, Duprat Neto JP, Enokihara MY, Brechtbühl ER, Riccardi F, Landman G et al. Demographic, Clinical, and Pathologic Features of Patients With Cutaneous Melanoma: Final Analysis of the Brazilian Melanoma Group Database. *JCO Glob Oncol* 2020;6:575-82.
21. Melanoma of the skin. 2020. (Accessed October 7, 2020, at <https://cancerstatisticscenter.cancer.org#!/cancer-site/Melanoma%20of%20the%20skin>.)
22. 2019 - Atlas de Mortalidade por Câncer - SIM. (Accessed October 7, 2020, at <https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>.)



23. Guy GP, Jr., Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:591-6.
24. Landow SM, Gjelsvik A, Weinstock MA. Mortality burden and prognosis of thin melanomas overall and by subcategory of thickness, SEER registry data, 1992-2013. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:258-63.
25. Balois T, Ben Amar M. Morphology of melanocytic lesions in situ. *Sci Rep* 2014;4:3622.
26. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Melanoma: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Clonal Evolution and Tumor Initiating Cells. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 2017;5:28.
27. Haass NK, Herlyn M. Normal Human Melanocyte Homeostasis as a Paradigm for Understanding Melanoma. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005;10:153-63.
28. Stricklin SM, Stoecker WV, Malters JM, Drugge R, Oliviero M, Rabinovitz HS et al. Melanoma in situ in a private practice setting 2005 through 2009: location, lesion size, lack of concern. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e105-9.
29. Wei EX, Li X, Nan H. Having a first-degree relative with melanoma increases lifetime risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:489-99.
30. Noonan FP, Zaidi MR, Wolnicka-Glubisz A, Anver MR, Bahn J, Wielgus A et al. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. *Nat Commun* 2012;3:884.
31. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373:1926-36.
32. Mitra D, Luo X, Morgan A, Wang J, Hoang MP, Lo J et al. An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature* 2012;491:449-53.
33. Leong SP, Aktipis A, Maley C. Cancer initiation and progression within the cancer microenvironment. *Clin Exp Metastasis* 2018;35:361-7.

34. Mocellin S , Nitti D. Cutaneous melanoma in situ: translational evidence from a large population-based study. *Oncologist* 2011;16:896-903.
35. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Epstein MN, Greene MH , Van Horn M. A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984;15:1147-65.
36. Rebecca VW, Sondak VK , Smalley KS. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res* 2012;22:114-22.
37. Farber MJ, Heilman ER , Friedman RJ. Dysplastic nevi. *Dermatol Clin* 2012;30:389-404.
38. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44.
39. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G , Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:938-45.e4.
40. Hanahan D , Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
41. Longo C , Pellacani G. Melanomas. *Dermatol Clin* 2016;34:411-9.
42. Kibbi N, Kluger H , Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. *Cancer Treat Res* 2016;167:107-29.
43. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *Eur J Cancer* 2020;126:141-58.
44. Swetter SM. Challenges of treating melanoma in situ, lentigo maligna type: is pathological clearance the gold standard? *Br J Dermatol* 2017;176:1115-6.
45. Huilgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A et al. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol* 2004;140:1087-92.

46. Hieken TJ, Grotz TE, Comfere NI, Inselman JW , Habermann EB. The effect of the AJCC 7th edition change in T1 melanoma substaging on national utilization and outcomes of sentinel lymph node biopsy for thin melanoma. *Melanoma Res* 2015;25:157-63.
47. Higgins HW, 2nd, Lee KC, Galan A , Leffell DJ. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:181-90, quiz 91-2.
48. Clark WH. Malignant melanoma in situ. *Hum Pathol* 1990;21:1197-8.
49. Chiaravalloti AJ, Jinna S, Kerr PE, Whalen J , Grant-Kels JM. A deep look into thin melanomas: What's new for the clinician and the impact on the patient. *Int J Womens Dermatol* 2018;4:119-21.
50. Gamba Michel LE, Uña Gorospe J, López Figueroa AL, Mullor Nogales R, Martínez Cedrés JC, Cabrera Suárez M et al. Disease-Free Survival for Patients with Thin Melanomas according to the American Joint Committee on Cancer 8th Edition. *Dermatology* 2019;235:334-9.
51. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
52. Tas F , Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors. *Melanoma Res* 2017;27:134-9.
53. Blundo A, Cignoni A, Banfi T , Ciuti G. Comparative Analysis of Diagnostic Techniques for Melanoma Detection: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy Studies and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:637069.
54. Hawkins ML, Rioth MJ, Eguchi MM , Cockburn M. Poor prognosis for thin ulcerated melanomas and implications for a more aggressive approach to treatment. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1640-9.
55. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV , Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008;18:614-27.
56. Key statistics for melanoma skin cancer. 2018. (Accessed July 4, 2021, at <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>.)

