

**Ana Carolina Figueiredo Pereira Cherobin**

**FATORES PROGNÓSTICOS PARA A METÁSTASE  
NO MELANOMA CUTÂNEO**

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
Belo Horizonte – MG**

**Ana Carolina Figueiredo Pereira Cherobin**

**FATORES PROGNÓSTICOS PARA A METÁSTASE  
NO MELANOMA CUTÂNEO**

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 obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (área de concentração: Ciências Clínicas).

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

Coorientadores: Dr. Alberto Julius Alves Wainstein  
Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart

**Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**2013**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

## **Vice-Reitora**

Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

## **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Ricardo Santiago Gomez

## **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Renato de Lima Santos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Francisco José Penna

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

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

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

Prof. Ricardo Menezes Macedo

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

### **Coordenadora**

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

### **Subcoordenadora**

Prof<sup>a</sup>. Valéria Maria de Azeredo Passos

### **Colegiado**

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

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

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Andréa de Lima Bastos (representante discente)

# DECLARAÇÃO DE DEFESA



## FACULDADE DE MEDICINA CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



## DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Flávia Vasques Bittencourt, Alberto Julius Alves Wainstein, Antonio Carlos Martins Guedes e Francisco Aparecido Belfort, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“FATORES PROGNÓSTICOS PARA A METÁSTASE DO MELANOMA CUTÂNEO”**, apresentada pela mestranda **ANA CAROLINA FIGUEIREDO PEREIRA CHEROBIN**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 31 de janeiro de 2013.

Profa. Flávia Vasques Bittencourt Orientadora  
Orientadora

Prof. Alberto Julius Alves Wainstein  
Coorientador

Prof. Antonio Carlos Martins Guedes

Prof. Francisco Aparecido Belfort

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Flávia Vasques Bittencourt, pela inestimável orientação desta dissertação. Agradeço a confiança e o estímulo pela busca incessante do conhecimento. Você é um exemplo de ética e dedicação à dermatologia a ser seguido.

Aos meus coorientadores: ao Dr. Alberto Wainstein, por compartilhar sua vasta experiência e permitir a valiosa participação de seus pacientes neste trabalho. Ao Dr. Eugênio, pela importante contribuição na elaboração da dissertação, desde as primeiras etapas do projeto até sua conclusão.

Aos Professores Antônio Carlos Martins Guedes e Marcelo Dias Sanches, pela solícita participação na banca de qualificação e considerações primorosas ao trabalho.

Aos colegas do Ambulatório de Lesões Pigmentadas do Serviço de Dermatologia do HC-UFMG: Maria Luiza Pires de Freitas, Andréa Machado Coelho Ramos, Fernando Nasser Barbosa e Ana Carolina Leite Viana. Seu auxílio vai além da coleta dos dados. Agradeço a todos por compartilhar comigo suas experiências profissionais.

Às colegas Flávia Vieira Brandão e Ana Francisca Junqueira Ribeiro Pereira, pela estruturação do banco de dados inicial de muitos pacientes presentes neste estudo.

Ao Professor Enrico Antonio Colosimo, pela fundamental contribuição para a análise estatística e pelo tempo compartilhado para me ajudar com paciência e humildade.

Às amigas e companheiras de residência médica e mestrado, Isabela Guimarães Ribeiro Baeta e Ana Carolina Leite Viana: na alegria e no sufoco de todas as horas!

Ao Leonardo e aos funcionários Enísio, Valéria, Amílton, Andreza, Fabíola e Eliane, pela gentil colaboração na separação dos prontuários médicos.

Aos preceptores do Serviço de Dermatologia do HC-UFMG, pelos ensinamentos profissionais e pessoais que seguirei por toda a vida.

Ao Professor José Roberto Lambertucci, por me guiar nos primeiros passos da vida científica durante a graduação.

Aos meus pais, Maria do Carmo e José, e às minhas irmãs, Raquel e Thaís, pelo amor, compreensão e estímulo à dedicação aos estudos. Vocês são minha base e meu exemplo de vida.

Ao meu querido esposo Giancarlo. Sua presença, amor e companheirismo são meu conforto e descanso nos momentos de dedicação intensiva ao trabalho. Amor infinito!

A Deus, Luz e Guia.

“Orei, e foi-me dada a prudência; supliquei, e veio a mim o espírito da sabedoria. Preferi a Sabedoria aos cetros e tronos e, em comparação com ela, julguei sem valor a riqueza; a ela não igualei nenhuma pedra preciosa, pois, a seu lado, todo o ouro do mundo é um punhado de areia e, diante dela, a prata será como a lama. Amei-a mais que a saúde e a beleza, e quis possuí-la mais que a luz, pois o esplendor que dela irradia não se apaga. Todos os bens me vieram com ela, pois uma riqueza incalculável está em suas mãos”.

(Sabedoria 7, 7-11)

## RESUMO

**FUNDAMENTOS:** O melanoma é neoplasia que apresenta alta mortalidade se diagnosticado em estádios avançados. Sua incidência aumenta de modo alarmante em todo o mundo e, apesar do progresso recente na terapêutica dos tumores metastáticos nos últimos anos, o prognóstico dos casos disseminados mantém-se reservado. Desta forma, a identificação precoce dos pacientes de risco para o desenvolvimento de metástases torna-se a principal estratégia para a redução da mortalidade. **OBJETIVO:** Avaliar a influência de oito fatores clínicos, epidemiológicos e histopatológicos no desenvolvimento de metástases nos pacientes com melanoma cutâneo primário. **MÉTODOS:** Instituiu-se uma coorte histórica entre janeiro de 1995 e janeiro de 2012, que incluiu pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário invasivo atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e no serviço privado Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo pelo período mínimo de um mês. As seguintes variáveis clínicas e histopatológicas foram analisadas: gênero, idade, história familiar de melanoma, localização do tumor primário, tipo clinicopatológico, espessura de Breslow, ulceração histológica e índice mitótico. A análise univariada pelo método de Kaplan-Meier e a multivariada pelo método de Cox [*Hazard Ratio* (HR)] foram utilizadas para o cálculo do tempo livre de doença. **RESULTADOS:** Foram incluídos 514 pacientes no estudo. Destes, 135 (26,3%) apresentaram metástase ao longo do seguimento. À análise univariada, que incluiu todos os 514 pacientes, os seguintes fatores de risco significativos foram identificados: gênero ( $p = 0,0007$ ), idade ( $p = 0,0566$ ), localização do tumor ( $p = 0,0054$ ), tipo clinicopatológico ( $p < 0,0001$ ), espessura de Breslow ( $p < 0,0001$ ), ulceração ( $p < 0,0001$ ) e índice mitótico ( $p < 0,0001$ ). A variável história familiar de melanoma não alcançou significância estatística ( $p > 0,05$ ). À análise multivariada, foram detectados quatro fatores prognósticos significativos ( $p < 0,05$ ): gênero masculino (HR = 2,15; gênero feminino: HR = 0,46, IC 95% 0,24-0,90,  $p = 0,0222$ ), tipo clinicopatológico nodular (HR = 2,89, IC 95% 1,19-7,03,  $p = 0,0196$ ), espessura de Breslow  $> 4$  mm (HR = 7,85, IC 95% 2,27-27,16,  $p = 0,0011$ ) e presença de ulceração (HR = 2,14, IC 95% 1,04-4,40,  $p = 0,0391$ ). O índice mitótico não foi acrescentado a esta análise, devido a ausência de eventos em paciente sem mitoses ao exame anatomopatológico. Optou-se por analisar separadamente os 215 pacientes com dados completos acerca das sete variáveis significativas à análise univariada, incluindo o índice mitótico. Os resultados obtidos foram semelhantes, com exceção da espessura de Breslow entre 1 e 4 mm, que também ofereceu risco aumentado de disseminação do tumor ( $p = 0,0113$ ). **CONCLUSÕES:** Os seguintes fatores prognósticos para a ocorrência de metástase por melanoma foram identificados na população estudada: gênero masculino, tipo clinicopatológico nodular, espessura de Breslow  $> 4$  mm e presença de ulceração. Tais resultados corroboram com outros trabalhos na literatura. O índice mitótico foi estatisticamente significativo à análise univariada. Por outro lado, idade, história familiar de melanoma e localização do tumor não foram identificados como fatores de risco no presente estudo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Melanoma. Metástase neoplásica. Neoplasias cutâneas.



## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Malignant melanoma is a neoplasm that shows high mortality when diagnosed in advanced stages. Its incidence has increased worldwide and, although solid progress has been noted in the therapy of metastatic tumors in recent years, disseminated cases still carry guarded prognostic. Therefore, the premature identification of high-risk patients to develop melanoma metastasis is the main strategy to reduce mortality.

**OBJECTIVE:** To assess the influence of eight clinical, epidemiological and histopathologic features on the development of metastasis in patients diagnosed with invasive primary cutaneous melanoma.

**METHODS:** Our historical cohort comprised patients with invasive primary cutaneous melanoma seen between January 1995 and January 2012 at a public university hospital (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil) and a private institution (Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo, Belo Horizonte, Brazil), and followed up for at least one month. The following variables were analyzed: gender, age at diagnosis, family history of melanoma, anatomic site of the tumor, histologic subtype, Breslow thickness, histologic ulceration and the presence of mitosis. Kaplan-Meier univariate test and multivariate Cox proportional hazard analysis [*Hazard Ratio* (HR)] were used to assess factors associated with disease-free survival.

**RESULTS:** Five hundred and fourteen patients were enrolled. Of all, 135 (26.3%) developed metastasis. The univariate analysis included all individuals, and the following significant risk factors were identified: gender ( $p = 0.0007$ ), age at diagnosis ( $p = 0.0566$ ), anatomic site of the tumor ( $p = 0.0054$ ), histologic subtype ( $p < 0.0001$ ), Breslow thickness ( $p < 0.0001$ ), histologic ulceration ( $p < 0.0001$ ) and presence of mitosis ( $p < 0.0001$ ). The variable family history of melanoma did not reach statistical significance. Multivariate analysis detected four significant prognostic factors ( $p < 0.05$ ): male gender (HR = 2.15; female gender: HR = 0.46, IC 95% 0.24-0.90,  $p = 0.0222$ ), nodular histologic subtype (HR = 2.89, IC 95% 1.19-7.03,  $p = 0.0196$ ), Breslow thickness  $> 4$  mm (HR = 7.85, IC 95% 2.27-27.16,  $p = 0.0011$ ) and presence of ulceration (HR = 2.14, IC 95% 1.04-4.40,  $p = 0.0391$ ). Presence of mitosis was not included at this analysis, explained by the lack of metastases in those tumors without mitoses in the histologic exam. The risk of metastasis for the 215 patients with complete data on the seven variables statistically significant at the univariate analysis, including the presence of mitosis, was also calculated. The results were similar, except for Breslow thickness between 1 and 4 mm, which was also considered statistically significant ( $p = 0.0113$ ).

**CONCLUSIONS:** The following prognostic factors to the development of melanoma metastasis were identified in the study: male gender, nodular histologic subtype, Breslow thickness  $> 4$  mm and ulceration. These results are similar to other reports in the literature. Presence of mitosis was statistically significant at the univariate analysis. Age, family history of melanoma and anatomic site of the tumor were not considered risk factors in our data.

**KEY WORDS:** Melanoma. Neoplasm metastasis. Skin neoplasms.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Número de pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo por período de tempo, acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 64
- Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier ilustrando o tempo de ocorrência para metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário de acordo com o gênero. Pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 66
- Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier ilustrando o tempo de ocorrência para metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário de acordo com o tipo clinicopatológico. Pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 66
- Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier ilustrando o tempo de ocorrência para metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário de acordo com a espessura de Breslow. Pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 67
- Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier ilustrando o tempo de ocorrência para metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário de acordo com a presença de ulceração. Pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 67
- Figura 6. Localização das 292 metástases diagnosticadas em 128 pacientes com doença disseminada acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 125
- Figura 7. Localização das 129 metástases viscerais por órgão ou sistema nos pacientes com doença disseminada acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 125

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Pacientes incluídos e excluídos da análise estatística final (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 61
- Tabela 2. Características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas dos pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 63
- Tabela 3. Média e mediana da idade e do tempo de seguimento dos pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 65
- Tabela 4. Análise multivariada pelo método de Cox dos fatores de risco para a metástase no melanoma cutâneo primário de 244 pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 69
- Tabela 5. Análise multivariada pelo método de Cox dos fatores de risco para a metástase no melanoma cutâneo primário de 215 pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012) ..... 70

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Categoria TNM para o melanoma cutâneo .....	25
Quadro 2. Estadiamento clínico e histopatológico do melanoma cutâneo .....	26
Quadro 3. Estudos que avaliam a influência do gênero no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário .....	32
Quadro 4. Estudos que avaliam a influência da idade no risco de metástase ou óbito pelo melanoma maligno primário .....	34
Quadro 5. Estudos que avaliam a influência da localização do melanoma no risco de metástase ou óbito .....	38
Quadro 6. Estudos que avaliam a influência do tipo clinicopatológico no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário .....	40
Quadro 7. Estudos que avaliam a influência do nível de Clark no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário .....	43
Quadro 8. Estudos que avaliam a influência da espessura de Breslow no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário .....	46
Quadro 9. Estudos que avaliam a influência da presença de ulceração no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário .....	48
Quadro 10. Estudos que avaliam a influência da presença de mitoses no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário .....	50
Quadro 11. Recomendações para acompanhamento dos pacientes com melanoma de acordo com estadiamento .....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\alpha$ -MSH	Hormônio estimulante dos melanócitos
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BANS	<i>Upper back, posterior arm, posterior neck, e posterior scalp</i>
Bcl-2	<i>B-cell leukemia/lymphoma-2 genes</i>
BRAF	<i>V3raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</i>
CDK4	<i>Cyclin-dependent kinase 4</i>
CDKN2A	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A gene</i>
DHL	Desidrogenase láctica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOCK-3	<i>Dedicator of cytokinesis 3</i>
HC	Hospital das Clínicas
HR	<i>Hazard ratio</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MCR1	<i>Melanocortin 1 receptor</i>
MITF	<i>Microphthalmia-associated transcription factor</i>
NEDD9	<i>neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 9</i>
ONCAD	Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo
OR	<i>Odds ratio</i>
p16 <sup>INK4A</sup>	<i>16<sup>INK4A</sup> protein gene</i>
p53	<i>Tumor protein 53</i>
Prb	<i>Retinoblastoma protein</i>
Rac	<i>Ras-related C3 botulinum toxin substrate</i>
RB1	<i>Retinoblastoma 1 gene</i>
RR	Risco relativo
RUV	Radiação ultravioleta
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SNC	Sistema nervoso central

TANS	<i>Back and breast (thorax), upper arm, neck, scalp</i>
TNM	Tumor, linfonodo e metástase
TP53	<i>Tumor protein 53 gene</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEGF-C	<i>Vascular endothelial growth factor C</i>

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	18
<b>2.1. INTRODUÇÃO E CONCEITO .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2. EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. PATOGÊNESE .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4. FATORES DE RISCO PARA O MELANOMA .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5. ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS .....</b>	<b>22</b>
<b>2.6. CLASSIFICAÇÃO .....</b>	<b>23</b>
<b>2.7. ESTADIAMENTO .....</b>	<b>24</b>
<b>2.8. MELANOMA METASTÁTICO .....</b>	<b>27</b>
<b>2.9. FATORES PROGNÓSTICOS .....</b>	<b>29</b>
2.9.1. GÊNERO .....	29
2.9.2. IDADE .....	32
2.9.3. HISTÓRIA FAMILIAR DE MELANOMA .....	34
2.9.4. LOCALIZAÇÃO .....	35
2.9.5. TIPO CLINICOPATOLÓGICO .....	38
2.9.6. NÍVEL DE CLARK .....	40
2.9.7. ESPESSURA DE BRESLOW .....	43
2.9.8. ULCERAÇÃO .....	46
2.9.9. ÍNDICE MITÓTICO .....	48
2.9.10. OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS .....	50
<b>2.10. DIAGNÓSTICO E PROPEDEÚTICA .....</b>	<b>53</b>
3. OBJETIVO .....	56

4.	MÉTODOS .....	57
4.1.	DESENHO DO ESTUDO .....	57
4.2.	SELEÇÃO DOS PACIENTES .....	57
4.3.	ANÁLISE DOS DADOS .....	59
4.4.	PESQUISA BIBLIOGRÁFICA .....	59
4.5.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	60
5.	RESULTADOS .....	61
5.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA .....	61
5.2.	RISCO DE METÁSTASE POR MELANOMA .....	65
6.	DISCUSSÃO .....	71
6.1.	INTRODUÇÃO .....	71
6.2.	CONSIDERAÇÕES SOBRE O ESTUDO .....	72
6.3.	FATORES DE RISCO PARA METÁSTASE .....	74
6.3.1.	GÊNERO .....	74
6.3.2.	IDADE .....	76
6.3.3.	HISTÓRIA FAMILIAR DE MELANOMA .....	78
6.3.4.	LOCALIZAÇÃO .....	79
6.3.5.	TIPO CLINICOPATOLÓGICO .....	80
6.3.6.	NÍVEL DE CLARK .....	83
6.3.7.	ESPESSURA DE BRESLOW .....	84
6.3.8.	ULCERAÇÃO .....	85
6.3.9.	ÍNDICE MITÓTICO .....	87
7.	CONCLUSÕES .....	90
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	91