57. Lyth J, Falk M, Maroti M, Eriksson H , Ingvar C. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1468-74.
58. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF , Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol* 2012;30:1462-7.
59. Wisco OJ , Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. *Dermatol Clin* 2012;30:469-85.
60. Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Yalamanchi P, Gimotty P, Elder DE, Xu X et al. Association Between Patient Age and Lymph Node Positivity in Thin Melanoma. *JAMA Dermatol* 2017;153:866-73.
61. Boczar D, Sisti A, Restrepo DJ, Huayllani MT, Manrique OJ, Lu X et al. National Analysis of Patients With Ulcerated Melanoma in the United States. *Anticancer Res* 2020;40:1055-8.
62. Siegel RL, Miller KD , Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
63. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM , Tucker MA. Increased Risk of Second Primary Cancers After a Diagnosis of Melanoma. *JAMA Dermatol* 2010;146:265-72.
64. Ransohoff KJ, Jaju PD, Tang JY, Carbone M, Leachman S , Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:423-34; quiz 35-6.
65. Jeyakumar A, Chua TC, Lam AK , Gopalan V. The Melanoma and Breast Cancer Association: An Overview of their 'Second Primary Cancers' and the Epidemiological, Genetic and Biological correlations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;152:102989.
66. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36:77-90.
67. Ramachandran V, Loya A , Phan K. Association of Gender with Survival in Melanoma In Situ of the Head and Neck: A National Database Study. *Cureus* 2020;12:e6924.
68. Fix W, Etkorn JR, Shin TM, Howe N, Bhatt M, Sobanko JF et al. Melanomas of the head and neck have high-local recurrence risk features and require tissue-rearranging reconstruction more commonly than basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: A comparison of indications

for microscopic margin control prior to reconstruction in 13,664 tumors. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:409-18.

69. Bricca GM, Brodland DG, Ren D, Zitelli JA. Cutaneous head and neck melanoma treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:92-100.

70. Dabouz F, Barbe C, Lesage C, Le Clainche A, Arnoult G, Hibon E et al. Clinical and histological features of head and neck melanoma: a population-based study in France. *Br J Dermatol* 2015;172:707-15.

71. Shin TM, Etkorn JR, Sobanko JF, Margolis DJ, Gelfand JM, Chu EY et al. Clinical factors associated with subclinical spread of in situ melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:707-13.

72. Claesson M, Baade P, Brown S, Soyer HP, Smithers BM, Green AC et al. Clinicopathological factors associated with death from thin ( $\leq 1.00$  mm) melanoma. *Br J Dermatol* 2020;182:927-31.

73. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schitteck B, Rassner G et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;147:62-70.

74. Vilmer C, Bailly C, Le Doussal V, Lasry S, Guerin P, Delaunay MM et al. Thin melanomas with unusual aggressive behavior: a report on nine cases. Melanoma Group of French Federation of Cancer Centers. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:439-44.

75. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol* 2002;138:603-8.

76. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.

77. Cherobin A, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol* 2018;93:19-26.

78. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.

79. Månsson-Brahme E, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlöf B, Ringborg U, Rutqvist LE. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1994;73:2324-32.
80. Portelli F, Galli F, Cattaneo L, Cossa M, De Giorgi V, Forte G et al. The prognostic impact of the extent of ulceration in patients with clinical stage I-II melanoma: a multicentre study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI). *Br J Dermatol* 2021;184:281-8.
81. Conic RRZ, Ko J, Damiani G, Funchain P, Knackstedt T, Vij A et al. Predictors of sentinel lymph node positivity in thin melanoma using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:441-7.
82. Durham AB, Schwartz JL, Lowe L, Zhao L, Johnson AG, Harms KL et al. The natural history of thin melanoma and the utility of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2017;116:1185-92.
83. Youlden DR, Khosrotehrani K, Green AC, Soyer HP, Kimlin MG, Youl PH et al. Diagnosis of an additional in situ melanoma does not influence survival for patients with a single invasive melanoma: A registry-based follow-up study. *Australas J Dermatol* 2016;57:57-60.
84. van der Leest RJ, Flohil SC, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1053-62.
85. Pomerantz H, Huang D, Weinstock MA. Risk of subsequent melanoma after melanoma in situ and invasive melanoma: a population-based study from 1973 to 2011. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:794-800.
86. Pastor-Tomás N, Martínez-Franco A, Bañuls J, Peñalver JC, Traves V, García-Casado Z et al. Risk factors for the development of a second melanoma in patients with cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2295-302.
87. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005;6:608-21.
88. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Wendtner CM, Plewig G, Volkenandt M. Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2001;145:981-5.
89. El Sharouni M-A, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ. Comparison of Survival Between Patients With Single vs Multiple Primary Cutaneous Melanomas. *JAMA Dermatology* 2019;155:1049-56.

90. Asgari MM, Warton EM, Quesenberry CP, Koralek DO , Taylor M. Risk of subsequent cutaneous squamous cell carcinoma in patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:521-8.
91. Helm KF , Bittenbender S. Coexisting Malignancies in Patients With Malignant Melanoma. *Arch Dermatol* 1996;132:471-2.
92. Cartron AM, Aldana PC , Khachemoune A. Reporting regression with melanoma in situ: reappraisal of a potential paradox. *Arch Dermatol Res* 2021;313:65-9.
93. Andtbacka RH , Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:308-17.
94. Wilkinson MJ , Gyorki DE. Extent of ulceration in cutaneous melanoma: is this biomarker ready for primetime? *Br J Dermatol* 2021;184:192-3.
95. Garbe C, Ellwanger U, Tronnier M, Brocker EB , Orfanos CE. The New American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma: a critical analysis based on data of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Cancer* 2002;94:2305-7.
96. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF , Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255:1165-70.
97. Villanueva MT. Skin cancer: In melanoma ulceration, size matters. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:370.
98. Eggermont AM, Spatz A, Lazar V , Robert C. Is ulceration in cutaneous melanoma just a prognostic and predictive factor or is ulcerated melanoma a distinct biologic entity? *Curr Opin Oncol* 2012;24:137-40.
99. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007;25:1129-34.
100. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, Fraker DL, Blackwood-Chirchir A, Ming ME et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2006;107:2436-45.

101. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-27.
102. Elder DE. Thin melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:342-6.
103. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, Kopf AW, Bart RS. Breslow thickness and clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. *Cancer* 2000;88:589-95.
104. Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S et al. Clinicopathologic Predictors of Sentinel Lymph Node Metastasis in Thin Melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:4387-93.
105. Cordeiro E, Gervais MK, Shah PS, Look Hong NJ, Wright FC. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4178-88.
106. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, Mariani L, Patuzzo R, Ruggeri R et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol* 2014;32:2479-85.
107. Murali R, Haydu LE, Long GV, Quinn MJ, Saw RP, Shannon K et al. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1782-9.
108. Calomarde-Rees L, García-Calatayud R, Requena Caballero C, Manrique-Silva E, Traves V, García-Casado Z et al. Risk Factors for Lymphatic and Hematogenous Dissemination in Patients With Stages I to II Cutaneous Melanoma. *JAMA Dermatol* 2019;155:679-87.
109. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:37-45.
110. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:438-44.
111. Hou JL, Reed KB, Knudson RM, Mirzoyev SA, Lohse CM, Frohm ML et al. Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic surgery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. *Dermatol Surg* 2015;41:211-8.



112. Joyce KM, Joyce CW, Jones DM, Donnellan P, Hussey AJ, Regan PJ et al. An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3:e301.
113. Akhtar S, Bhat W, Magdum A , Stanley PR. Surgical excision margins for melanoma in situ. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:320-3.
114. Bene NI, Healy C , Coldiron BM. Mohs micrographic surgery is accurate 95.1% of the time for melanoma in situ: a prospective study of 167 cases. *Dermatol Surg* 2008;34:660-4.
115. Moura FS, Homer LE , McKirdy SW. Histological Peripheral Margins and Recurrence of Melanoma In Situ Treated with Wide Local Excision. *J Skin Cancer* 2020;2020:8813050.
116. Nosrati A, Berliner JG, Goel S, McGuire J, Morhenn V, de Souza JR et al. Outcomes of Melanoma In Situ Treated With Mohs Micrographic Surgery Compared With Wide Local Excision. *JAMA Dermatol* 2017;153:436-41.
117. Breslow A , Macht SD. Evaluation of prognosis in Stage I cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 1978;61:342-6.
118. Sarac E, Wilhelmi J, Thomas I, Leiter U, Keim U, Eigentler TK et al. Late recurrence of melanoma after 10 years - Is the course of the disease different from early recurrences? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:977-83.
119. Tsao H, Cosimi AB , Sober AJ. Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma. *Cancer* 1997;79:2361-70.
120. Faries MB, Steen S, Ye X, Sim M , Morton DL. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. *J Am Coll Surg* 2013;217:27-34.
121. von Schuckmann LA, Hughes MCB, Ghiasvand R, Malt M, van der Pols JC, Beesley VL et al. Risk of Melanoma Recurrence After Diagnosis of a High-Risk Primary Tumor. *JAMA Dermatol* 2019;155:688-93.
122. Kalady MF, White RR, Johnson JL, Tyler DS , Seigler HF. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Ann Surg* 2003;238:528-37.