9.	APÊNDICES .....	107
9.1.	APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS .....	107
9.2.	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	109
9.3.	APÊNDICE C – PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO .....	111
9.4.	APÊNDICE D – PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO: LEGENDA ...	124
9.5.	APÊNDICE E – LOCALIZAÇÃO DAS METÁSTASES CAUSADAS PELO MELANOMA .....	125
10.	ANEXOS .....	126
10.1.	ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DA UFMG .....	126
10.2.	ANEXO B – FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG .....	127
10.3.	ANEXO C – ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ...	128

## 1. INTRODUÇÃO

O melanoma é tumor agressivo e de alta mortalidade quando diagnosticado em estádios avançados. Sua incidência está aumentando drasticamente em todo o mundo, assim como os casos de óbito pela afecção.<sup>1,2</sup> Apesar dos avanços promissores na terapêutica, ainda não foram desenvolvidos tratamentos capazes de prolongar de forma significativa a sobrevida dos pacientes com metástase do tumor. Por este motivo, a principal estratégia para a redução da mortalidade baseia-se na identificação precoce do melanoma primário e daqueles pacientes em risco para doença metastática.<sup>3</sup>

Diferentes fatores de risco para o desenvolvimento de metástases no melanoma cutâneo foram exaustivamente estudados. Aspectos clínicos e epidemiológicos como idade, gênero e localização do tumor estão associados à progressão da doença.<sup>4</sup> Determinadas características histopatológicas, imunológicas, genéticas e moleculares também foram implicadas no desenvolvimento de metástase no melanoma.<sup>1,5</sup>

Devido ao crescimento alarmante da incidência do melanoma e às altas taxas de óbito da doença metastática, foram analisados os dados dos pacientes atendidos com melanoma primário no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no serviço de cirurgia oncológica Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo (ONCAD) entre 1995 e 2012, com o intuito de se identificar os fatores prognósticos para o desenvolvimento de metástase no melanoma. Os dados obtidos contribuem para o melhor conhecimento das características de risco dos pacientes com melanoma no nosso meio e para a detecção precoce dos pacientes de risco.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. INTRODUÇÃO E CONCEITO

O melanoma é neoplasia maligna dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina.<sup>6</sup> Sua primeira descrição foi feita por John Hunter em 1787 e o termo melanose foi posteriormente introduzido por Rene Laennec em 1812.<sup>7</sup> Embora menos frequente, é considerado o mais agressivo dentre os tumores cutâneos,<sup>8</sup> e possui curso clínico muitas vezes imprevisível e opções terapêuticas limitadas.<sup>9</sup>

Apesar da localização cutânea ser responsável por 95% dos casos, o melanoma não é exclusivo da pele. Outros sítios primários extracutâneos incluem o ocular, gastrointestinal, genitourinário e leptomeníngeo. Os melanócitos provêm das células da crista neural, com exceção dos melanócitos derivados do neuroectoderma que originam o epitélio pigmentar da retina. Durante as primeiras semanas da gestação, os precursores de melanócitos se diferenciam e migram da crista neural para diversos tecidos, inclusive a pele.<sup>10</sup>

A função dos melanócitos é bem definida na pele. Eles localizam-se na camada basal da epiderme e mantêm uma íntima relação com os queratinócitos, para os quais enviam os melanosomas contendo melanina através dos processos dendríticos. Os grânulos de melanina se organizam e cobrem o núcleo do queratinócito paralelamente à superfície cutânea. A melanina absorve a radiação ultravioleta (RUV) do sol e apresenta potente propriedade antioxidante, capaz de neutralizar os radicais livres gerados pela radiação. Paradoxalmente, os danos aos melanócitos também são causados pelo mesmo agente sobre os quais ele é programado para atuar e defender.<sup>10</sup>

### 2.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência do melanoma vem crescendo rapidamente em todo o mundo, inclusive nos países que tradicionalmente apresentam baixas taxas do tumor. Esta taxa de crescimento só é superada pelo aumento dos casos de câncer de pulmão nas mulheres.<sup>10-11</sup> Paralelamente à elevação da incidência, a taxa de mortalidade também cresceu até a década de 90 e,

posteriormente, notou-se tendência de estabilização deste parâmetro.<sup>10-13</sup> O maior ritmo de crescimento foi observado entre os melanomas finos e a ocorrência de melanomas espessos manteve-se estável ou cresceu suavemente nos últimos anos.<sup>14</sup>

Nos Estados Unidos, o melanoma é o sexto câncer mais comum nos homens, e o sétimo mais comum nas mulheres. A incidência é crescente e a mortalidade nos homens também segue a mesma tendência. Entre 1973 e 2002, houve aumento de 270% na incidência do melanoma. No entanto, a velocidade de progressão da incidência e da mortalidade está diminuindo ao longo das décadas. Entre 1973 e 1977, o crescimento foi de 26% para os homens e 22% para as mulheres. Já no período entre 1990 e 1994, estes números caíram para 6,8% e 1,3%, respectivamente. A taxa de mortalidade seguiu o mesmo ritmo: entre 1977 e 1990, o aumento era de 1,4% ao ano, e entre 1990 e 2002, houve redução da mortalidade em 0,3% ao ano.<sup>10,11</sup>

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o melanoma representa apenas 4% das neoplasias malignas da pele, porém é considerado o tipo mais grave, devido a seu alto risco de metástases e óbito. A incidência e a mortalidade no país estão em contínuo crescimento.<sup>2,13</sup> Para a população brasileira, estima-se que em 2012 haja 6.230 novos casos de melanoma, sendo 3.170 em homens e 3.060 acometendo mulheres. Em 2009, 1.392 pessoas faleceram por melanoma no Brasil, sendo 827 homens e 565 mulheres. A região sul apresenta as maiores taxas do tumor no Brasil. Para 2012, a expectativa é de que ocorram 780 novos casos em homens (5,67 novos casos/100.000 habitantes) e 800 novos casos em mulheres (5,60 novos casos/100.000 habitantes) nesta região.<sup>2</sup>

O melanoma acomete pacientes jovens, contrariamente à maioria dos tumores sólidos. Cerca de metade dos casos ocorre em indivíduos entre 35 e 65 anos de idade, e aproximadamente 80% dos tumores ocorre em pacientes entre 20 e 74 anos. A média de idade de ocorrência é de 57 anos e a de óbito é de 67 anos.<sup>11</sup> Os sítios anatômicos mais acometidos variam de acordo com o gênero: tronco nos homens e membros inferiores nas mulheres.<sup>15-17</sup>

A sobrevida dos pacientes com doença disseminada é variável de acordo com o sítio da metástase. Aqueles com metástases cutâneas, subcutâneas ou linfonodais à distância apresentam sobrevida de 62% em um ano. Metástase pulmonar e desidrogenase lática (DHL) normal reduzem esta taxa para 53%. Pacientes com outras metástases viscerais ou qualquer

metástase e DHL elevada apresentam o pior prognóstico: a sobrevivência em um ano é de 33% e a sobrevivência em dois anos é de apenas 18%.<sup>1</sup>

### 2.3. PATOGÊNESE

Recentes estudos moleculares e genéticos destacam que o melanoma, assim como outros cânceres, não pode ser considerado uma doença única e simples, mas sim um grupo heterogêneo de desordens que se origina de complexas alterações moleculares.<sup>18-24</sup> A compreensão de alterações envolvendo processos celulares essenciais, como sinalização celular e regulação do ciclo e morte celulares é essencial para aumentar a acurácia diagnóstica e terapêutica.<sup>18</sup>

O ciclo de crescimento e divisão da célula é uma sequência de eventos delicadamente orquestrada por distintos fatores, incluindo diferenciação celular, ativação de receptores celulares, disponibilidade de nutrientes e estresse celular, como dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA).<sup>18</sup> Um dos mecanismos associados à oncogênese do melanoma relaciona-se à desregulação desse ciclo e de seus componentes, acarretando proliferação celular descontrolada. Dentre as alterações mais comuns estão aquelas associadas ao *locus* do gene CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A gene*), que controla as proteínas pRB (*retinoblastoma protein*) e p53 (*tumor protein 53*).<sup>18,19</sup>

O gene RB1 (*retinoblastoma 1 gene*) codifica a proteína pRB, que controla a transição da fase G1 para a fase S no ciclo celular (G1/S) e é regulada pelo gene p16<sup>INK4A</sup> (*16<sup>INK4A</sup> protein gene*). Frequentes mutações afetando o *locus* do gene CDKN2A afetam o p16<sup>INK4A</sup>, sugerindo participação essencial destes genes no controle da divisão celular do melanoma. O CDKN2A está deletado em 50% dos melanomas e inativado por mutações pontuais em aproximadamente 9% dos tumores. Evidências também mostram hipermetilação e consequente silenciamento do p16<sup>INK4A</sup> em 20% a 75% dos melanomas.<sup>18,20</sup> Uma pequena parcela de pacientes com melanoma familiar apresenta mutações em outro gene regulatório da pRB: o CDK4 (*cyclin-dependent kinase 4*). Mutações no gene RB1 são relativamente raras no melanoma esporádico, ocorrendo em aproximadamente 6% dos tumores.<sup>20</sup>

O TP53 (*tumor protein 53 gene*) é um dos genes que mais sofrem mutações no câncer humano e é considerado o guardião do genoma. Ele é ativado por diferentes fatores, incluindo estresse celular e oncogênico, causados, por exemplo, pela RUV. Como fator de transcrição, o p53 (*tumor protein 53*) regula uma variedade de genes envolvidos no ciclo da célula, senescência, reparo do DNA e morte celular. No melanoma, a frequência de mutações do TP53 é relativamente baixa (9%), comparando-se à maioria dos cânceres humanos.<sup>18</sup>

A proliferação celular também sofre modificações no melanoma. A proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) estimula a proliferação celular e proteção contra apoptose. A hiperfosforilação desta proteína explica a proliferação e sobrevivência celular em cerca de 90% dos casos de melanoma, e a principal etiologia desta ocorrência são as mutações no gene BRAF (*v3raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*), presentes em até 70% dos pacientes com melanoma.<sup>21</sup>

Também já foram descritas alterações nos processos que envolvem a apoptose celular, por meio do desenvolvimento e diferenciação dos melanócitos pelo fator de transcrição MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*), através da regulação do gene Bcl-2 (*B-cell leukemia/lymphoma-2 genes*).<sup>22</sup>

O risco de desenvolvimento do melanoma também está relacionado à facilidade de queimadura da pele pela luz solar. A base molecular para tal fato deve-se ao locus MCR1 (*melanocortin 1 receptor*). Indivíduos com polimorfismos específicos neste gene diferem quanto ao risco de queimadura, bronzeamento e surgimento de melanoma. A nível molecular, a exposição à RUV estimula a pigmentação após dano aos queratinócitos induzido pela radiação, resultando em aumento da atividade do p53, transcrição e secreção de  $\alpha$ -MSH (hormônio estimulante dos melanócitos) pelos queratinócitos e estímulo de vias celulares capazes de aumentar a concentração de enzimas produtoras de melanina. Pessoas com fototipos baixos e cabelos ruivos apresentam polimorfismos no MC1R que acarretam um aumento de 2,7 a 16 vezes no risco do tumor.<sup>23,24</sup>

## 2.4. FATORES DE RISCO PARA O MELANOMA

Em pacientes com fototipos baixos (I e II na classificação de Fitzpatrick), a exposição à RUV ainda é considerada a principal etiologia do melanoma.<sup>25,26</sup> Ela pode induzir o tumor por três diferentes mecanismos: dano direto ao DNA e consequente mutação em sua estrutura; produção de radicais livres de oxigênio, responsável por alterações em estruturas celulares e no DNA; e imunossupressão local, com redução das defesas naturais do organismo ao câncer.<sup>27</sup> Acredita-se que tanto a RUV B (280 – 320 nm) quanto a RUV A (320 – 400 nm) e a luz visível estão envolvidas no processo.<sup>8,28</sup>

A exposição ocupacional a hidrocarbonetos e radiação ionizante também acarreta maior risco de desenvolvimento do melanoma.<sup>29,30</sup> A associação da doença com fatores dietéticos<sup>10</sup> e hormonais é inconsistente.<sup>31,32,33</sup> Outros fatores de risco clássicos associados à ocorrência do melanoma e de grande relevância são: características fenotípicas, como cabelos ruivos ou loiros, fototipo baixo, presença de efélides e olhos azuis ou verdes;<sup>29</sup> número crescente de nevos melanocíticos adquiridos, nevos melanocíticos atípicos e a variante gigante do nevo melanocítico congênito;<sup>10,34-37</sup> história familiar e genética<sup>18,19,29</sup> e imunossupressão.<sup>10,38</sup>

## 2.5. ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS

O melanoma apresenta-se clinicamente desde formas sutis até aquelas típicas e exuberantes. Usualmente, deve-se suspeitar de melanoma aquela lesão melanocítica de aparecimento abrupto ou que sofreu alterações clínicas recentes. Sinais de alerta como crescimento da lesão, alteração de cor (escurecimento ou clareamento), modificação na superfície ou presença de sintomas devem acentuar a suspeita da doença. Para auxiliar o diagnóstico clínico, foi proposto o sistema ABCDE, cujo acrônimo significa assimetria, bordas irregulares, coloração variável, diâmetro > 6 mm e evolução (ou modificação).<sup>10,39</sup>

O diagnóstico diferencial clínico deve ser feito com nevos melanocíticos benignos ou atípicos, nevo de Spitz, nevo azul, carcinomas basocelulares, ceratose seborréica e granuloma piogênico, entre outros.<sup>10</sup>

O diagnóstico histopatológico do melanoma é baseado em alterações citológicas e estruturais e deve ser interpretado de acordo com as manifestações clínicas. As alterações citológicas incluem alargamento do núcleo das células, nucléolos proeminentes, membranas nucleares espessas e irregulares, pigmentação citoplasmática anormal, atividade mitótica na derme e figuras mitóticas atípicas. Dentre as alterações da arquitetura, destacam-se a largura da lesão, assimetria, limites indefinidos, crescimento pagetóide, perda da nitidez da junção dermoepidérmica, alteração da derme subjacente e invasão perineural.<sup>10</sup>

Recomenda-se que o exame histopatológico contenha as seguintes descrições: idade do paciente, gênero, local anatômico da lesão, tipo de procedimento cirúrgico, descrição macro e microscópica, diagnóstico, estadiamento, associação com nevo melanocítico, espessura tumoral em milímetros (espessura de Breslow), nível anatômico de invasão do tumor (nível de Clark), ausência ou presença de ulceração, envolvimento de margens (com medida das mesmas), presença ou não de sinais de regressão, índice mitótico, presença de infiltração linfocitária, presença de crescimento vertical, invasão angiolinfática, microsatelitose, neurotropismo e subtipo clinicopatológico.<sup>3,40</sup>

À avaliação histopatológica, o melanoma deve ser distinguido dos nevos melanocíticos benignos e dos atípicos, do nevo de Spitz e dos nevos de mucosa genital, entre outros.<sup>10</sup>

## 2.6. CLASSIFICAÇÃO

A classificação do melanoma baseia-se no seu tipo clinicopatológico e quatro são as variantes mais comuns:

- Melanoma extensivo superficial: é o tipo mais frequente, responsável por cerca de 70% dos casos. Surgem usualmente na quarta e quinta décadas de vida.<sup>41</sup> Ocorrem em áreas intermitentemente expostas ao sol e se localizam mais comumente no tronco dos homens e nos membros inferiores das mulheres.<sup>15,16</sup> Apresentam crescimento pagetóide e são compostos de células epitelióides. Podem surgir *de novo* ou associados a nevos melanocíticos.<sup>10</sup>

- Melanoma nodular: representam cerca de 5-15% dos casos e acometem preferencialmente o tronco e os membros de pacientes na quinta ou sexta décadas de vida. Apresentam-se como



lesão nodular, de coloração homogênea enegrecida ou azulada e ocasionalmente ulceram-se e sangram.<sup>41</sup> Podem ser amelanóticos em até 40% dos casos, representando um desafio diagnóstico, uma vez que é, nesta situação, frequentemente confundido com tumores benignos e lesões vasculares. Não apresentam crescimento radial, apenas vertical.<sup>10</sup>

- Melanoma lentiginoso acral: embora seja incomum em todos os grupos étnicos, é a apresentação mais frequente em pacientes com fototipos elevados ou descendência oriental. São máculas acastanhadas que se localizam na pele glabra de palmas, plantas e dactilos e acometem pacientes mais tardiamente, geralmente na sétima década de vida. O acometimento ungueal apresenta-se como tumor acastanhado subungueal, melanoníquia estriada, fragmentação longitudinal da lâmina ungueal ou paroníquia crônica e persistente.<sup>10,41,42</sup>

- Lentigo maligno melanoma: correlaciona-se com exposição prolongada ao sol e à idade avançada e sua evolução indolente pode prolongar-se por décadas. Compostos por células ou ninhos de células tumorais isolados ao longo da junção dermoepidérmica, que frequentemente estendem-se aos folículos pilosos. A pele adjacente apresenta classicamente sinais de elastose solar.<sup>10</sup>

Variantes raras são representadas pelo melanoma desmoplásico, de células balonizantes, mixóide, de células em anel de sinete, osteogênico, rabdóide e o subtipo basomelanocítico.<sup>10</sup>

## **2.7. ESTADIAMENTO**

O estadiamento do melanoma baseia-se na mais recente versão do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).<sup>1</sup> São avaliadas características do tumor, dos linfonodos e das metástases (sistema TNM) (quadros 1 e 2).