123. Wright BE, Scheri RP, Ye X, Faries MB, Turner RR, Essner R et al. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2008;143:892-9; discussion 9-900.
124. Piazzalunga D, Ceresoli M, Allievi N, Ribero S, Quaglino P, Di Lorenzo S et al. Can sentinel node biopsy be safely omitted in thin melanoma? Risk factor analysis of 1272 multicenter prospective cases. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:820-4.
125. Richetta AG, Bottoni U, Paolino G, Clerico R, Cantisani C, Ambrifi M et al. Thin melanoma and late recurrences: it is never too thin and never too late. *Med Oncol* 2014;31:909.
126. Tannous ZS, Lerner LH, Duncan LM, Mihm MC , Flotte TJ. Progression to invasive melanoma from malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Hum Pathol* 2000;31:705-8.
127. Menzies SW, Liyanarachchi S, Coates E, Smith A, Cooke-Yarborough C, Lo S et al. Estimated risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Melanoma Res* 2020;30:193-7.
128. Connolly KL, Hibler BP, Lee EH, Rossi AM, Busam KJ , Nehal KS. Locally Recurrent Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma: Characteristics and Time to Recurrence After Surgery. *Dermatol Surg* 2017;43:792-7.
129. McKinnon JG, Yu XQ, McCarthy WH , Thompson JF. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sydney Melanoma Unit. *Cancer* 2003;98:1223-31.
130. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86:2252-8.
131. Balch CM, Balch GC , Sharma RR. Identifying early melanomas at higher risk for metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:1406-7.
132. Gimotty PA, Shore R, Lozon NL, Whitlock J, He S, Vigneau FD et al. Miscoding of Melanoma Thickness in SEER: Research and Clinical Implications. *J Invest Dermatol* 2016;136:2168-72.
133. Whiteman DC, Baade PD , Olsen CM. More people die from thin melanomas ( $\leq 1$  mm) than from thick melanomas ( $> 4$  mm) in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol* 2015;135:1190-3.

134. van den Hurk K, Niessen HE, Veeck J, van den Oord JJ, van Steensel MA, Zur Hausen A et al. Genetics and epigenetics of cutaneous malignant melanoma: a concert out of tune. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826:89-102.
135. Gu F, Chen TH, Pfeiffer RM, Fargnoli MC, Calista D, Ghiorzo P et al. Combining common genetic variants and non-genetic risk factors to predict risk of cutaneous melanoma. *Hum Mol Genet* 2018;27:4145-56.
136. Spathis A, Katoulis AC, Damaskou V, Liakou AI, Kottaridi C, Leventakou D et al. BRAF Mutation Status in Primary, Recurrent, and Metastatic Malignant Melanoma and Its Relation to Histopathological Parameters. *Dermatol Pract Concept* 2019;9:54-62.
137. Richetta AG, Valentini V, Marraffa F, Paolino G, Rizzolo P, Silvestri V et al. Metastases risk in thin cutaneous melanoma: prognostic value of clinical-pathologic characteristics and mutation profile. *Oncotarget* 2018;9:32173-81.
138. Glazer ES, Bartels PH, Lian F, Kha ST, Morgan SS, da Silva VD et al. Quantitative histopathology identifies patients with thin melanomas who are at risk for metastases. *Melanoma Res* 2016;26:261-6.
139. Grossman D, Okwundu N, Bartlett EK, Marchetti MA, Othus M, Coit DG et al. Prognostic Gene Expression Profiling in Cutaneous Melanoma: Identifying the Knowledge Gaps and Assessing the Clinical Benefit. *JAMA Dermatol* 2020;156:1004-11.
140. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008;159:669-76.
141. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.
142. Brancaccio G, Russo T, Lallas A, Moscarella E, Agozzino M, Argenziano G. Melanoma: clinical and dermoscopic diagnosis. *G Ital Dermatol Venereol* 2017;152:213-23.
143. Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:84-95.

144. Hirokawa D , Lee JB. Dermatoscopy: an overview of subsurface morphology. *Clin Dermatol* 2011;29:557-65.
145. Menzies SW, Ingvar C , McCarthy WH. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:55-62.
146. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:551-9.
147. Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant JY, Lallas A et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol* 2011;165:1251-5.
148. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:679-93.
149. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:54-9.
150. Argenziano G, Ferrara G, Francione S, Di Nola K, Martino A , Zalaudek I. Dermoscopy--the ultimate tool for melanoma diagnosis. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:142-8.
151. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol* 2005;141:434-8.
152. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol* 2004;150:687-92.
153. Barcaui C, Bakos RM, Paschoal FM, Bittencourt FV, Sá BCS , Miot HA. Total body mapping in the follow-up of melanocytic lesions: recommendations of the Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2021;96:472-6.
154. Watts CG, Cust AE, Menzies SW, Coates E, Mann GJ , Morton RL. Specialized Surveillance for Individuals at High Risk for Melanoma: A Cost Analysis of a High-Risk ClinicHigh-Risk

Clinics and Surveillance of Melanoma High-Risk Clinics and Surveillance of Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015;151:178-86.

155. Geller AC, Elwood M, Swetter SM, Brooks DR, Aitken J, Youl PH et al. Factors related to the presentation of thin and thick nodular melanoma from a population-based cancer registry in Queensland Australia. *Cancer* 2009;115:1318-27.

156. Einwachter-Thompson J, MacKie RM. An evidence base for reconsidering current follow-up guidelines for patients with cutaneous melanoma less than 0.5 mm thick at diagnosis. *Br J Dermatol* 2008;159:337-41.

157. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Follow-up in patients with low-risk cutaneous melanoma: is it worth it? *Melanoma Manag* 2014;1:115-25.

158. Green AC, Pandeya N, Morton S, Simonidis J, Whiteman DC. Early detection of melanoma in specialised primary care practice in Australia. *Cancer Epidemiol* 2021;70:101872.

159. Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus Development Conference. January 27-29, 1992. *Consens Statement* 1992;10:1-25.

160. Frangos JE, Duncan LM, Piris A, Nazarian RM, Mihm MC, Jr., Hoang MP et al. Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: A 20-year study. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:387-94.

161. Rodic N, Glusac EJ. Detection of Occult Invasion in Melanoma In Situ. *JAMA Dermatol* 2017;153:611.

162. Hamel JF, Pe M, Coens C, Martinelli F, Eggermont AM, Brandberg Y et al. A systematic review examining factors influencing health related quality of life among melanoma cancer survivors. *Eur J Cancer* 2016;69:189-98.

163. Rosko AJ, Vankoevinger KK, McLean SA, Johnson TM, Moyer JS. Contemporary Management of Early-Stage Melanoma: A Systematic Review. *JAMA Facial Plast Surg* 2017;19:232-8.

164. The Bunterian Lectures on the pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 1907;169:996-1003.

165. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:208-50.
166. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C et al. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:367-402.
167. Recomendação para o tratamento do melanoma cutâneo. Grupo Brasileiro de Melanoma. 2019. (Accessed July 4, 2021, at <https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Livro-GBM.pdf>.)
168. Testori AAE, Blankenstein SA, van Akkooi ACJ. Primary Melanoma: from History to Actual Debates. *Curr Oncol Rep* 2019;21:112.
169. Nessim C, Crawford AB. ASO Author Reflections: Wait Times for Melanoma Surgery. *Ann Surg Oncol* 2019;26:527-8.
170. Toren KL, Parlette EC. Managing melanoma in situ. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:258-63.
171. Bax MJ, Johnson TM, Harms PW, Schwartz JL, Zhao L, Fullen DR et al. Detection of Occult Invasion in Melanoma In Situ. *JAMA Dermatol* 2016;152:1201-8.
172. Angeles CV, Wong SL, Karakousis G. ASO Author Reflections: Surgical Margins for Melanoma-What's Next? *Ann Surg Oncol* 2020;27:13-4.
173. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, Chan AW, Pilati P, Apalla Z. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010308.
174. Gershenwald JE, Coit DG, Sondak VK, Thompson JF. The challenge of defining guidelines for sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanomas. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3301-3.
175. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.

176. Jeter JM, Bowles TL, Curiel-Lewandrowski C, Swetter SM, Filipp FV, Abdel-Malek ZA et al. Chemoprevention agents for melanoma: A path forward into phase 3 clinical trials. *Cancer* 2019;125:18-44.
177. Jaber JJ, Clark JI, Muzaffar K, Ruggiero FP, Feustel PJ, Frett MJ et al. Evolving treatment strategies in thin cutaneous head and neck melanoma: 1 institution's experience. *Head Neck* 2011;33:7-12.
178. R, Core , Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
179. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. New York: John Wiley and Sons; 1971.
180. Colosimo EA , Giolo SR. *Análise de sobrevivência aplicada*. São Paulo: Edgard Blücher; 2006.
181. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand Stat Theory Appl* 1979;6:65-70.
182. Chan MP, Fullen DR , Johnson TM. Detection of Occult Invasion in Melanoma in Situ—Reply. *JAMA Dermatology* 2017;153:611-2.
183. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: An analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:37-45.

## Anexos

**Anexo A** - Folha de aprovação do projeto pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais



### Parecer Projeto de Pesquisa

- I. **Interesse:** Professora Flávia Vasques Bittencourt
- II. **Data de recebimento:** 29/10/2019
- III. **Data da resposta:** 31/10/2019
- IV. **Objetivo:** Parecer sobre a proposta de Projeto de Pesquisa intitulado "Prognóstico e desfecho clínico em pacientes com melanoma in situ e melanoma fino".
- V. **Documentos apresentados e analisados:**
  1. Projeto de pesquisa detalhado fora do modelo Plataforma Brasil;
  2. Anuência do Serviço de Dermatologia Hospital das Clínicas da UFMG;
  3. Parecer da Oregon Health & Science University sobre compartilhamento de dados;
  4. Termo de Consentimento Livre Esclarecido;
  5. Folha de rosto Plataforma Brasil.
- VI. **Do projeto de Pesquisa:**
  1. **Nome do Projeto de Pesquisa:** "Prognóstico e desfecho clínico em pacientes com melanoma in situ e melanoma fino".
  2. **Tema:** Saúde – Saúde Humana – Ciências da Saúde.
  3. **Descrição do Projeto:** Estudo observacional, longitudinal, coorte histórica. Será realizada uma busca no software de prontuários médicos, de pacientes com diagnóstico de melanoma. Pacientes que concordarem com o TCLE terão seu prontuário revisados através de acesso remoto para que haja concordância com os critérios estabelecidos, para fins estatístico no



HC-UFM e no Departamento de Dermatologia da OHSU. Não haverá uso de amostras biológicas. Estes pacientes são atendidos durante rotina nos serviços e não necessitarão de novas consultas ou intervenções caso concordem em participar.

4. **Hipótese:** Melanomas in situ e finos podem apresentar recorrência e metástase, possuindo capacidade invasiva e podendo ser um modelo de progressão tumoral e marcador para outras neoplasias cutâneas.
5. **Objetivo primário:** Avaliar o risco dos melanomas in situ e finos apresentarem recorrência local e metástase a distância.
6. **Objetivos secundários:** Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes com diagnóstico de melanomas in situ e finos; avaliar o risco de desenvolvimento de melanomas subsequentes e neoplasias não-melanocíticas; avaliar as características dos melanomas in situ e finos com recorrência e metástase a distância.
7. **Desfechos primários:** Análise epidemiológica e das características dos pacientes com melanomas in situ e finos que apresentaram recorrência local e metástase a distância.
8. **Desfechos secundários:** Não possui.
9. **População:** Pacientes diagnosticados com MIS ou tumor inicial com Breslow < 1,00 mm, sem mitoses ou ulcerações (estádio patológico 1a e T1b) entre 1997 e 2018.
10. **Cálculo amostral:**  
10 pacientes.
11. **Análise estatística:**

A análise estatística será realizada através de uma análise descritiva por meio de tabelas de distribuição de frequências (frequências absolutas e relativas), cálculo de medidas de tendência central (médias e medianas) e variabilidade (mínimo, máximo e desvio-padrão). A análise de sobrevivência será realizada, para determinar o risco cumulativo para a ocorrência de melanoma na população estudada, bem como o seu intervalo de confiança de 95%. Em todas as análises será considerado um nível de significância de 5%. Os dados registrados serão usados apenas para este projeto e serão excluídos.

**12.Custo do projeto:** Até R\$20,00 de materiais de papelaria.

**VII. Parecer:**

Inicial

O presente estudo é de extrema relevância para a compreensão da evolução das lesões de pele melanocíticas, especificamente o melanoma *in situ* e o melanoma fino, para o estágio de melanoma. Trata-se de um projeto de pesquisa simples do ponto de vista metodológico, com bom embasamento teórico. Cabem algumas ressalvas com relação ao cálculo amostral e aos Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento que devem ser abordadas antes do encaminhamento à Comissão de Ética da UFMG:

1. Não há a descrição do cálculo amostral;
2. Incluir que o paciente receberá uma via do TCLE, conforme exigência da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, artigo IV.3, letra "f";
3. Deixar explícito no TCLE a garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes, conforme exigência da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, artigo IV.3, letra "g";
4. Deixar explícito no TCLE a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, mesmo que seja um dano de quebra da confidencialidade, conforme exigência da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, artigo IV.3, letra "g";
5. Incluir em todas as páginas do TCLE o campo para rubrica do participante da pesquisa, ou seu representante, e do pesquisador, conforme exigência da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, artigo IV.5, letra "d";
6. Modificar o nome "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" para "Termo de Assentimento Livre e Esclarecido";
7. Acrescentar um detalhamento para a inclusão de crianças no protocolo, conforme exigência da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de

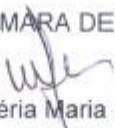
Saúde, artigo IV.6, letra "a" que diz: "em pesquisas cujos convidados sejam crianças, adolescentes, pessoas com transtorno ou doença mental ou em situação de substancial diminuição em sua capacidade de decisão, deverá haver justificativa clara de sua escolha, especificada no protocolo e aprovada pelo CEP, e pela CONEP, quando pertinente. Nestes casos deverão ser cumpridas as etapas do esclarecimento e do consentimento livre e esclarecido, por meio dos representantes legais dos convidados a participar da pesquisa, preservado o direito de informação destes, no limite de sua capacidade".

#### Parecer final

Os autores incluíram o cálculo amostral e justificaram a inclusão de crianças no estudo. As outras alterações foram realizadas, mas houve equívoco dos autores em denominar o TCLE de "Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para Adultos". Também não foi incluída nenhuma frase a respeito da indenização, conforme item 4 do parecer anterior. Entretanto, acredito que tais particularidades podem ser resolvidas diretamente no Comitê de Ética em Pesquisa, que apreciará em detalhes o TCLE.

Dessa forma, sou a favor da aprovação do projeto, s.m.j.

PARECER APROVADO PELA CÂMARA DEPARTAMENTAL EM 05/02/2020

  
Prof. Valéria Maria Augusto  
Chefe do Departamento de Clínica Médica

**Anexo B** - Folha de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Prognóstico e desfecho clínico em pacientes com melanoma in situ e melanoma fino..

**Pesquisador:** FLAVIA VASQUES BITTENCOURT

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 30299219.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.458.601

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, coorte histórica com 10 participantes do HC-UFMG e 10 do Departamento de Dermatologia da Oregon Health & Science University. "Será realizada uma busca no software de prontuários médicos, de pacientes com diagnóstico de melanoma. Pacientes que concordarem com o TCLE terão seu prontuário revisados através de acesso remoto para que haja concordância com os critérios estabelecidos". Não haverá uso de amostras biológicas. Há critérios de inclusão (inclusive menores de 18 anos), de exclusão (no projeto detalhado), cálculo amostral, tratamento estatístico, cronograma de execução com datas de 2019, orçamento de vinte reais com financiamento próprio.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo principal:** "avaliar o risco dos melanomas in situ e finos apresentarem recorrência local e metástase a distância".