Quadro 1. Categoria TNM para o melanoma cutâneo

<b>Classificação</b>		
<b>T</b>	<b>Espessura (mm)</b>	<b>Ulceração ou mitoses</b>
T <i>in situ</i>	não aplica	não aplica
T1	≤ 1 mm	a: sem ulceração ou mitoses < 1/mm <sup>2</sup> b: com ulceração ou mitoses ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1,01 – 2 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T3	2,01 – 4 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T4	> 4,0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
<b>N</b>	<b>Número de linfonodos metastáticos</b>	<b>Tipo de metástase linfonodal</b>
N0	0	não aplica
N1	1	a: micrometástase <sup>‡</sup> b: macrometástase <sup>†</sup>
N2	2-3	a: micrometástase <sup>‡</sup> b: macrometástase <sup>†</sup> c: metástases em trânsito/satelitose sem linfonodos positivos
N3	≥ 4 linfonodos acometidos ou agrupamento de linfonodos ou metástases em trânsito/satelitose com linfonodos positivos	
<b>M</b>	<b>Local</b>	<b>DHL<sup>††</sup> sérica</b>
M0	sem metástase à distância	não aplica
M1a	pele, subcutâneo ou linfonodos à distância	normal
M1b	pulmão	normal
M1c	outras metástases viscerais qualquer metástase à distância	normal elevada

<sup>‡</sup>Micrometástases são diagnosticadas após a biópsia do linfonodo sentinela

<sup>†</sup>Macrometástases são metástases linfonodais clinicamente detectadas e confirmadas histopatologicamente

<sup>††</sup>Desidrogenase láctica (DHL)

Fonte: adaptado de Balch *et al.*(2009)<sup>1</sup>

Quadro 2. Estadiamento clínico e histopatológico do melanoma cutâneo

<b>Estadiamento</b>			
	<b>Clínico<sup>‡</sup></b>		
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
	T2b		
IIB	T3a	N0	M0
	T3b		
IIC	T4a	N0	M0
	T4b		
III	Qualquer T	N > N0	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
	<b>Histopatológico<sup>†</sup></b>		
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
	T2b		
IIB	T3a	N0	M0
	T3b		
IIC	T4a	N0	M0
	T4b		
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
IIIC	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
IV	Qualquer T	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

<sup>‡</sup>Estadiamento clínico: microestadiamento do melanoma primário e avaliação clínica e radiológica para metástases. Deve ser implementado após a completa excisão cirúrgica do melanoma primário e propedêutica para metástases regionais e à distância.

<sup>†</sup>Estadiamento histopatológico: microestadiamento do melanoma primário e informação histopatológica dos linfonodos regionais após a pesquisa de linfonodo sentinela ou linfadenectomia completa. Os pacientes com estádios 0 ou IA são exceção e não requerem avaliação patológica dos linfonodos.

Fonte: adaptado de Balch *et al.*(2009)<sup>1</sup>

## 2.8. MELANOMA METASTÁTICO

A metástase no melanoma pode ocorrer tanto pela via linfática quanto pela via hematogênica. A apresentação inicial da disseminação acontece por três diferentes maneiras: metástase satélite e em trânsito (intralinfática), regional (linfonodal) ou à distância. Considera-se satélite a metástase que ocorre em um raio de até 2 cm da borda do tumor primário. Além deste limite até o primeiro linfonodo da cadeia linfática, a metástase é denominada em trânsito. Já a metástase regional é aquela que acomete a primeira cadeia de linfonodos da drenagem linfática do tumor. A metástase à distância acomete o restante dos tecidos e órgãos do corpo.<sup>43,44</sup>

Cerca de metade dos pacientes com melanoma disseminado apresenta inicialmente metástase linfonodal. Os outros 50% dos casos apresentam-se com metástases satélite ou em trânsito (cerca de 20%) ou já com metástase à distância (cerca de 30%).<sup>45</sup> Pouco se conhece acerca dos fatores que levam à progressão da doença por um dos três tipos descritos. Acredita-se que a metástase à distância seja um evento precoce na disseminação do melanoma e que se origine diretamente do tumor primário. Uma menor proporção dos casos se desenvolve a partir da doença locorregional.<sup>43,45</sup>

Os sítios mais comuns para a metástase do melanoma são a pele, o tecido subcutâneo e os linfonodos. Na pele e no tecido subcutâneo são, em geral, os primeiros sinais de disseminação hematogênica e se apresentam como nódulos endurecidos, arredondados e, frequentemente, pigmentados.<sup>46</sup> A sobrevida média nestes casos é de 19 meses para os homens e de 33 meses para as mulheres, segundo Mervic.<sup>43</sup>

O segundo local mais frequente para as metástases são os pulmões, a pleura e o mediastino. As metástases pulmonares são geralmente múltiplas e os pacientes apresentam sobrevida média de 11 a 12 meses após o diagnóstico.<sup>46</sup>

As outras metástases viscerais apresentam prognóstico ainda mais reservado. A metástase cerebral é uma das principais causas de óbito nestes pacientes e a sobrevida média é de quatro a seis meses. Para os pacientes com metástases hepáticas, ósseas e gastrointestinais, a sobrevida média não ultrapassa sete meses.<sup>46</sup>

O estudo do processo metastático em âmbito genético, molecular, bioquímico e citológico é fundamental para a compreensão dos motivos pelos quais melanomas completamente excisados ou mesmo melanomas *in situ* são capazes de metastatizar. Além disso, permite a elaboração de métodos diagnósticos mais precisos e opções terapêuticas mais eficazes, capazes de aumentar a sobrevida dos doentes.<sup>9</sup>

A proliferação celular é etapa chave para a progressão neoplásica. Classicamente, divide-se a progressão do melanoma em duas fases detectadas pela histopatologia. O primeiro passo é a fase de crescimento radial, que pode ser *in situ* ou invasiva. A fase *in situ* apresenta-se na análise histopatológica como proliferação de melanócitos citologicamente atípicos e agrupados desordenadamente na epiderme. A fase radial invasiva caracteriza-se pela presença dos melanócitos atípicos na derme e baixo índice proliferativo. O próximo passo é a fase de crescimento vertical, em que a proliferação torna-se exuberante e configura-se como figuras de mitose na derme e/ou ninhos de células tumorais maiores do que aqueles localizados na epiderme.<sup>47-49</sup>

Sabe-se que o processo celular e molecular da metástase no melanoma é complexo e não completamente compreendido. A sequência da disseminação das células neoplásicas envolve perda da adesão intracelular, invasão da derme, migração do sítio primário, penetração das células neoplásicas nos vasos sanguíneos e linfáticos, sobrevivência intravascular, adesão à vasculatura do tecido alvo e, por fim, migração, proliferação e angiogênese neste tecido.<sup>9</sup>

Um aspecto relevante neste processo é a perda dos complexos de adesão intercelular que ocorre na fase vertical do crescimento. Uma cascata de eventos bioquímicos resulta na troca da caderina epitelial pela caderina não-epitelial, que permite a transformação da célula neoplásica da forma polarizada epitelial para a forma contrátil mesenquimal, que possui propriedades de motilidade e contração. Com isso, a célula neoplásica consegue desprender-se do epitélio e migrar para a circulação.<sup>50</sup>

Após o desprendimento do sítio primário, a célula tumoral penetra no sistema linfático ou sanguíneo passiva ou ativamente. O processo passivo ocorre quando a célula é deslocada devido ao aumento do fluxo sanguíneo local ou baixas concentrações da caderina epitelial. A migração ativa ocorre quando a proteína de metástase do melanoma, NEDD9 (*neural*

*precursor cell expressed, developmentally down-regulated 9*), forma um complexo com a DOCK-3 (*dedicator of cytokinesis*), modificadora da adesão celular, para ativar a Rac (*Ras-related C3 botulinum toxin substrate*), que age na contratilidade da actina, actinmiosina e dos microtúbulos citoplasmáticos. Paralelamente, metaloproteinases destroem integrinas e outras substâncias extracelulares. Posteriormente, as células neoplásicas interagem com receptores da parede de vasos sanguíneos ou linfáticos.<sup>51,52</sup>

Sabe-se que grandes volumes de células tumorais entram diariamente na circulação, porém apenas uma pequena parcela é capaz de desenvolver metástases clínicas. A maioria das células é apoptótica e necrótica, incapaz de sobreviver em outros tecidos. Mais surpreendentes são as descobertas de que o sistema imunológico não consegue prevenir a formação de colônias secundárias pelas células eficientes, apenas daquelas células apoptóticas.<sup>9,51,53</sup> Recentes trabalhos mostram que as células são capazes de se agrupar em microêmbolos e se recobrir por plaquetas e leucócitos, desviando-se da detecção pelo sistema imunológico e permitindo longos períodos de sobrevivência na circulação.<sup>53,54</sup>

## **2.9. FATORES PROGNÓSTICOS**

Diversos estudos tem sido conduzidos com o propósito de se identificar fatores prognósticos para a ocorrência de metástases no melanoma cutâneo primário. Diferentes fatores clínicos, epidemiológicos, histológicos, imunológicos e moleculares estão associados à redução do tempo livre de doença, ou seja, à redução do tempo entre o diagnóstico do melanoma cutâneo primário e o diagnóstico da primeira metástase. Como o melanoma metastático apresenta prognóstico reservado, os mesmos elementos responsáveis pelo surgimento da metástase, em geral, também estão envolvidos na redução de sobrevida e no risco de óbito dos pacientes.

### **2.9.1. GÊNERO**

A influência do gênero no desenvolvimento de metástases no melanoma tem sido amplamente estudada desde a década de 50, e os primeiros trabalhos, que utilizavam apenas análise univariada nos métodos estatísticos, mostravam que o gênero feminino apresentava maior sobrevida em relação ao gênero masculino.<sup>55-57</sup> Com o surgimento da análise multivariada nos anos 80, alguns trabalhos questionaram esse dado, e associaram o pior prognóstico do gênero

masculino a outras variáveis como localização do melanoma e idade de apresentação da doença primária.<sup>58-61</sup> Embora controverso, diversos estudos apontam que o gênero feminino ainda configura-se como uma característica que confere menor risco de metástase e melhor sobrevida.<sup>62-67</sup>

Em 2011, Pollack *et al.*<sup>4</sup> estudaram 68.495 casos de melanoma cutâneo estágio I diagnosticados entre 1992 e 2005 nos Estados Unidos. O gênero masculino apresentou menor sobrevida em um e cinco anos, e a diferença foi mantida mesmo após ajuste por idade na análise multivariada (sobrevida para homens e mulheres foi de 96,3% e 97,7% em um ano e 86,8% e 92,0% em cinco anos, respectivamente).

Um estudo também recente, de 2010,<sup>68</sup> avaliou as características e o prognóstico do melanoma nos países nórdicos entre 1964 e 2003. Novamente, o gênero masculino apresentou menor sobrevida em cinco anos e maior mortalidade em todas as faixas etárias estudadas, nos cinco países envolvidos no trabalho. No entanto, os autores observaram que estas diferenças estão diminuindo ao longo do tempo, considerando-se os oito grupos de cinco anos estudados, entre 1964-1968 e 1999-2003.

Entre 1972 e 1991, 882 pacientes com melanoma fino (espessura de Breslow  $\leq 1$  mm) foram acompanhados na Universidade da Pensilvânia.<sup>69</sup> Dentre as variáveis clínicas estudadas, apenas o gênero masculino apresentou-se como fator de risco para metástase linfonodal nas análises uni ( $p = 0,03$ ) e multivariada ( $p = 0,03$ ).

Leiter *et al.*<sup>70</sup> também estudaram pacientes com melanoma fino. Entre 1976 e 2000, 12.728 pacientes foram acompanhados e incluídos no trabalho. O desfecho estudado foi a sobrevida em 10 anos, e os pacientes do gênero feminino obtiveram melhor sobrevida na análise multivariada (95,5% *versus* 97,3%,  $p < 0,0001$ ).

Um estudo conduzido no INCA<sup>71</sup> entre 2000 e 2006, abrangendo 381 pacientes estádios I e II, com espessura de Breslow  $\geq 1$  mm, mostrou menor tempo livre de doença, compreendido entre a pesquisa do linfonodo sentinela e a primeira recorrência, entre os pacientes do gênero masculino ( $p = 0,009$ ). A variável permaneceu estatisticamente significativa na análise multivariada ( $p = 0,024$ ). Deve-se salientar que, neste trabalho, as metástases linfonodais

diagnosticadas pela pesquisa do linfonodo sentinela não foram consideradas como recorrência para o cálculo da análise estatística. Os pacientes com micro ( $> 0,2$  mm), submicro ( $\leq 0,2$  mm) e macrometástases ( $> 2$  mm) no linfonodo foram analisados juntamente com os pacientes sem metástase ao exame.

Entre 1997 e 2004, 327 pacientes com espessura de Breslow  $\geq 1$  mm e submetidos a pesquisa de linfonodo sentinela foram estudados por Roulin *et al.*, na Suíça.<sup>72</sup> A análise multivariada mostrou redução significativa do tempo livre de doença para os pacientes do gênero masculino (RR = 2,9,  $p = 0,001$ ). Os homens também obtiveram menor sobrevida global que as mulheres (RR = 6.1,  $p < 0,001$ ). Assim como o estudo de Francischetto,<sup>71</sup> pacientes com metástases linfonodais diagnosticadas à pesquisa de linfonodo sentinela também foram incluídos na análise estatística, porém o gênero masculino não foi fator preditivo para a ocorrência de metástase nesta localidade.

Gutzmer *et al.*<sup>73</sup> também não mostraram associação entre o risco de metástase linfonodal e gênero ( $p = 0,36$ ). No mesmo estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na análise multivariada entre gênero e tempo livre de doença ( $p = 0,47$ ).

Scoggins *et al.*<sup>74</sup> estudaram os fatores de risco para óbito em pacientes com melanoma espesso ( $> 4$  mm). Foram incluídos 240 pacientes, sendo que 100 apresentavam evidências de metástase linfonodal (41,7%). O gênero masculino apresentou pior sobrevida geral na análise multivariada, considerando-se todos os estádios (razão de risco de 1,59; IC 95%: 1,05-2,50;  $p = 0,02$ ). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo livre de doença entre homens e mulheres ( $p = 0,12$ ).



Quadro 3. Estudos que avaliam a influência do gênero no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário

Autor(es) do estudo	País	Ano de publicação	Número total de pacientes	Categoria <sup>†</sup> e/ou espessura <sup>††</sup> do melanoma cutâneo primário	Gênero associado a metástase ou óbito
Leiter <i>et al.</i>	Alemanha	2004	12.728	≤ 1 mm (I)	masculino
Karakousis <i>et al.</i>	Estados Unidos	2006	882	≤ 1 mm (I)	masculino
Gutzmer <i>et al.</i>	Alemanha	2008	152	≥ 4 mm (IIb e IIc)	sem diferença
Roulin <i>et al.</i>	Suíça	2008	327	I e II	masculino
Tryggvadóttir <i>et al.</i>	Países Nórdicos <sup>‡</sup>	2010	105.577	I, II, III e IV	masculino
Francischetto <i>et al.</i>	Brasil	2010	381	I e II	masculino
Scoggins <i>et al.</i>	Estados Unidos	2010	240	≥ 4 mm (IIb e IIc)	masculino
Pollack <i>et al.</i>	Estados Unidos	2011	68.495	≥ 1 mm (II)	masculino

<sup>†</sup>Categorias do melanoma: de acordo com a classificação da AJCC 2009

<sup>††</sup>Espessura de acordo com a espessura de Breslow

<sup>‡</sup>Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega, Suécia

### 2.9.2. IDADE

A idade é considerada um fator prognóstico independente para a metástase no melanoma. Está bem estabelecido na literatura que pacientes jovens com diagnóstico de melanoma apresentam menor índice de metástases à distância e maior sobrevida a longo prazo.<sup>4,62,71,75,76</sup> No entanto, estudos apontam que o risco de metástase linfonodal diagnosticada pelo linfonodo sentinela está inversamente correlacionado à idade.<sup>77-79</sup>

Lindholm *et al.*<sup>80</sup> publicaram um estudo com 9.515 pacientes com melanoma estádios I e II acompanhados na Suécia entre 1990 e 1999. A análise univariada mostrou risco relativo (RR) de 1,72 para os pacientes com idade entre 50 e 69 anos ( $p = 0,000$ ), e um RR de 3,56 para os pacientes com mais de 70 anos ( $p = 0,000$ ). A diferença manteve-se estatisticamente significativa na análise multivariada para os pacientes com idade maior que 70 anos ( $p = 0,0005$ ).

Karakousis *et al.*<sup>81</sup> avaliaram 472 pacientes com diagnóstico de melanoma fino (espessura de Breslow  $\leq 1$  mm) entre 1972 e 1991, com seguimento mínimo de 10 anos. Também houve influência da idade na mortalidade específica neste grupo de pacientes. Aqueles que tinham mais de 60 anos ao diagnóstico apresentaram maior mortalidade (HR = 2,7,  $p = 0,005$ ).

Faries *et al.*<sup>82</sup> estudaram a influência da idade no risco de metástase no linfonodo sentinela em pacientes com melanoma fino (< 1 mm de espessura). Foram analisados 1.732 pacientes, e o grupo de pacientes com idade menor que 50 anos apresentou maior risco para metástase linfonodal (OR = 0,45, IC 95%: 0.24–0.86, p = 0,0019).

Em 2010, Mays *et al.*<sup>83</sup> estudaram 1.110 pacientes com melanoma com espessura entre 1 e 2 mm. Neste trabalho, idade  $\geq$  59 anos foi considerada prognóstico independente para o risco de metástase linfonodal (OR = 0.47, p = 0,0025). Este grupo também apresentou menor tempo livre de doença (RR = 1.58, IC 95%: 1.04-2,38, p= 0,03).

Kim *et al.*<sup>84</sup> analisaram retrospectivamente 120 pacientes com melanoma espesso (espessura de Breslow  $\geq$  4 mm) diagnosticados entre 1985 e 1995. Contrastando-se com os dois estudos previamente citados, a idade, analisada como variável contínua, não influenciou o tempo livre de doença e a sobrevida específica ao melanoma (p não significativo) nesta amostra.

O *Sunbelt Melanoma Trial* é um estudo prospectivo, randomizado, que engloba 79 instituições onde são realizadas pesquisas de linfonodo sentinela para pacientes com melanoma. Em 2004,<sup>77</sup> foi publicado um trabalho com 3.076 pacientes desta amostra, com diagnóstico de melanoma estágio I e mediana de seguimento de 19 meses. Os pacientes foram divididos em cinco categorias de faixas etárias: 18 a 30, 31 a 40, 41 a 50, 51 a 60, e 61 a 70 anos de idade. Neste estudo, com o aumento da idade, também houve aumento da espessura de Breslow, da incidência de ulceração e regressão histológicas e da proporção de pacientes do gênero masculino (p < 0,01 para cada variável). No entanto, a incidência de metástase no linfonodo sentinela decresceu com o aumento da idade (18-30 anos versus  $\geq$  61 anos: OR= 0,42, IC 95%: 0,29–0,61, p = 0,001).

Posteriormente, Chagpar *et al.*<sup>78</sup> estudaram os fatores que influenciam a ocorrência de metástase linfonodal e a sobrevida em pacientes menores de 30 anos com diagnóstico de melanoma nos mesmos centros, que agora incluía 3.031 pacientes e mediana de seguimento de 48 meses. Os pacientes da faixa etária menor apresentaram maiores índices de metástase linfonodal do que pacientes com mais de 30 anos de idade, tanto na análise uni (24,6% versus 19,7%, p = 0.05) como multivariada (OR = 1,77, IC 95%: 1,26–2,49, p = 0,001). Entretanto,

não houve diferença estatisticamente significativa do tempo livre de doença e da sobrevida entre os dois grupos (OR 0,694, IC 95%: 0,374–1,287,  $p = 0,246$ ).

Quadro 4. Estudos que avaliam a influência da idade no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário

Autor(es) do estudo	País	Ano de publicação	Número total de pacientes	Categoria <sup>†</sup> e/ou espessura <sup>††</sup> do melanoma cutâneo primário	Idade (anos) associada a metástase ou óbito
Kim <i>et al.</i>	Estados Unidos	1999	120	≥ 4 mm (IIb e IIc)	sem diferença
Lindholm <i>et al.</i>	Suécia	2004	9.515	I e II	≥ 70
Chao <i>et al.</i>	Estados Unidos	2004	3.076	≥ 1 mm (II)	18 - 30 <sup>a</sup>
Chagpar <i>et al.</i>	Estados Unidos	2007	3.031	≥ 1 mm (II)	≤ 30 <sup>a</sup>
Karakousis <i>et al.</i>	Estados Unidos	2007	472	≤ 1 mm (I)	≥ 60
Faries <i>et al.</i>	Estados Unidos	2010	1.732	< 1 mm (I)	< 50 <sup>a</sup>
Mays <i>et al.</i>	Estados Unidos	2010	1.110	1 – 2 mm (I e IIA)	≥ 59

<sup>†</sup>Categoria do melanoma: de acordo com a classificação da AJCC 2009

<sup>††</sup>Espessura de acordo com a espessura de Breslow

<sup>a</sup>Estudo avaliando fator de risco para metástase linfonodal

### 2.9.3. HISTÓRIA FAMILIAR DE MELANOMA

A história familiar positiva para o melanoma é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de melanoma primário e diversas mutações em genes de susceptibilidade para a afecção foram descritas.<sup>18,85</sup> As únicas características fenotípicas associadas ao melanoma hereditário, descritas até a presente data, são a idade mais precoce do surgimento do tumor, a ocorrência de múltiplos melanomas primários e a presença de múltiplos nevos atípicos. Não foram detectadas diferenças histológicas entre pacientes com história familiar negativa ou positiva, porém não há estudos prospectivos e controlados com tal objetivo.<sup>85</sup>

Poucos trabalhos descreveram a influência da história familiar na ocorrência de metástase do melanoma. Tal fato se deve à pequena parcela de doentes com familiares acometidos (10%) e, destes, poucos apresentam metástases, o que dificulta o estudo da influência desta variável pelo número restrito da amostra.<sup>85</sup>

Hornbuckle *et al.*<sup>85</sup> conduziram um estudo retrospectivo, tipo caso-controle, para determinar a diferença entre os padrões de metástase entre pacientes com melanoma sem história familiar

da doença e aqueles com história familiar positiva para a afecção. Foram incluídos 38 pacientes com melanoma primário e história familiar positiva para a afecção (casos), e 114 pacientes com melanoma primário e história familiar negativa, adequadamente pareados (controles). A mediana de sobrevivência no grupo caso foi de 57,4 meses (IC 95%: 36,1–68,1 meses), e de 50 meses (IC 95%: 43,2–57,2 meses) no grupo controle ( $p = 0,99$ ). A mediana de tempo livre de doença também foi similar entre os dois grupos: 26,4 meses (IC 95%: 18,0–34,8 meses) para o grupo caso, e 29,7 meses (IC 95%: 23,8–34,5 meses) para o grupo controle ( $p = 0,73$ ). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à mediana de sobrevivência após a primeira metástase: 15,4 meses (IC 95%: 10,5–20,3 meses) para os casos, e 15,9 meses (IC 95%: 11,5–20,5) para os controles ( $p = 0,94$ ). Os autores também compararam os padrões de disseminação da metástase entre os pacientes com história familiar positiva e negativa para melanoma, e não foram encontradas diferenças entre os órgãos de implantação da metástase entre os dois grupos.

Até a presente data, não é possível afirmar se a história familiar positiva em pacientes com melanoma influencia o risco de disseminação e o prognóstico da doença.

#### 2.9.4. LOCALIZAÇÃO

Diferentes modelos de classificação foram propostos para se estabelecer quais são as regiões anatômicas de alto risco para a ocorrência de metástases e para o óbito no melanoma. Na maioria dos trabalhos, a divisão ocorre da seguinte forma: cabeça e pescoço, tronco, extremidades superiores e extremidades inferiores.<sup>67,86,87</sup>

Em 1982, Day *et al.*<sup>88</sup> publicaram um estudo no qual 203 pacientes com melanoma entre 0,76 e 1,69 mm foram analisados para prever o risco de morte pela doença. Houve 12 óbitos por melanoma, dentre os quais 11 apresentavam a doença primária localizada em uma das quatro regiões: dorso superior, face posterior dos braços, região cervical posterior e região posterior do couro cabeludo. O termo utilizado para agrupar estas localidades é a sigla BANS (*upper back, posterior arm, posterior neck, e posterior scalp*). Dos 67 pacientes presentes neste grupo, 11 (16%) faleceram pelo melanoma. A análise pelo teste exato de Fisher revelou uma sobrevida reduzida para os pacientes desse grupo.

Em 1988, Meyskens *et al.*<sup>89</sup> não confirmaram os achados de Day. Foram incluídos 377 pacientes com melanoma estágio I (melanoma localizado) e 169 (45%) desenvolveram metástase ao longo do acompanhamento. A análise univariada mostrou que a localização do tumor em membros (excluindo-se mãos e pés) apresentava prognóstico favorável ( $p < 0,001$ ), porém esta perdeu a significância na análise multivariada ( $p$  não significativo). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os melanomas localizados na região BANS e não-BANS tanto na análise uni ( $p = 0,17$ ) quanto na multivariada ( $p$  não significativo).

Posteriormente, Berdeaux *et al.*<sup>90</sup> também refutaram a hipótese de pior prognóstico na região BANS. A localização do melanoma nesta região não foi preditiva para o aparecimento de metástase linfonodal ( $p = 0,99$ ).

Em 1995, Garbe *et al.*<sup>86</sup> propuseram uma nova classificação para as áreas de risco para o melanoma cutâneo. Entre 1970 e 1988, 5.093 pacientes de quatro universidades alemãs foram analisados para se investigar a importância da localização do melanoma primário na sobrevida da doença. Os tumores foram divididos em 13 localidades, e a melhor classificação encontrada foi a divisão entre a região TANS (*back and breast (thorax), upper arm, neck, scalp*), ou seja tórax, braço, pescoço e couro cabeludo, de alto risco, e as seguintes regiões de baixo risco: membros inferiores, pés, antebraços, mãos, abdome, glúteos e face. A sobrevida em 10 anos foi de 70% para os melanomas localizados na região TANS (IC 95%: 67,2-73,2) e de 80% em outras localidades (IC 95%: 77,3-81,7,  $p < 0,0001$ ).

Os melanomas localizados na região de cabeça e pescoço foram exaustivamente estudados, e diversos trabalhos mostram sobrevida reduzida nos pacientes com melanoma desta localização.<sup>4,65,70,91</sup> Aqueles tumores localizados no couro cabeludo ainda se revelam como de pior prognóstico que na região cervical, face e orelhas.<sup>87,92-94</sup> Em um estudo conduzido por Salti *et al.*<sup>95</sup> em 2002, 151 pacientes com melanoma espesso (T4N0M0) e sem evidência de metástases foram analisados quanto ao risco de ocorrência de metástase e óbito. Os resultados mostraram redução de sobrevida para os pacientes com melanoma de cabeça e pescoço ( $p = 0,048$ ), porém não houve diferença no tempo livre de doença ( $p = 0,14$ ).

Os tumores localizados no tronco também são considerados de alto risco para o aparecimento de metástases e para o óbito por melanoma.<sup>15,66,86,91,96,97</sup> Månsson-Brahme *et al.*<sup>98</sup> mostraram

um risco de 5,9 e 9,7 vezes maior de óbito para os melanomas localizados em tronco e cabeça e pescoço, respectivamente, comparando-se àqueles com melanomas localizados em extremidades.

Outro desfecho foi estudado por Kretschmer *et al.*<sup>99</sup> Foi avaliado o risco de desenvolvimento de metástases em trânsito após linfadenectomia em 328 pacientes. Aqueles com melanoma localizado em extremidades apresentaram maiores chances desta metástase do que aqueles com melanoma em tronco (RR = 5,6, IC 95%: 1,67-18,2, p = 0,002). Na análise multivariada, a localização manteve-se como fator prognóstico independente (p = 0,005). Paek *et al.*<sup>100</sup> concluíram que a localização do tumor no tronco e nas extremidades inferiores foi considerada de risco para a positividade do linfonodo sentinela (OR = 1,92).

No entanto, o papel da localização do melanoma na predição do prognóstico não é uma unanimidade.<sup>61,84,101</sup> No trabalho de Corona *et al.*,<sup>102</sup> não houve diferença de sobrevida em cinco e 10 anos entre os pacientes com melanomas de diferentes localidades. Hoersh *et al.*<sup>103</sup> não encontraram diferenças de sobrevida entre pacientes com melanoma localizado em cabeça e pescoço *versus* outras localizações. Eles estudaram 844 pacientes com melanoma de cabeça e pescoço e compararam os dados com 4.858 pacientes com diagnóstico de melanoma em outros locais do corpo. Não houve diferença de prognóstico entre os pacientes do primeiro grupo, quando subdivididos em três regiões: face, couro cabeludo e pescoço. Também não se observou diferença de sobrevida entre os pacientes dos dois grupos (p = 0,122). Faries *et al.*<sup>82</sup> também não mostraram associação entre o sítio primário do melanoma cutâneo e o risco de metástase linfonodal. Os tumores localizados em cabeça e pescoço *versus* tronco *versus* extremidades mostraram-se semelhantes na análise (p = 0,13).

Quadro 5. Estudos que avaliam a influência da localização do melanoma no risco de metástase ou óbito

Autor(es) do estudo	País	Ano de publicação	Número total de pacientes	Categoria <sup>†</sup> e/ou espessura <sup>††</sup> do melanoma cutâneo primário	Local associado a metástase ou óbito
Day <i>et al.</i>	Estados Unidos	1982	203	0,76 – 1,69 mm	BANS <sup>a</sup>
Meyskens <i>et al.</i>	Estados Unidos	1988	377	I e II	sem diferença
Berdeaux <i>et al.</i>	Estados Unidos	1989	259	I e II	sem diferença <sup>b</sup>
Månsson-Brahme <i>et al.</i>	Suécia	1994	585	≤ 0,8 mm	cabeça, pescoço e tronco
Corona <i>et al.</i>	Itália	1994	518	I e II	sem diferença
Garbe <i>et al.</i>	Alemanha	1995	5.093	I e II	TANS <sup>c</sup>
Salti <i>et al.</i>	Estados Unidos	2002	151	≥ 4 mm (IIb e IIc)	cabeça e pescoço
Hoersch <i>et al.</i>	Alemanha	2006	5.702	I e II	sem diferença
Kretschmer <i>et al.</i>	Alemanha	2006	328	I e II	extremidades <sup>b</sup>
Paek <i>et al.</i>	Estados Unidos	2007	910	≥ 1 mm (II)	tronco e mmii <sup>b, d</sup>
Faries <i>et al.</i>	Estados Unidos	2010	1.732	< 1 mm (I)	sem diferença <sup>b</sup>

<sup>†</sup>Categoria do melanoma: de acordo com a classificação da AJCC 2009

<sup>††</sup>Espessura de acordo com a espessura de Breslow

<sup>a</sup>BANS: *Upper back, posterior arm, posterior neck, e posterior scalp*

<sup>b</sup>Estudo avaliando fator de risco para metástase linfonodal

<sup>c</sup>TANS: *Back and breast (thorax), upper arm, neck, scalp*

<sup>d</sup>mmii: membros inferiores

### 2.9.5. TIPO CLINICOPATOLÓGICO

Classicamente, dentre os quatro tipos clinicopatológicos principais, o melanoma nodular e o lentiginoso acral são considerados como de maior risco e pior prognóstico.<sup>62,80,96</sup> Em 1969, Clark *et al.*<sup>47</sup> descreveram que o melanoma extensivo superficial, o lentigo maligno melanoma e o melanoma nodular apresentavam distintas apresentações clínicas, características microscópicas e comportamento biológico. Eles observaram que os dois primeiros apresentavam um período de crescimento superficial, com acometimento da epiderme e junção dermo-epidérmica, seguido pelo aparecimento de nódulos e invasão da derme, e que o melanoma nodular apresentava apenas o crescimento vertical, com invasão precoce das células tumorais na derme. Em 1976, Reed *et al.* introduzem o termo melanoma lentiginoso acral para a quarta variedade histológica.<sup>104,105</sup>

Para avaliar a influência do tipo clinicopatológico na evolução do melanoma, diversos autores estudaram esta variável em seus trabalhos. Lindholm *et al.*<sup>80</sup> conduziram um estudo

prospectivo na Suécia que continha 9.515 pacientes com melanoma estádios I e II. O desfecho analisado foi a sobrevida e o tipo nodular apresentou pior prognóstico (RR = 1,35, IC 95%: 1,08–1,70,  $p = 0,0094$ ). Tas *et al.*<sup>75</sup> também identificaram o tipo nodular como de pior prognóstico em pacientes com melanoma localizado ( $p < 0,001$ ). Segundo Golger,<sup>106</sup> o melanoma nodular conferiu pior prognóstico aos pacientes com melanoma de cabeça e pescoço (HR = 1,61, IC 95%: 1,17–2,24). Crocetti *et al.*<sup>63</sup> encontraram resultados semelhantes.

Por sua vez, o estudo de Chang *et al.*<sup>62</sup> incluiu 181 pacientes, sendo que 58% apresentavam melanoma tipo lentiginoso acral. Tanto o tipo lentiginoso acral quanto o tipo nodular foram considerados de risco para a redução da sobrevida em cinco anos. Vale destacar que houve uma mudança brusca na significância da análise univariada (HR = 6,710 e 6,312) para a análise multivariada (HR = 1,787 e 1,403), comparando-se aos pacientes com melanoma extensivo superficial. Os autores acreditam que tal variação deve-se à maior importância de outras variáveis, como gênero, estadiamento e espessura, do que do tipo clinicopatológico. Também Pollack *et al.*<sup>4</sup> detectaram menor sobrevida em cinco anos nos pacientes com melanoma dos tipos nodular e acral lentiginoso (69,4% e 81,2%, respectivamente). No estudo incluindo pacientes com melanomas finos (espessura  $\leq 1$  mm), Leiter *et al.*<sup>70</sup> demonstraram que o melanoma lentiginoso acral conferia menor sobrevida em 10 anos (RR = 3,1, IC 95%: 1,5–6,4,  $p = 0,0026$ ).

Kunte *et al.*<sup>107</sup> avaliaram os fatores de risco para acometimento linfonodal em pacientes com melanoma. A análise estatística apontou a espessura do tumor ( $p < 0,001$ ) e, em segundo lugar, o tipo nodular (OR = 1,0,  $p = 0,03$ ) como fatores prognósticos independentes. Um dado interessante observado pelos autores foi de que os componentes nodulares em qualquer tipo clinicopatológico eram acompanhados de maiores índices de positividade do linfonodo sentinela. Os melanomas tipo extensivo superficial com componente nodular apresentaram OR de 0,78, ao passo que aqueles sem nenhum componente nodular tiveram OR de 0,56. O melanoma lentiginoso acral apresentou quase o mesmo risco de metástase tumoral que o tipo nodular (OR = 0,89).

Entretanto, Balzi *et al.*<sup>76</sup> não confirmaram o tipo clinicopatológico como variável independente no risco de metástase e óbito no melanoma. O tipo nodular foi considerado de



pior prognóstico na análise univariada, comparando-se ao tipo extensivo superficial (RR = 3.44, IC 95%: 2.28±5.20), porém não atingiu significância na análise multivariada. Corona *et al.*<sup>102</sup> e Masbäck *et al.*<sup>67</sup> obtiveram resultados semelhantes em seus estudos. O tipo lentiginoso acral foi encontrado como de pior prognóstico na análise univariada (HR = 4,0, IC 95%: 1,2–13,3, p = 0,02) do trabalho de Massi *et al.*<sup>59</sup> porém também perdeu significância na análise multivariada.

Quadro 6. Estudos que avaliam a influência do tipo clinicopatológico no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário

<b>Autor(es) do estudo</b>	<b>País</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Número total de pacientes</b>	<b>Categoria<sup>†</sup> e/ou espessura<sup>††</sup> do melanoma cutâneo primário</b>	<b>Tipo clinicopatológico associado a metástase ou óbito</b>
Clark <i>et al.</i>	Estados Unidos	1969	269	I, II, III e IV	nodular
Corona <i>et al.</i>	Itália	1994	518	I e II	sem diferença
Balzi <i>et al.</i>	Itália	1998	428	I e II	sem diferença
Massi <i>et al.</i>	Itália	1999	287	≤ 1,5 mm	sem diferença
Mäsback <i>et al.</i>	Suécia	2001	711	I, II, III e IV	sem diferença
Leiter <i>et al.</i>	Alemanha	2004	12.728	≤ 1 mm (I)	acral
Lindholm <i>et al.</i>	Suécia	2004	9.515	I e II	nodular
Chang <i>et al.</i>	Taiwan	2004	181	I, II, III e IV	nodular e acral <sup>a</sup>
Crocetti <i>et al.</i>	Itália	2006	1.403	I e II	nodular
Golger <i>et al.</i>	Canadá	2007	2.218	I, II, III e IV	nodular
Kunte <i>et al.</i>	Alemanha	2010	1.049	I e II	nodular
Pollack <i>et al.</i>	Estados Unidos	2011	68.495	≥ 1 mm (II)	nodular e acral <sup>a</sup>

<sup>†</sup>Categoria do melanoma: de acordo com a classificação da AJCC 2009

<sup>††</sup>Espessura de acordo com a espessura de Breslow

<sup>a</sup>Acral: melanoma lentiginoso acral

#### 2.9.6. NÍVEL DE CLARK

Em 1969, Wallace H. Clark Jr.<sup>47</sup> propôs a subdivisão do melanoma em cinco níveis anatômicos de invasão à avaliação histopatológica que permitisse uma correlação com o prognóstico da doença. Segundo o autor, o melanoma nível I acomete apenas a epiderme, o nível II acomete a derme papilar, o nível III compromete a interface entre a derme papilar e a reticular, o nível IV acomete a derme reticular e, por fim, o nível V acomete o tecido subcutâneo. Segundo o autor, quanto maior a profundidade de acometimento pelas células neoplásicas, maiores as chances de disseminação da doença.

No ano seguinte, Breslow<sup>108</sup> propôs uma nova maneira de classificar o melanoma segundo a espessura do tumor e, posteriormente, diversos estudos foram publicados a fim de se avaliar a real influência do nível de Clark no risco de disseminação e de óbito por melanoma.

Muitos autores acreditam que o nível de Clark não está associado ao prognóstico do melanoma e que a sua influência esteja interligada à espessura do tumor. Cherpelis *et al.*<sup>109</sup> não encontraram influência do nível de Clark no tempo livre de doença e na sobrevida nos 201 pacientes analisados com melanoma espesso (> 3 mm). Em 2003, McKinnon *et al.*<sup>110</sup> relataram diferença de sobrevida entre pacientes com melanoma Clark II e III quando comparados a pacientes com melanoma Clark IV. A sobrevida em 10 anos foi de 94,1% ± 1,96% e de 89% ± 4,4% para os grupos, respectivamente (p < 0,01). No entanto, à análise multivariada, não foi possível caracterizar a variável como independente (p = 0,086532). Outros estudos também não conseguiram demonstrar que o nível de Clark seria um fator de risco no melanoma cutâneo primário.<sup>79,111-117</sup>

No entanto, muitos estudos ainda avaliam o papel do nível de Clark no prognóstico do melanoma e encontram uma associação significativa entre eles. Lindholm *et al.*<sup>80</sup> publicaram os dados de 12.533 pacientes que receberam o diagnóstico de melanoma entre 1990 e 1999. Destes, 9.515 pacientes apresentavam melanoma estádios I e II. O nível de Clark foi estatisticamente significativo para predizer o tempo livre de doença (P < 0,0001). Chang *et al.*<sup>62</sup> analisaram 181 pacientes e observaram redução significativa da sobrevida em cinco anos dos pacientes com melanoma nível de Clark IV e V *versus* Clark I, II e III (HR = 3,397, p = 0,045). Também Balzi *et al.*<sup>76</sup> mostraram a importância dessa variável na análise da sobrevida em cinco anos: o HR foi de 23,52 (IC 95%: 3,97±139,39) na análise multivariada, comparando-se aqueles com nível V *versus* nível II de Clark (p < 0,001). Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores.<sup>63,88,97,106,118,119</sup>

A sexta versão do AJCC<sup>120</sup> foi decisiva para o papel do nível de Clark no prognóstico do melanoma. A partir desta publicação, o estadiamento da doença incluiu esta variável apenas nos tumores ≤ 1 mm de espessura (T1a: sem ulceração e nível II ou III e T1b: com ulceração ou nível IV ou V). O estudo de Balch *et al.*<sup>91</sup> que validou esta versão do AJCC comprovou que o nível de Clark (RR = 1,451, IC 95%: 1,253–1,680 e p < 0,00001) foi um preditor mais

importante do que a ulceração (RR = 2,073, IC 95%: 1,469–2,924 e  $p < 0,00001$ ) para melanomas finos. Porém, o oposto ocorreu nos melanomas  $> 1$  mm.

A importância do nível de Clark nos melanomas finos foi estudada e comprovada por outros autores. Em 1985, Kelly *et al.*<sup>121</sup> relataram a reduzida sobrevida nos pacientes com melanoma de espessura entre 0,6 a 1,1 mm com nível IV de Clark, comparando-se àqueles com mesma espessura e nível II ou III (59,35%, 96,8% e 94,49%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). Büttner *et al.*<sup>122</sup> confirmaram a importância do nível de Clark em melanomas finos: para aqueles pacientes com espessura do tumor  $\leq 1$  mm, o nível de invasão  $\geq$  III conferiu um RR de óbito de 3,5 vezes comparados àqueles com nível II. O trabalho de Corsetti *et al.*<sup>123</sup> continha 68 pacientes com melanomas  $\leq 1$  mm de espessura, sendo que 38 (56%) eram Clark III ou IV. Sete (18,4%) destes pacientes apresentaram recorrência em um período de 36 meses e apenas um paciente (3,3%) com melanoma nível II apresentou metástase ( $p < 0,05$ ). Lowe *et al.*<sup>124</sup> avaliaram 46 pacientes com melanoma fino submetidos a pesquisa de linfonodo sentinela. Três obtiveram resultado positivo. O único fator preditivo para a positividade do linfonodo sentinela foi a presença de nível de Clark  $\geq$  III ( $p \leq 0,07$ ).

Entretanto, a versão mais recente do AJCC (sétima edição)<sup>1</sup> retirou o nível de Clark do estadiamento mesmo para os melanomas com espessura  $\leq 1$  mm. A ulceração ( $p = 0,05$ ) e o índice mitótico ( $p < 0,0001$ ) foram considerados fatores prognósticos mais relevantes para os tumores T1 do que o nível anatômico ( $p = 0,17$ ), e o nível de Clark só deve ser considerado nos casos em que o índice mitótico não puder ser precisamente determinado.

Quadro 7. Estudos que avaliam a influência do nível de Clark no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário

<b>Autor(es) do estudo</b>	<b>País</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Número total de pacientes</b>	<b>Categoria<sup>†</sup> e/ou espessura<sup>††</sup> do melanoma cutâneo primário</b>	<b>Nível de Clark associado a metástase ou óbito</b>
Clark <i>et al.</i>	Estados Unidos	1969	269	I, II, III e IV	≥ II
Kelly <i>et al.</i>	Estados Unidos	1985	255	0,6 – 1,1 mm	IV
Büttner <i>et al.</i>	Alemanha	1995	5.093	I, II, III e IV	III, IV e V
Balzi <i>et al.</i>	Itália	1998	428	I e II	III, IV e V
Corsetti <i>et al.</i>	Estados Unidos	2000	68	≤ 1 mm (I)	III e IV
Balch <i>et al.</i>	Estados Unidos	2001	17.600	I, II, III e IV	IV e V <sup>a</sup>
Cherpelis <i>et al.</i>	Estados Unidos	2001	201	≥ 3 mm	sem diferença
McKinnon <i>et al.</i>	Austrália	2003	18.088	≤ 1 mm (I)	sem diferença
Lowe <i>et al.</i>	Estados Unidos	2003	46	≤ 1 mm (I)	III, IV e V <sup>b</sup>
Lindholm <i>et al.</i>	Suécia	2004	9.515	I e II	III, IV e V
Chang <i>et al.</i>	Taiwan	2004	181	I, II, III e IV	IV e V

<sup>†</sup>Categoria do melanoma: de acordo com a classificação da AJCC 2009

<sup>††</sup>Espessura de acordo com a espessura de Breslow

<sup>a</sup>Significativo apenas para pacientes com melanoma fino (≤ 1 mm)

<sup>b</sup>Estudo avaliando fator de risco para metástase linfonodal

### 2.9.7. ESPESSURA DE BRESLOW

Allen e Spitz<sup>55</sup> observaram, em 1953, que a espessura do tumor estava associada ao prognóstico do melanoma. Foi o primeiro relato da correlação entre esta variável e o melanoma.

Em 1970, um ano após a publicação inicial de Clark,<sup>47</sup> Breslow<sup>108</sup> mostrou que a espessura da invasão do melanoma na pele poderia ser facilmente medida através de um micrômetro ocular. Este valor seria mais reproduzível que o nível de invasão e forneceria mais informações acerca do prognóstico do melanoma que a medida proposta por Clark. Esta variável foi posteriormente denominada espessura de Breslow. Desde então, outros autores comprovaram a importância deste índice na predição do risco de disseminação e óbito por melanoma.<sup>125-127</sup>

Em 1978, Balch *et al.*<sup>128</sup> publicaram o primeiro estudo que avaliava os fatores prognósticos do melanoma com análise multivariada em um único centro. Foi estudada a influência de 13

fatores na sobrevida em cinco anos de pacientes com melanoma. Foram incluídos 211 pacientes na análise, e os resultados mostraram que o nível de invasão de Clark estava correlacionado à sobrevida na análise univariada ( $p = 0,003$ ). No entanto, a análise multivariada não o apontou como variável independente e seu valor preditivo estava aparentemente correlacionado à espessura do tumor.

O primeiro estudo multicêntrico com o mesmo objetivo foi publicado em 1981, por Van Der Esch.<sup>129</sup> Posteriormente, outros trabalhos também demonstraram que a espessura de Breslow é um dos principais parâmetros para a classificação de risco do melanoma.<sup>60,61,89,97,119,130-132</sup>

Em 2000, Balch *et al.*<sup>133</sup> propuseram uma nova classificação para o estadiamento do melanoma e em 2001 publicaram a versão final da análise.<sup>120</sup> No mesmo ano, Balch *et al.*<sup>91</sup> validaram o trabalho analisando 17.600 pacientes de 13 diferentes centros de oncologia. Os fatores preditores de sobrevida foram analisados por meio do modelo de regressão de Cox e tanto a espessura do tumor (RR = 1,558, IC 95%: 1,473–1,647,  $p < 0,00001$ ) quanto a presença de ulceração (RR = 1,901, IC 95%: 1,735–2,083,  $p < 0,00001$ ) foram os principais preditores para a categoria T (tumor).

A sétima e mais recente edição do AJCC<sup>1</sup> manteve a mesma classificação relativa à espessura na categoria TNM. Dentre os 11.841 pacientes com melanoma T1 (espessura  $\leq 1$  mm), a sobrevida em 10 anos foi de 92%, ao passo que foi de 80% nos 8.046 pacientes T2 (espessura entre 1,01 e 2 mm), de 63% nos 5.291 pacientes T3 (espessura entre 2,01 e 4 mm) e de 50% nos 2.461 pacientes T4 (espessura  $> 4$  mm) ( $p < 0,0001$ ).

O melanoma fino foi estudado por Leiter *et al.*<sup>70</sup> em 2004. Dos 12.728 pacientes incluídos no estudo, aqueles que apresentavam melanoma entre 0,76 e 1 mm de espessura apresentaram RR de 3,9 (IC 95%: 2,6–5,8) comparados aos pacientes com tumores  $\leq 0,5$  mm.

Scoggins *et al.*,<sup>74</sup> por sua vez, avaliaram 240 pacientes com melanoma espesso ( $> 4$  mm) em um estudo prospectivo e randomizado. A espessura de Breslow estava associada ao tempo livre de doença (RR = 1,60, IC 95%: 1,06–2,46,  $p = 0,03$ ) e à sobrevida específica (RR = 1,58, IC 95%: 1,10–2,30,  $p = 0,01$  e  $p = 0,03$  nas análises uni e multivariada).

Yee *et al.*<sup>134</sup> estudaram 836 pacientes de um único centro de referência com pesquisa de linfonodo sentinela negativa. Tanto o tempo livre de doença (HR = 0,474, IC 95%: 1,18–2,19, p = 0,0027) quanto a sobrevida específica em cinco anos (HR = 0,588, IC 95%: 1,22–2,65, p = 0,03) estavam estatisticamente associados à espessura do tumor. Resultados semelhantes foram obtidos por Roulin *et al.*<sup>72</sup> e Moehrle *et al.*<sup>135</sup>

A espessura de Breslow também é preditora para a ocorrência de metástase linfonodal no melanoma cutâneo primário. Kruper *et al.*<sup>136</sup> estudaram 682 pacientes com melanoma estágio I, sem evidências de metástases. A espessura manteve-se significativa na análise multivariada, e os pacientes com espessura tumoral > 4 mm apresentaram um OR de 3,7 (IC 95%: 1,7–7,9) comparando-se aos pacientes com espessura entre 1,01 e 2 mm. Outros autores também confirmaram a influência da espessura de Breslow no aparecimento de metástase no linfonodo sentinela.<sup>107,135</sup>

Assim como a localização em extremidades, a espessura está associada ao surgimento de metástase em trânsito no melanoma cutâneo primário (p = 0,0009), segundo Kretschmer *et al.*<sup>99</sup>

Quadro 8. Estudos que avaliam a influência da espessura de Breslow no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário

Autor(es) do estudo	País	Ano de publicação	Número total de pacientes	Categoria <sup>†</sup> e/ou espessura <sup>††</sup> do melanoma cutâneo primário	Espessura de Breslow associado a metástase ou óbito
Balch <i>et al.</i>	Estados Unidos	1978	211	I, II, III e IV	≥ 4 mm
Kelly <i>et al.</i>	Estados Unidos	1985	295	I e II	> 1,5 mm <sup>‡</sup>
Johnson <i>et al.</i>	Estados Unidos	1985	262	I e II	> 0,76 mm <sup>‡</sup>
Meyskens <i>et al.</i>	Estados Unidos	1988	377	I e II	> 0,76 mm <sup>‡</sup>
Sahin <i>et al.</i>	Estados Unidos	1997	780	I e II	> 3,6 mm <sup>‡</sup>
Marghoob <i>et al.</i>	Estados Unidos	2000	919	I e II	> 0,76 mm <sup>‡</sup>
Balch <i>et al.</i>	Estados Unidos	2000	740	1 – 4 mm (Ib e II)	> 2 mm <sup>‡</sup>
Balch <i>et al.</i>	Estados Unidos	2001	17.600	I, II, III e IV	> 1 mm <sup>‡</sup>
Leiter <i>et al.</i>	Alemanha	2004	12.728	≤ 1 mm (I)	0,76 – 1 mm
Moehrle <i>et al.</i>	Alemanha	2004	283	I e II	> 1 mm <sup>‡</sup>
Yee <i>et al.</i>	Austrália	2005	836	I e II	> 4 mm
Kruper <i>et al.</i>	Estados Unidos	2006	682	I e II	≥ 2 mm <sup>‡,a</sup>
Kretschmer <i>et al.</i>	Alemanha	2006	328	I e II	≥ 4,01 mm
Roulin <i>et al.</i>	Suíça	2008	327	I e II	> 2 mm <sup>‡</sup>
Balch <i>et al.</i>	Estados Unidos	2009	30.943	I, II e III	> 1 mm <sup>‡</sup>
Kunte <i>et al.</i>	Alemanha	2010	1.049	I e II	≥ 1,51 mm <sup>‡</sup>
Scoggins <i>et al.</i>	Estados Unidos	2010	240	≥ 4 mm (IIb e IIc)	> 5,6 mm

<sup>†</sup>Categoria do melanoma: de acordo com a classificação da AJCC 2009

<sup>††</sup>Espessura de acordo com a espessura de Breslow

<sup>‡</sup>Aumento do risco de metástase ou óbito à medida que há aumento progressivo da espessura do tumor

<sup>a</sup>Estudo avaliando fator de risco para metástase linfonodal

### 2.9.8. ULCERAÇÃO

A ulceração do melanoma é definida como a ausência de epiderme intacta subjacente à maior parte do tumor primário, diagnosticada ao exame histopatológico.<sup>137</sup>

A ulceração histológica do melanoma foi identificada como um fator prognóstico adverso por Allen e Spitz, em 1953.<sup>55</sup> Em 1980, Balch *et al.*<sup>137</sup> confirmaram este dado e verificaram que a ulceração era um fator prognóstico independente da idade de apresentação, do gênero e da espessura histológica do melanoma (p = 0,001).

Posteriormente, diferentes autores comprovaram a significância desta variável no curso do melanoma.<sup>67,102,109,138,139</sup>

Após inúmeras evidências de que a ulceração histológica do melanoma conferia pior prognóstico ao tumor, o estadiamento TNM incluiu a ulceração em seus critérios pela primeira vez em 2001, na sexta edição do AJCC.<sup>120</sup> Os autores demonstraram que a sobrevida para os pacientes com melanoma ulcerado era proporcionalmente menor do que para aqueles com melanoma não ulcerado na mesma categoria T, mas similar aos pacientes com melanoma não ulcerado da categoria T seguinte. Tanto a espessura de Breslow quanto a ulceração foram consideradas os fatores mais influentes na sobrevida dos pacientes estádios I e II. Não houve modificações deste parâmetro na sétima e mais recente edição do AJCC, publicada em 2009.<sup>1</sup>

O trabalho de Moehrle *et al.*<sup>135</sup> englobou 283 pacientes com melanoma estádios I e II, submetidos a pesquisa de linfonodo sentinela. Dos 245 pacientes com doença local, 31 sofreram recorrência da doença, tanto local quanto à distância. A análise estatística revelou a significância da ulceração na redução do tempo livre de doença (RR = 0,47, IC 95%: 0,25-0,91, p = 0,026). O estudo de coorte retrospectivo de Kim *et al.*<sup>84</sup> mostrou a influência da ulceração tanto no aparecimento de metástases (p = 0,04) quanto na redução da sobrevida específica (p = 0,008) em melanomas com espessura tumoral  $\geq 4$  mm. Outros estudos obtiveram resultados semelhantes.<sup>72,74,80,83,134,140,141</sup>

Segundo Richtig *et al.*,<sup>142</sup> a ulceração também é fator de risco para o acometimento linfonodal por metástase (p = 0,03). No estudo de Niakosari *et al.*,<sup>79</sup> que envolveu 96 pacientes com melanomas  $\geq 1$  mm, os resultados foram semelhantes (OR = 5.21, IC 95%: 1,18–23,00, p = 0,03). Outros autores<sup>78,143</sup> também observaram a influência da ulceração no aparecimento de metástase linfonodal.

Em 2011, Göppner *et al.*<sup>144</sup> também encontraram associação entre ulceração e tempo livre de doença, mas esta variável não foi significativa na avaliação da sobrevida geral. Foram analisados 87 pacientes com melanoma espesso ( $\geq 4$  mm) entre 1997 e 2008. Para o tempo livre de doença, o OR foi de 2,430 (IC 95%: 1,018–5,798 e p = 0,045). Contrariamente ao esperado, a sobrevida geral não foi significativamente alterada por esta variável (p = 0,01). Scala *et al.*<sup>145</sup> avaliaram 71 pacientes entre 1996 e 2003. O melanoma ulcerado foi considerado de risco para redução do tempo livre de doença (HR = 3,16, IC 95%: 0,24–2,07, p = 0,014) e para redução da sobrevida específica (HR = 1,66, IC 95%: -0,57–1,60, p = 0,3602).



Quadro 9. Estudos que avaliam a influência da presença de ulceração no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário

<b>Autor(es) do estudo</b>	<b>País</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Número total de pacientes</b>	<b>Categoria<sup>†</sup> e/ou espessura<sup>††</sup> do melanoma cutâneo primário</b>	<b>Associação da ulceração à metástase ou óbito</b>
Balch <i>et al.</i>	Estados Unidos	1980	250	I, II, III e IV	presente
Day <i>et al.</i>	Estados Unidos	1982	177	1,51 – 3,99 mm	presente
Corona <i>et al.</i>	Itália	1994	518	I e II	presente
Kim <i>et al.</i>	Estados Unidos	1999	120	≥ 4 mm (IIb e IIc)	presente
Mäsback <i>et al.</i>	Suécia	2001	711	I, II, III e IV	presente
Cherpelis <i>et al.</i>	Estados Unidos	2001	201	≥ 3 mm	presente
Moehrle <i>et al.</i>	Alemanha	2004	283	I e II	presente
Scala <i>et al.</i>	Itália	2005	71	II (≥ 1 mm), III e IV	presente
Chagpar <i>et al.</i>	Estados Unidos	2007	3.031	≥ 1 mm (II)	presente
Richtig <i>et al.</i>	Áustria	2007	1.082	I, II, III e IV	presente <sup>a</sup>
Balch <i>et al.</i>	Estados Unidos	2009	30.943	I, II e III	presente
Socrier <i>et al.</i>	França	2010	397	≥ 1 mm (II)	presente <sup>a</sup>
Göppner <i>et al.</i>	Alemanha	2011	87	≥ 4 mm (IIb e IIc)	presente <sup>b</sup>

<sup>†</sup>Categoria do melanoma: de acordo com a classificação da AJCC 2009

<sup>††</sup>Espessura de acordo com a espessura de Breslow

<sup>a</sup>Estudo avaliando fator de risco para metástase linfonodal

<sup>b</sup>Neste estudo, a ulceração foi fator de risco para tempo livre de doença, porém não atingiu significância estatística para sobrevida específica

### 2.9.9. ÍNDICE MITÓTICO

A proliferação celular é característica típica da progressão neoplásica. Na fase de crescimento vertical do melanoma, ela é visualizada como figuras mitóticas na derme ou ninhos de células tumorais maiores que aqueles encontrados na epiderme.<sup>49</sup> Dessa forma, a avaliação deste parâmetro se torna importante para a predição de metástase no melanoma cutâneo primário e isto ocorre através da medida do índice mitótico no exame histopatológico.

Múltiplos estudos foram conduzidos a fim de se determinar o ponto de corte para o índice e a presença de uma ou mais figuras de mitose foi definida como estatisticamente significante para a correlação com a sobrevida.<sup>1,136</sup>

Assim como ocorreu com outros fatores prognósticos, Allen e Spitz,<sup>55</sup> já na década de 50, sugeriram que a presença de mitoses no melanoma era mais frequente nos pacientes que evoluíam para óbito. Em 1989, Clark *et al.*<sup>48</sup> desenvolveram um modelo prognóstico para pacientes com melanoma estágio I. Seis fatores foram considerados preditores independentes

para a sobrevida em oito anos, dentre eles, o número de mitoses por  $\text{mm}^2$  ( $p < 0,0005$ ). Outros autores também encontraram associação positiva entre índice mitótico maior que zero e redução da sobrevida.<sup>110,138,146</sup>

Em 2005, Gimotty *et al.*<sup>49</sup> estudaram a influência deste índice no aparecimento de metástases após 10 anos do diagnóstico da doença primária. Foram estudados 396 pacientes com melanoma fino (espessura  $\leq 1$  mm). Os autores determinaram um ponto de corte de 0,3 para esta variável, e as lesões que apresentaram número de mitoses  $> 0,3$  estavam associadas a pior prognóstico. Como critério alternativo, eles também avaliaram o ponto de corte de zero e determinaram que a sensibilidade e especificidade eram semelhantes (76% e 80%, respectivamente). Assim, decidiram pelo último valor. Os pacientes com índice mitótico  $> 0$  apresentaram maiores chances de metástase em 10 anos do que aqueles que não apresentavam mitoses no exame histopatológico (HR = 6,7, IC 95%: 3,0–14,8,  $p = 0,001$ ). Recentemente, Svobodová *et al.*<sup>140</sup> também confirmaram a associação entre a presença de mitose no exame histopatológico do melanoma e a redução no tempo livre de doença (RR = 1,911, IC 95%: 0,821–4,444,  $p = 0,135$ ). Karjalainen *et al.*<sup>147</sup> obtiveram resultados semelhantes.

A associação entre mitoses e acometimento metastático do linfonodo sentinela também foi estudada.<sup>69,136</sup> Em 1998, Mraz-Gernhard *et al.*<sup>101</sup> estudaram 215 pacientes com melanoma estádios I e II e espessura de Breslow  $> 1$  mm, e o índice mitótico elevado ( $> 5$  mitoses/ $\text{mm}^2$ ) estava estatisticamente associado ao risco de micrometástase linfonodal ( $p = 0,03$ ). Em 2007, Paek *et al.*<sup>100</sup> avaliaram 910 pacientes com melanoma  $> 1$  mm e submetidos a pesquisa de linfonodo sentinela. O índice mitótico foi dividido em baixo ( $< 1/\text{mm}^2$ ), moderado ( $1 - 5/\text{mm}^2$ ) e elevado ( $> 5/\text{mm}^2$ ). A análise univariada apontou maior risco de acometimento linfonodal nos pacientes com índice moderado (OR = 1,97, IC 95%: 1,42–2,82,  $p = 0,0001$ ) e elevado (OR = 3,20, IC 95%: 2,11–4,85,  $p < 0,0001$ ). A variável manteve-se como independente na análise multivariada (OR = 1,12, IC 95%: 1,07–1,17,  $p < 0,0001$ ). Os autores também observaram que a sua importância era maior em pacientes jovens: o índice mitótico de oito quase dobrava o risco de positividade do linfonodo, comparando-se ao índice de zero, em pacientes com até 35 anos de idade e melanoma localizado no tronco ou extremidades inferiores e sem invasão angiolinfática. No entanto, o risco não mudava para pacientes com mais de 80 anos de idade e características semelhantes.

Murali *et al.*<sup>148</sup> obtiveram resultados discordantes. Os autores publicaram, em 2012, um estudo que incluiu 432 pacientes com diagnóstico de melanoma fino ( $\leq 1$  mm) e que foram submetidos a pesquisa de linfonodo sentinela. Foi avaliada a influência do número de mitoses no risco de metástase linfonodal e no óbito por melanoma. Esse foi associado a um baixo, porém não estatisticamente significativo, risco de acometimento nodal (7,7% *versus* 5,5%,  $p = 0,42$ ). No entanto, a presença de mitoses estava correlacionada ao aumento do risco de óbito pela doença (HR = 1,2, IC 95%: 1,09–1,35,  $p < 0,001$ ).

Após diversas evidências da atuação do índice mitótico no prognóstico dos pacientes com melanoma, a última versão do AJCC<sup>1</sup> incluiu esta variável na classificação dos pacientes T1 (tumor com espessura  $\leq 1$  mm). Aqueles que possuem uma ou mais mitoses por  $\text{mm}^2$  são classificados como T1b e categorizados como estágio IB.

Quadro 10. Estudos que avaliam a influência da presença de mitoses no risco de metástase ou óbito pelo melanoma cutâneo primário

Autor(es) do estudo	País	Ano de publicação	Número total de pacientes	Categoria <sup>†</sup> e/ou espessura <sup>††</sup> do melanoma cutâneo primário	Associação da mitose à metástase ou óbito
Day <i>et al.</i>	Estados Unidos	1982	177	1,51 – 3,99 mm	presente
Mraz-Gernhard <i>et al.</i>	Estados Unidos	1998	215	I e II	presente <sup>a</sup>
Retsas <i>et al.</i>	Reino Unido	2002	1.284	I, II, III e IV	presente
McKinnon <i>et al.</i>	Austrália	2003	18.088	$\leq 1$ mm (I)	presente
Gimotty <i>et al.</i>	Estados Unidos	2005	396	$\leq 1$ mm (I)	presente
Karakousis <i>et al.</i>	Estados Unidos	2006	882	$\leq 1$ mm (I)	presente <sup>a</sup>
Kruper <i>et al.</i>	Estados Unidos	2006	682	I e II	presente <sup>a</sup>
Paek <i>et al.</i>	Estados Unidos	2007	910	$\geq 1$ mm (II)	presente <sup>a</sup>
Balch <i>et al.</i>	Estados Unidos	2009	30.943	I, II e III	presente
Svobodová <i>et al.</i>	Austrália	2011	348	I e II	presente
Murali <i>et al.</i>	Austrália	2012	432	$\leq 1$ mm (I)	presente <sup>b</sup>

<sup>†</sup>Categoria do melanoma: de acordo com a classificação da AJCC 2009

<sup>††</sup>Espessura de acordo com a espessura de Breslow

<sup>a</sup>Estudo avaliando fator de risco para metástase linfonodal

<sup>b</sup>Risco de óbito; sem alteração no risco de metástase linfonodal

## 2.9.10. OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS

Para aprimorar a avaliação do prognóstico de pacientes com melanoma, outros fatores histopatológicos, imunológicos, moleculares e genéticos são constantemente estudados. A detecção precoce dos pacientes de alto risco permitiria abordagem propedêutica e terapêutica

mais agressivas e maiores taxas de sobrevida. Além disto, o estudo de novas moléculas envolvidas na progressão da doença permitiria a detecção de novos alvos para medicamentos e a elaboração de imunoterapia mais avançada.

Dentre os parâmetros histopatológicos, destacam-se o infiltrado linfocitário peritumoral, a regressão, a satelitose microscópica e a invasão vascular.

O infiltrado linfocitário peritumoral é considerado manifestação de resposta imune ao tumor, mas as implicações imunológicas de sua presença não estão esclarecidas e seu significado prognóstico ainda é controverso.<sup>116</sup> Alguns autores relataram melhor prognóstico em melanomas com infiltrado peritumoral de linfócitos na fase vertical de crescimento,<sup>48,132,149</sup> porém outros não encontraram tal associação.<sup>111,115,150</sup> Taylor *et al.*<sup>116</sup> demonstraram maior risco de metástase linfonodal em melanomas sem infiltrado linfocitário peritumoral ( $p = 0,0003$ ), porém este parâmetro não alterou a sobrevida. Notou-se, também, que este infiltrado celular encontrava-se mais presente em melanomas finos, fato observado em outros estudos.<sup>149,150</sup>

Outra característica histopatológica associada ao prognóstico do melanoma é a regressão, definida como a presença de epiderme e derme livres de tumor e substituídas por fibrose, frequentemente associada a inflamação e dilatação vascular.<sup>115</sup> Sua presença já foi associada a bom prognóstico do melanoma,<sup>111</sup> a evolução desfavorável<sup>48</sup> e também a variável não associada ao curso da doença.<sup>151</sup> Tamanha discordância deve-se ao fato de não haver consenso em sua definição e quantificação.

A satelitose microscópica é definida como a presença de ninhos de células tumorais maiores do que 0,05 mm de diâmetro, não contíguos e nitidamente separados da massa tumoral por colágeno reticular normal ou tecido subcutâneo.<sup>152</sup> Em 1981, Day *et al.*<sup>153</sup> descreveram, pela primeira vez, que sua presença estava relacionada a menor sobrevida. Posteriormente, outros autores relataram a associação entre presença da satelitose e redução do tempo livre de doença e/ou sobrevida específica.<sup>115,152,154</sup> Atualmente, este parâmetro é utilizado no estadiamento da AJCC para a classificação dos linfonodos acometidos.<sup>1</sup>

A invasão vascular é caracterizada pela existência de agregados tumorais no lúmen dos vasos dérmicos.<sup>150</sup> Acredita-se que a sua presença signifique que o tumor é invasivo e mais propenso a metástases hematogênicas, as quais são associadas a reduzida sobrevida.<sup>115,150,155</sup> No entanto, seu significado prognóstico não é consenso na literatura e outros autores não encontraram relação estatisticamente significativa entre este parâmetro e a evolução do melanoma.<sup>111,156</sup>

Outros parâmetros histopatológicos, moleculares e imunológicos tem recebido destaque na literatura nos últimos anos.

Recentemente, Ladányi *et al.*<sup>157</sup> mostraram correlação positiva entre menor infiltrado de linfócitos B CD20<sup>+</sup> no exame histopatológico e progressão tumoral do melanoma, o que indicaria um possível papel dessas células na resposta imune antitumoral.

Sugeriu-se que a hiperplasia epitelial paratumoral esteja associada a um curso mais indolente em pacientes com melanoma espesso. No trabalho de Drunkenmölle *et al.*,<sup>158</sup> os pacientes sem esta característica anatomopatológica apresentaram um risco 52,3 vezes maior de metástases do que aqueles que apresentavam melanoma com hiperplasia epitelial peritumoral.

A proteína Ki67 é marcador de proliferação celular e sua expressão elevada ( $\geq 20\%$ ) também foi relacionada ao maior risco de metástase em 10 anos (HR = 3,4, IC 95%: 1,6–7,0, p = 0,001).<sup>49</sup> A expressão do receptor CXCR4, responsável por fenômenos como quimiotaxia, invasão, angiogênese e proliferação, também foi associada à redução do tempo livre de doença.<sup>145</sup>

Oba *et al.*<sup>159</sup> estudaram o papel do CD10 na evolução do melanoma. O CD10 é uma metaloproteinase da superfície celular, responsável pela degradação e inativação de diferentes peptídeos ativos. Foi verificado que os melanomas mais espessos apresentavam expressão elevada desta proteinase, comparando-se aos melanomas finos (71% e 33%, respectivamente, p = 0,0004), e que a sobrevida em cinco anos era reduzida nos pacientes com maiores taxas do CD10 (HR = 6,89, IC 95%: 1,38–34,46, p = 0,019). As metaloproteinases também foram tema de estudo de Väisänen *et al.*<sup>160</sup> Os autores concluíram que os homens com melanomas

que possuíam elevada expressão da metaloproteinase 2 apresentavam menor sobrevida específica em 10 anos ( $p = 0,003$ ).

Jonsson *et al.*<sup>161</sup> avaliaram o papel do RBM3, uma proteína ligante do DNA e RNA, na prognose do melanoma. Assim como ocorreu com o câncer de mama e de ovário, a maior expressão nuclear desta proteína estava significativamente associada a parâmetros clinicopatológicos favoráveis e a prolongamento da sobrevida específica (RR = 0,33, IC 95%: 0,18–0,61).

Gallego *et al.*<sup>162</sup> estudaram o papel do fator de crescimento endotelial vascular C (*vascular endothelial growth factor C*, VEGF-C), sabidamente envolvido na linfangiogênese, no acometimento metastático dos linfonodos. Verificou-se que a expressão do VEGF-C nos fibroblastos estava associado à presença de metástase no linfonodo sentinela assim como ao nível de Clark. Por sua vez, Massi *et al.*<sup>163</sup> demonstraram a importância da proteína S100A13 na angiogênese e na progressão do melanoma da fase radial para a fase vertical.

Em 2007, Velazquez *et al.*<sup>164</sup> determinaram que a expressão do antígeno cancerígeno NY-ESO-1 estava associada a melanomas mais espessos e a maior frequência de doença metastática. Posteriormente, Svobodová *et al.*<sup>140</sup> demonstraram que tempo livre de sobrevida também está associado a expressão dos antígenos cancerígenos MAGE-A1, MAGE-A4 e NY-ESO-1 (RR = 1,715, IC 95%: 1,140–2,580,  $p = 0,010$ ).

## **2.10. DIAGNÓSTICO E PROPEDEÚTICA**

O diagnóstico do melanoma cutâneo primário baseia-se na apresentação clínica da lesão e é confirmado pelo exame histopatológico. Os achados dermatoscópicos também são valiosos e constituem grande auxílio no diagnóstico.<sup>10</sup>

Os métodos de imagem desenvolvidos nos últimos anos, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética por imagem e a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons, são de alta resolução e apresentam elevada sensibilidade para o diagnóstico da doença metastática. A tomografia computadorizada detecta pequenos nódulos pulmonares (2 a 3 mm) e a ressonância magnética detecta doença inicial em abdome e tecidos

moles. Além de auxiliar no diagnóstico, estes métodos são utilizados para guiar o tratamento cirúrgico dos doentes.<sup>165,166</sup>

Em 1992, Morton *et al.*<sup>167</sup> descreveram a pesquisa de linfonodo sentinela para a detecção de micrometástases linfonodais, que se tornou procedimento de rotina em pacientes com melanomas com espessura entre 1 e 4 mm e indicado para o estadiamento pelo AJCC.<sup>1</sup> Para os pacientes classificados como T1b, a realização deste exame deve ser individualizada.<sup>1</sup> Sabe-se que a metástase linfonodal é o principal fator prognóstico nestes pacientes e, se o exame é positivo, o prognóstico é drasticamente reduzido.<sup>72,144,168</sup> No entanto, ainda não há evidências de que a detecção destas micrometástases e a subsequente linfadenectomia prolonguem a sobrevida dos doentes.<sup>166,169</sup>

Outros métodos diagnósticos foram desenvolvidos para se detectar precocemente a doença primária ou a metástase do melanoma. Dentre eles, destaca-se a DHL, que é um dos principais fatores prognósticos independentes no melanoma metastático. Ela surge devido ao ambiente hipóxico do melanoma, quando o crescimento do tumor supera o seu suprimento vascular, e cataliza a conversão do piruvato em lactato.<sup>1,5</sup> Títulos elevados desta enzima correlacionam-se com redução da sobrevida em pacientes com melanoma avançado, independente do local ou número de metástases. A sobrevida em um ano em pacientes estágio IV é de 65% se DHL normal e cai para 32% para aqueles com dosagens elevadas.<sup>120</sup>

A proteína S100 é ferramenta utilizada no estadiamento do melanoma. Trata-se de um grupo de proteínas com diversas funções intra e extracelulares, dentre as quais a quimioatração de leucócitos, ativação de macrófagos e modificação da proliferação celular, estando presente em processos inflamatórios e carcinogênicos. Muitas delas regulam p53 e apoptose, algumas atuam como promotores tumorais e outras como supressores tumorais. A S100B é amplamente distribuída nos tecidos humanos e em diferentes malignidades, incluindo o melanoma, e é rotineiramente dosada como marcador imunohistoquímico deste tumor, estando presente em mais de 90% dos casos. É secretada pelas células do melanoma e interage diretamente com o p53, reduzindo sua função e promovendo a tumorigênese na afecção.<sup>5,170</sup>

Também rotineiramente dosado pela imunohistoquímica é o antígeno HMB-45, que se expressa no componente juncional de nevos melanocíticos, melanomas primários e

metastáticos e melanócitos fetais. É mais específico para células melanocíticas do que a proteína S100, porém sua sensibilidade é inferior a esta.<sup>29,171</sup>

Outros marcadores em investigação incluem o fator de crescimento endotelial vascular, a tirosinase, o 5-S-cisteinildopa, a DOPA-1/tirosinase-1 e moléculas envolvidas na adesão e motilidade celular, como molécula da adesão intracelular e vascular solúveis, metaloproteinases 1 e 9, o inibidor de metaloproteinases 1 e 2, interleucinas 6 e 10, moléculas HLA solúveis e albumina sérica.<sup>5</sup>

O acompanhamento de pacientes com melanoma deve ser rigoroso e seguir protocolos bem definidos. Em geral, não há grande variação entre os protocolos dos diferentes centros de dermatologia e oncologia para o seguimento destes doentes. Garbe *et al.*<sup>172</sup> recomendam o acompanhamento de acordo com o estadiamento do tumor (quadro 11).

Quadro 11. Recomendações para acompanhamento dos pacientes com melanoma de acordo com o estadiamento

Acompanhamento	Tempo (meses)			
	I (< 1 mm) <sup>a</sup>	I ou II (≥ 1 mm) <sup>b</sup>	III <sup>c</sup>	IV <sup>d</sup>
Exame físico (1 – 5 anos)	6	3	3	individual
Exame físico (6 – 10 anos)	12	6	6	individual
US de linfonodo (1 – 10 anos) <sup>‡</sup>	não	6	3-6	individual
Exames de imagem (1 – 10 anos) <sup>†</sup>	não	não	não	individual
Exames bioquímicos (1 – 10 anos) <sup>††</sup>	não	6	3-6	individual

<sup>a, b, c, d</sup>Estadiamento: I e II são melanomas primários, estágio III corresponde a doença em trânsito ou regional linfonodal e estágio IV corresponde a metástases a distância

<sup>‡</sup>Ultrassonografia (US) de linfonodo

<sup>†</sup>Ultrassonografia (US) abdominal e radiografia de tórax ou tomografia computadorizada

<sup>††</sup>Desidrogenase láctica (DHL), fosfatase alcalina e proteína S-100.

Fonte: modificado de Garbe *et al.*(2003)<sup>172</sup>



### 3. OBJETIVO

Avaliar a influência dos seguintes fatores clínicos, epidemiológicos e histopatológicos no desenvolvimento de metástases nos pacientes com melanoma cutâneo primário: gênero, idade, história familiar de melanoma, localização do sítio primário, tipo clinicopatológico, espessura de Breslow, ulceração histológica e índice mitótico.

## 4. MÉTODOS

### 4.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, de coorte histórico.

### 4.2. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário invasivo atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD, Belo Horizonte, entre janeiro de 1995 e janeiro de 2012.

Os pacientes selecionados para a análise estatística preencheram os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de melanoma cutâneo primário invasivo confirmado pelo exame histopatológico, idade igual ou maior que 18 anos e tempo mínimo de seguimento de um mês.

O diagnóstico histopatológico do melanoma foi determinado pela visualização de alterações da citologia e da arquitetura da epiderme e da derme. Os aspectos arquiteturais incluem o grande diâmetro das lesões, a má circunscrição do tumor e a assimetria. Além disso, a epiderme irregularmente espessada e adelgada, com distorção do padrão das criptas epidérmicas, e a presença de melanócitos grandes e uniformemente arredondados próximos à junção dermoepidérmica e distribuídos em padrão pagetóide pela epiderme favorecem o diagnóstico da doença. Outras alterações sugestivas são a presença de células isoladas ou agrupadas em ninhos de diferentes tamanhos e formas, presença de melanófagos dérmicos e infiltrado linfocítico dérmico tipicamente denso e em forma de faixa. Citologicamente, as células são numerosas, uniformes e contêm núcleos hipercromáticos atípicos e figuras de mitoses, além de citoplasma abundante, contendo quantidades variáveis de melanina.<sup>173</sup>

Melanoma cutâneo primário invasivo foi definido como o tumor cujas células neoplásicas localizavam-se em regiões além da camada basal da epiderme, determinando que o tumor não era *in situ* (T0).

Os seguintes dados clínicos, epidemiológicos e histopatológicos foram coletados: data de nascimento, data da primeira consulta, data do diagnóstico do melanoma cutâneo primário, data da última consulta, gênero, cor da pele, idade ao diagnóstico, história familiar de melanoma (se positiva, qual o parente acometido), localização do melanoma primário e informações acerca do estudo histopatológico: tipo clinicopatológico, nível de Clark, espessura de Breslow, presença de ulceração e índice mitótico. Para os pacientes submetidos a pesquisa de linfonodo sentinela, foram coletados os resultados do exame. Para pacientes com diagnóstico de metástase locorregional ou à distância, foram obtidas informações acerca do local da metástase, número de linfonodos acometidos e evolução do paciente (apêndice A).

O diagnóstico de melanoma cutâneo foi realizado por meio de exame anatomopatológico. No Serviço de Dermatologia do HC-UFMG, apenas um dermatopatologista experiente foi responsável pela análise dos casos. No serviço de cirurgia oncológica ONCAD, o diagnóstico foi obtido pela avaliação de diferentes patologistas em laboratórios privados, sendo que na maioria dos casos foi solicitada uma segunda opinião de patologista com vasta experiência em lesão melanocítica.

No Serviço de Dermatologia do HC-UFMG, os pacientes com diagnóstico de melanoma são acompanhados de acordo com protocolos estabelecidos na literatura. A avaliação clínica é trimestral no primeiro ano após o diagnóstico, a cada 4 a 6 meses no segundo ano da doença e anual posteriormente. O intervalo de seguimento pode ser reduzido de acordo com a presença de características de risco para a disseminação do tumor. O acompanhamento inclui o exame físico e a realização de radiografia de tórax e dosagem da DHL sérica, com o objetivo de se detectar as recidivas e as metástases locorregionais ou à distância. Nos casos de risco de disseminação, outros exames de imagem são solicitados de acordo com o local acometido. Os pacientes classificados como estágio IB ou II são encaminhados para realização de pesquisa de linfonodo sentinela pelo serviço público.

No serviço de cirurgia oncológica ONCAD, os pacientes são acompanhados de forma similar à descrita acima, exceto pela solicitação de ultrassonografia dos linfonodos da primeira cadeia de drenagem linfática do tumor para todos os doentes. Nos casos de maior risco de metástase, exames de imagem de alta definição, como tomografia computadorizada com emissão de pósitrons, ressonância magnética e cintilografia óssea eram solicitados. Todos os pacientes

com indicação de pesquisa de linfonodo sentinela eram submetidos ao exame e o diagnóstico incluía a avaliação histopatológica e imunoistoquímica.

O tempo de seguimento dos pacientes foi definido como o intervalo entre a data do diagnóstico do melanoma cutâneo primário (tempo zero) e a data da última consulta ou a data do diagnóstico da metástase do melanoma, nos casos em que houve disseminação da doença (data do desfecho).

#### **4.3. ANÁLISE DOS DADOS**

O tempo livre de doença foi calculado considerando-se o período entre o diagnóstico do melanoma cutâneo primário e o diagnóstico da metástase ou a data da última consulta.

A análise de sobrevivência (ou *análise de tempo até o evento*) foi realizada por meio da análise univariada pelo método de Kaplan-Meier<sup>174</sup> e da análise multivariada pelo modelo de Cox, para se obter os fatores de risco para a ocorrência de metástase. As variáveis com  $p < 0,25$  na análise univariada foram submetidas à análise pelo modelo de Cox.<sup>175</sup>

O teste t de Student foi utilizado para a comparação de médias para idade e tempo de seguimento.

O Teste de Adequação de Schoenfeld foi aplicado às análises para avaliar a adequação do modelo. Considerou-se  $p > 0,05$  como modelo adequado.

O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software R*.<sup>176</sup>

#### **4.4. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA**

O levantamento bibliográfico compreendeu o período de 1975 a 2012 e foi realizado por meio das bases de dados MEDLINE (via PubMed) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do

Caribe em Ciências da Saúde). Trabalhos anteriores a 1990, bem como artigos não-indexados, foram obtidos por busca direta.

As citações no texto foram indicadas por números, e as referências bibliográficas foram organizadas por ordem de citação, de acordo com as regras estabelecidas pelo sistema Vancouver.

#### **4.5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto foi aprovado pela Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG em 30 de março de 2011 (anexo A) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer nº CAAE – 0258.0.203.000-11) em 19 de julho de 2011 (anexo B).

Os pacientes que ainda estavam em acompanhamento nos serviços, no período de coleta dos dados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice B), após a resolução de eventuais dúvidas por um dos pesquisadores.

Os dados obtidos foram utilizados somente para os fins da pesquisa, e a identidade dos pacientes foi preservada. O trabalho não trouxe risco aos indivíduos participantes. O atendimento dos pacientes foi feito dentro da rotina das consultas, e nenhum procedimento foi adotado exclusivamente para atender aos objetivos do estudo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Entre janeiro de 1995 e janeiro de 2012, 212 pacientes com suspeita de melanoma foram admitidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e 568 pacientes no serviço de cirurgia oncológica ONCAD. Do total de 780 pacientes, 514 foram submetidos à análise estatística final. Foram excluídos 266 indivíduos: 137 com melanoma *in situ*, 12 menores de 18 anos, 19 por apresentarem melanoma primário não cutâneo, seis com diagnóstico de genodermatoses, 19 com tumor de sítio primário desconhecido, 26 com seguimento inferior a um mês, 12 com tempo de acompanhamento indeterminado, quatro com melanoma associado a NMCG, 20 com melanomas múltiplos e 11 pacientes com seguimento em ambos serviços (tabela 1; apêndices C e D).

Tabela 1. Pacientes incluídos e excluídos da análise estatística final (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

Variável	Serviço de Dermatologia do HC-UFMG	Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD
<b>Total de pacientes admitidos</b>	<b>212</b>	<b>568</b>
<b>Critérios de exclusão</b>		
Melanoma cutâneo <i>in situ</i>	60	77
Idade < 18 anos	01	11
Melanoma primário não cutâneo	00	19
Genodermatoses	03	03
Sítio primário desconhecido	04	15
Tempo de seguimento insuficiente	01	25
Tempo de seguimento desconhecido	06	06
Melanoma associado a NMCG	03	01
Melanomas múltiplos	19	01
Pacientes em comum	01	10
<b>Total de pacientes excluídos</b>	<b>98</b>	<b>168</b>
<b>Total de pacientes incluídos</b>	<b>114</b>	<b>400</b>

HC-UFMG: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; ONCAD: Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo; NMCG: nevo melanocítico congênito gigante

Do total de 514 pacientes incluídos no estudo, 135 (26,3%) apresentaram diagnóstico de metástase ao longo do seguimento: 14 (2,7%) acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e 121 (23,6%) acompanhados na ONCAD. Foram diagnosticadas 292 metástases em diferentes sítios dos 135 pacientes, e em sete destes a localização não foi determinada. As metástases regionais corresponderam a 36,3% dos casos, as locais corresponderam a 19,5% do total, e as metástases à distância responderam por 44,2% dos casos (apêndice E).

De acordo com as características clínicas e epidemiológicas, a maioria era do gênero feminino (57,4%), branca (67,9%), com idade acima de 40 anos (74,1%) e não possuía história familiar de melanoma (69,3%). Quanto à localização, a maioria dos tumores apresentou localização axial (53,5%). Quanto às características histológicas, houve predominância do tipo clinicopatológico extensivo superficial (39,3%) e de tumores finos ( $\leq 1$  mm de espessura) (45,9%). A distribuição dos tumores entre os diferentes níveis de Clark foi semelhante (28,6% a 29%). Do total de 514 pacientes, 271 (52,7%) apresentavam informações sobre ulceração no exame histopatológico, com predomínio dos melanomas não ulcerados (39,1%). Dentre os 292 (56,8%) que apresentavam informações sobre a presença de mitoses, a maioria (39,9%) apresentava pelo menos uma mitose/mm<sup>2</sup> (tabela 2).

Houve perda de dados a respeito das seguintes variáveis: cor da pele (22%), idade (2%), história familiar de melanoma (19,2%), localização do sítio primário (1,8%), tipo clinicopatológico (27,6%), nível de Clark (13,4%), espessura de Breslow (15,2%), ulceração (47,3%) e índice mitótico (43,2%) (tabela 2).

Dos 514 pacientes, 447 (87%) foram diagnosticados com a doença nos últimos 10 anos (figura 1).

Tabela 2. Características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas dos pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

<b>Variável</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
<b>Gênero</b>		
Masculino	219	42,6
Feminino	295	57,4
<b>Cor da pele</b>		
Branco	349	67,9
Pardos	48	9,3
Negros	4	0,8
Amarela*	0	0
Sem informação*	113	22,0
<b>Idade</b>		
18-40 anos	123	23,9
40-60 anos	195	37,9
> 60 anos	186	36,2
Sem informação*	10	2,0
<b>História familiar de melanoma*</b>		
Sim	59	11,5
Não	356	69,3
Sem informação*	99	19,2
<b>Localização</b>		
Cabeça e pescoço	88	17,1
Tronco	187	36,4
Membros superiores	65	12,6
Membros inferiores	80	15,6
Acral	85	16,5
Sem informação*	9	1,8
<b>Tipo clinicopatológico</b>		
Extensivo Superficial	202	39,3
Lentigo Maligno Melanoma	38	7,4
Nodular	74	14,4
Lentiginoso Acral	44	8,6
Outro	14	2,7
Sem informação*	142	27,6
<b>Nível de Clark</b>		
I e II	147	28,6
III	149	29,0
IV e V	149	29,0
Sem informação*	69	13,4
<b>Espessura de Breslow</b>		
≤ 1 mm	236	45,9
1,01 a 2 mm	86	16,7
2,01 a 4 mm	70	13,6
> 4 mm	44	8,6
Sem informação*	78	15,2
<b>Ulceração</b>		
Sim	70	13,6
Não	201	39,1



Sem informação*	243	47,3
<b>Índice mitótico</b>		
0	87	16,9
1 a 4	137	26,7
5 a 10	45	8,7
≥ 11	23	4,5
Sem informação*	222	43,2

HC-UFMG: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; ONCAD: Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo

\*Excluídos da análise estatística

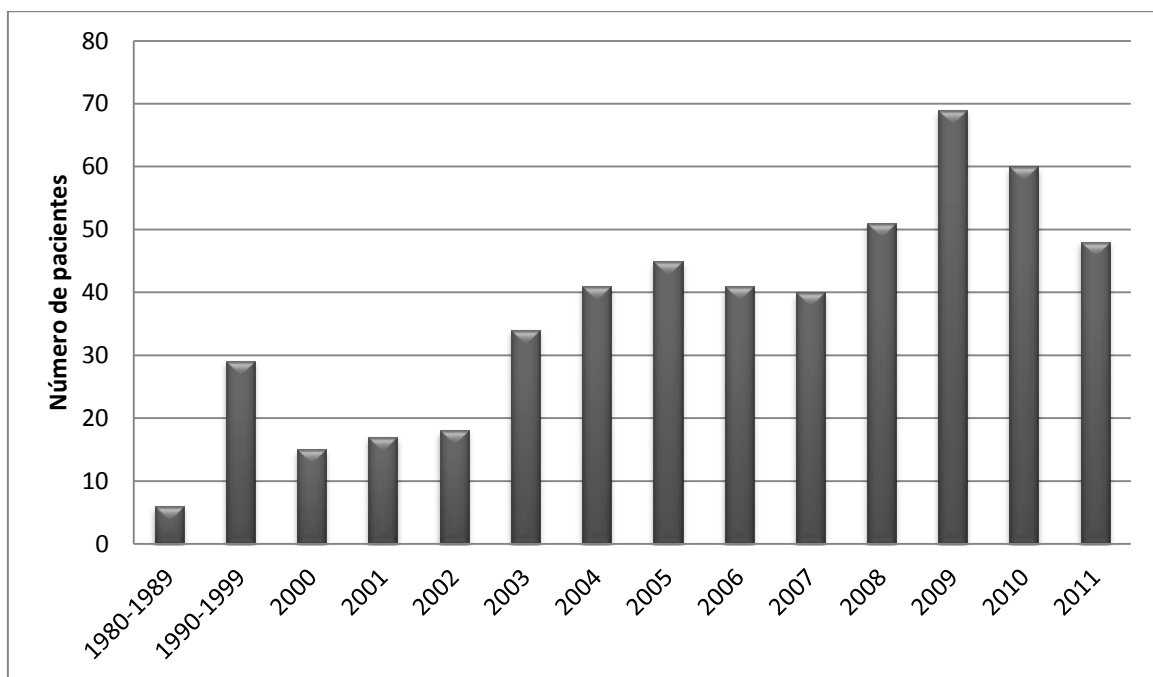


Figura 1. Número de pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo por período de tempo, acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

Dentre os pacientes com metástase por melanoma, a média de idade foi de 53 anos ( $\pm 17$  anos) e a mediana foi de 51 anos. Para aqueles sem metástases, a média de idade foi de 54 anos ( $\pm 17$  anos) e a mediana foi de 53 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O tempo de seguimento foi inferior para os pacientes com metástases por melanoma ( $p = 0,03$ ) (tabela 3).

Tabela 3. Média e mediana da idade e do tempo de seguimento dos pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFGM e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

<b>Variável</b>	<b>Metástase</b>	<b>n</b>	<b>Média ± dp</b>	<b>Mediana</b>	<b>Valor p</b>
Idade (anos) *	Sim	130	53 ± 17	51	0,70**
	Não	374	54 ± 17	53	
Tempo de seguimento (meses)	Sim	135	31 ± 52	12	0,03**
	Não	379	41 ± 41	30	

\* Excluídos pacientes sem informação

\*\* Teste t de Student, comparação de médias

## 5.2. RISCO DE METÁSTASE POR MELANOMA

De acordo com a análise univariada pelo método de Kaplan-Meier dos 514 pacientes presentes no estudo, as seguintes variáveis foram consideradas de risco para a ocorrência de metástases: gênero masculino ( $p = 0,0007$ ), tipos clinicopatológicos nodular e lentiginoso acral ( $p < 0,0001$ ), espessura de Breslow  $> 1$  mm ( $p < 0,0001$ ), ulceração ( $p < 0,0001$ ) (figuras 2 a 5), idade  $> 60$  anos ( $p = 0,0566$ ), localização acral do tumor primário ( $p = 0,0054$ ) e índice mitótico ( $p < 0,0001$ ). A história familiar não foi variável significativa ( $p = 0,985$ ).

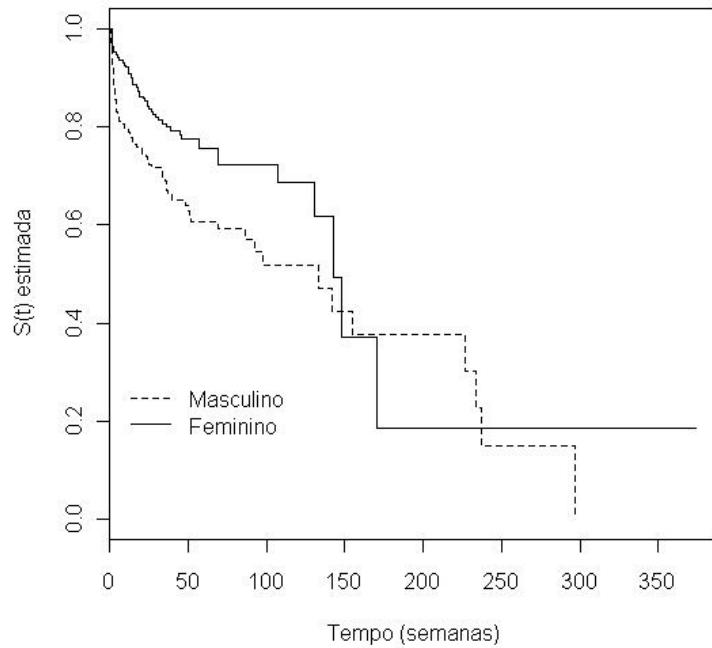


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier ilustrando o tempo de ocorrência para metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário de acordo com o gênero. Pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFGM e ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

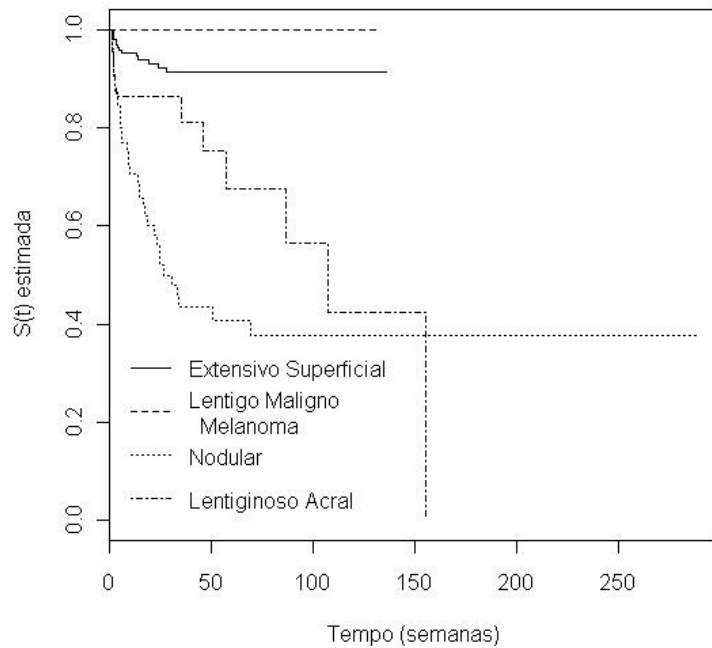


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier ilustrando o tempo de ocorrência para metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário de acordo com o tipo clinicopatológico. Pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFGM e ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

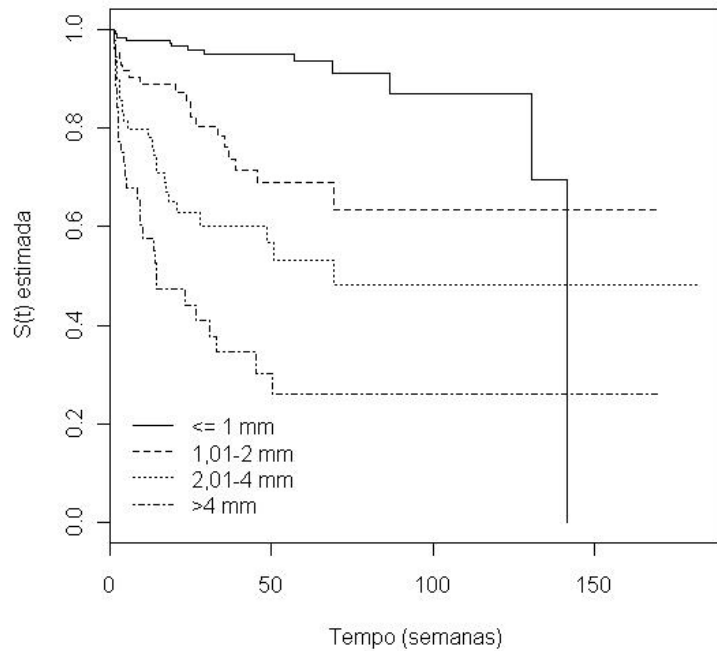


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier ilustrando o tempo de ocorrência para metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário de acordo com a espessura de Breslow. Pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

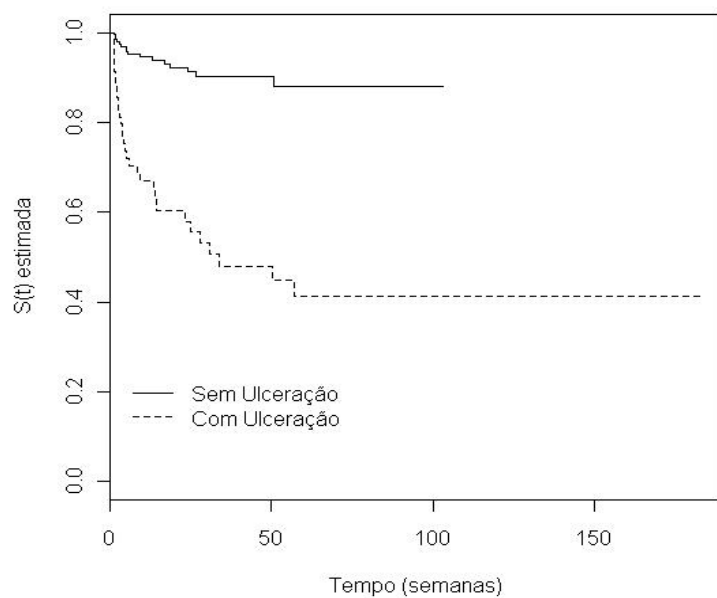


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier ilustrando o tempo de ocorrência para metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário de acordo com a presença de ulceração. Pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

A análise multivariada foi calculada pelo método de Cox. Não foi possível incluir o índice mitótico, pois não houve ocorrência de metástase em pacientes sem mitoses ao exame anatomopatológico. O mesmo ocorreu com o tipo clinicopatológico lentigo maligno melanoma. Por este motivo, optou-se por agrupá-lo com o tipo clinicopatológico extensivo superficial, que havia apresentado menor risco de metástase por melanoma em comparação com o tipo nodular e o tipo lentiginoso acral. A variável história familiar do tumor não foi incluída, pois não alcançou significância estatística à análise univariada.

Desta forma, foram incluídas as seguintes variáveis: gênero, idade, localização do tumor primário, tipo clinicopatológico, espessura de Breslow e ulceração. Foram analisados, portanto, 244 pacientes que apresentavam informações completas a respeito de todas as seis variáveis acima.

O gênero masculino ( $p = 0,0222$ ), o tipo clinicopatológico nodular ( $p = 0,0196$ ), a espessura de Breslow  $> 4$  mm ( $p = 0,0011$ ) e a ulceração ( $p = 0,0391$ ) foram considerados fatores de risco para a ocorrência de metástase pelo melanoma cutâneo primário. A espessura do tumor entre 1 e 4 mm foi próxima da significância estatística ( $p = 0,0628$ ). O tipo clinicopatológico acral não alcançou significância estatística ( $p = 0,4857$ ) (tabela 4). O teste de adequação do modelo mostrou  $p = 0,611$ .

Tabela 4. Análise multivariada pelo método de Cox dos fatores de risco para a metástase no melanoma cutâneo primário de 244 pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFGM e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

<b>Variável</b>	<b>Hazard Ratio*</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Gênero</b>			
masculino	Referência**		
feminino	0,46	0,24-0,90	0,0222
<b>Tipo clinicopatológico</b>			
extensivo superficial e lentigo maligno melanoma	Referência		
nodular	2,89	1,19-7,03	0,0196
lentiginoso acral	1,50	0,48-4,72	0,4857
<b>Espessura de Breslow</b>			
≤ 1 mm	Referência		
1,01 a 4 mm	3,00	0,94-9,57	0,0628
> 4 mm	7,85	2,27-27,16	0,0011
<b>Ulceração</b>			
não	Referência		
sim	2,14	1,04-4,40	0,0391

HC-UFGM: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; ONCAD: Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo; IC: intervalo de confiança; \*Risco de metástase calculado pelo método de Cox. \*\*exp(-coef): 2,1509.

Semelhantes análises foram realizadas com os 215 pacientes que apresentavam informações completas acerca das sete variáveis significativas à análise univariada prévia: gênero, idade, localização, tipo clinicopatológico, espessura de Breslow, ulceração e também o índice mitótico. Novamente, a variável história familiar de melanoma foi excluída, pois não foi estatisticamente significativa na análise univariada. O número de pacientes reduziu-se de 244 para 215 devido à inclusão de pacientes com informações acerca do índice mitótico.

O modelo final da análise multivariada pelo método de Cox foi compatível com os resultados apresentados previamente. Gênero masculino ( $p = 0,0526$ ), tipo clinicopatológico nodular ( $p = 0,0333$ ), espessura de Breslow  $> 4$  mm ( $p = 0,0008$ ) e ulceração ( $p = 0,0426$ ) foram considerados fatores de risco para a disseminação do melanoma cutâneo primário. No entanto, aqueles pacientes com espessura de Breslow entre 1 e 4 mm também apresentaram risco aumentado ( $p = 0,0113$ ), distintamente da análise anterior, que mostrou-se no limiar da significância estatística ( $p = 0,0628$ ) (tabela 5). O teste de adequação do modelo mostrou  $p = 0,5519$ .

Tabela 5. Análise multivariada pelo método de Cox dos fatores de risco para a metástase no melanoma cutâneo primário de 215 pacientes acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

<b>Variável</b>	<b>Hazard Ratio*</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Gênero</b>			
masculino	Referência		
feminino	0,