**Objetivos secundários:**

- "avaliar as características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes com diagnóstico de melanomas in situ e finos;
- avaliar o risco de desenvolvimento de melanomas subsequentes e neoplasias não-melanocíticas (carcinoma basocelular-CBC e carcinoma espinocelularCEC);
- avaliar as características dos melanomas in situ e finos com recorrência e metástase a distância;

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.458.601

- comparar as características dos melanomas in situ e finos".

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores, sobre os riscos "Todos os dados irão respeitar sempre a garantia do sigilo que assegurasse a privacidade dos pacientes, de acordo com as regras das autoridades e sob supervisão e autorização do Comitê de Ética em pesquisa da Universidade. Nenhuma informação de saúde protegida por lei dos EUA ou Brasil será coletada. Não haverá contato com os pacientes. O risco é inerente ao quadro clínico do paciente e não ao estudo propriamente dito".

E quanto aos benefícios, "A descrição da epidemiologia, características clínicas e a comparação entre tipos de lesões melanocíticas encontradas durante o seguimento clínico pode levar à uma melhor compreensão dos fatores de risco, tipo de tratamento e acompanhamento".

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta relevância por ser o melanoma in situ um subgrupo de melanoma pouco estudado, contudo comum. Os desfecho primários serão recorrência local e metástase a distância. Assim, haverá maior conhecimento sobre este subgrupo de melanoma e os participantes poderão se beneficiar por meio do seguimento clínico.

Trata-se de ementa de um projeto já aprovado pelo CEP, segundo parecer datado de 13/08/20, número do parecer Número do Parecer: 4.212.651.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram anexados:

1. Projeto de pesquisa detalhado fora do modelo Plataforma Brasil;
2. Anuência do Serviço de Dermatologia Hospital das Clínicas da UFMG, porém assinado pela própria pesquisadora; contudo, há no TCUD a assinatura do coordenador do serviço de dermatologia;
3. Parecer da Oregon Health & Science University sobre compartilhamento de dados;
4. Termo de Consentimento Livre Esclarecido;
5. Folha de rosto Plataforma Brasil;
6. Parecer consubstanciado do Departamento de Clínica Médica, com várias recomendações, porém aprovado;
7. Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) preenchido e assinado;
8. Carta ao COEP sobre as diligências anteriores quanto ao TCLE e ao TALE.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.458.601

Segundo cartarespostaout.pdf: "Seguindo as orientações e sugestões, submetemos o seguintes arquivos em anexos para apreciação:

- TCLE- inserido espaço para rubrica do pesquisador nas páginas. Modificado o nome de TALE para Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Apresentação do TCUD para dispensa do TCLE. Documento também submetido no sistema SISPq da Faculdade de medicina da UFMG

Para evitar atrasos no projeto, estamos seguindo as orientações do parecer 4.212.651 e submetendo os pacientes ao TCLE até que ocorra dispensa de realizar o mesmo."

O TCLE está em forma de convite, com linguagem acessível, métodos, riscos, meios de minimizá-los, direitos (incluindo também recebimento de via), termo de concordância, contato dos pesquisadores, locais para rubricas e assinaturas. Serão incluídos apenas participantes maiores de 18 anos.

**Recomendações:**

- 1) Colocar que o CEP-UFMG poderá ser consultado quanto às dúvidas de aspecto ético no TCLE
- 2) Mudar o termo "paciente" para participante

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprova-se a emenda.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_163763_6_E1.pdf	21/10/2020 10:55:44		Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.458.601

Outros	cartarespostaout.pdf	21/10/2020 10:54:35	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleset2020.pdf	21/10/2020 10:53:39	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Outros	TCUDmelanoma.pdf	21/10/2020 10:53:29	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetopltfbrasilposparecerosubstancia doeptjunho2020.pdf	16/07/2020 20:43:03	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Parecer Anterior	parecercamaradepartamental.pdf	15/03/2020 16:05:30	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Folha de Rosto	FolharostoDiretoria.pdf	15/03/2020 16:04:13	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	JoaomScsharingdatabase.pdf	29/10/2019 11:35:06	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaanuenciaServico.pdf	29/10/2019 11:33:09	FLAVIA VASQUES BITTENCOURT	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 11 de Dezembro de 2020

---

Assinado por:  
Crissia Carem Paiva Fontainha  
(Coordenador(a))

## Apêndices

### Apêndice A - Protocolo de coleta de dados

Número do prontuário:

Data de nascimento: (dia/mês/ano) (9)?

Data do preenchimento: (dia/mês/ano) (9)?

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino (9)?

Idade ao diagnóstico: (Data do diagnóstico dia/mês/ano) (9)?

História familiar de melanoma (pai, mãe, irmãos e filhos): (0) Não (1) Sim (9)?

Localização do tumor: (1) Cabeça e pescoço (2) Tronco anterior (3)

Tronco posterior

(4) Membros superiores (5) membros inferiores

(6) Acral (9)?

Índice de Breslow (IB): (medida em mm) (9)?

Número de melanomas: (número total) (9)?

Outras neoplasias melanocítica não melanocíticas: (1) CBC (2) CEC (9)?

Tempo de seguimento: (data última consulta dia/mês/ano) (9)?

Óbito decorrente do tumor: (0) Não (1) Sim (9)?

Recorrência: (0) Não (1) Sim (9)?

Tempo para recorrência: (Data do diagnóstico da recorrência dia/mês/ano) (9)?

Metástase: (0) Não (1) Sim (9)?

Tempo para metástase: (Data do diagnóstico da metástase dia/mês/ano) (9)?

Órgão da metástase: (descrever) (9)?

Tratamento: (descrever) (9)?



## Apêndice B - Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Embora praticamente todos os seres humanos possam desenvolver câncer de pele, está doença ainda é pouco estudada. O melanoma é um tumor de pele que pode ter consequências sérias, por isto necessidade de conhecermos melhor a chance deste problema ocorrer.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo sobre o “Prognóstico e desfecho clínico em pacientes com melanoma in situ e melanoma fino” a ser realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O objetivo deste estudo é aprendermos mais sobre este tipo de tumor, suas características, as características das pessoas que apresentam este problema, e também conhecermos a chance de complicações como o melanoma ocorrer, para podermos identificá-la e tratá-la precocemente. As informações que temos a respeito da chance deste tumor de pele ocorrer ainda são muito incertas e precisam ser melhor conhecidas.

Para aprendermos mais sobre esta doença, colheremos dados a respeito da sua idade, sexo, eticidade, imunossupressão, localização, tamanho e características do tumor e do tratamentos.

Os riscos para a participação voluntária são **considerados mínimos e incluem desconfortos ou constrangimentos ao responder o termo, quebra de anonimato, sociais e psicológicos por participar de um estudo. Para minimizar estes riscos, todos os seus dados não possuem identificação, a aplicação e explicação deste termo são realizados em ambiente privativo e sigiloso, bem como qualquer dúvida será respondida pelos pesquisadores a qualquer momento. Você pode desistir da participação a qualquer momento, sem nenhum prejuízo e qualquer dado que já tenha sido recolhido será destruído.** Não será realizado nenhum exame ou atendimento complementar para a pesquisa, apenas uma busca nos bancos de dados.

Em caso de recusa em participar do estudo, você continuará recebendo a mesma assistência médica que recebe normalmente. Logo, o atendimento será realizado da mesma forma se você participar ou não da pesquisa.

Rubrica Participante
-------------------------

Rubrica Pesquisador
------------------------

Participando do estudo, você não obterá nenhum benefício adicional financeiro em relação aos participantes que não aceitarem participar do estudo. Caso opte em participar, você não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação.

Uma via deste documento (TCLE) será entregue ao participante, caso aceite participar da pesquisa.

Em caso de algum dano decorrente da pesquisa, como quebra de confidencialidade, os pesquisadores garantem que irão ser responsáveis por qualquer indenização que seja decidida pelos órgãos competentes.

A sua identidade não será revelada durante o estudo.

Li e entendi as informações deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Diante de alguma dúvida que venha surgir fui informado(a) que poderei esclarecê-la com o(a) pesquisador(a), João Renato Vianna Gontijo e Flávia Vasques Bittencourt, (31)-3307-9570, ou com o Comitê de Ética da UFMG (COEP / UFMG), que se situa no Campos Pampulha UFMG, na Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, telefone (31) 3409-4592. O COEP – UFMG poderá ser consultado quanto à qualquer dúvida relativa aos aspectos éticos deste documento (TCLE).

Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar neste estudo, até que eu decida o contrário.

---

Assinatura do participante ou responsável:

Data:

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao participante.

---

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Data:

Rubrica Participante
-------------------------

Rubrica Pesquisador
------------------------

Pesquisador(a) responsável: Flávia Vasques Bittencourt

Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG

Alameda Álvaro Celso 55 - Santa Efigênia - Belo Horizonte – MG

Telefone: (31) 3307-9560

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Av. Antônio Carlos 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar

Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG - Brasil - 31270-901

Fones: (31) 3409-4592.

Rubrica  
Participante

Rubrica  
Pesquisador

**Apêndice C** – Distribuição dos pacientes de acordo com o local da pesquisa

Local	OHSU	UFMG	Clínica privada
Número de pacientes incluídos (% amostra total)	831 (74,1%)	116 (10,3%)	175 (15,6%)
Melanoma <i>in situ</i>	444	63	71
Melanoma fino	387	53	104
Recorrência local ou metástase	22	7	6

OHSU – *Oregon Health and Science University*. UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais.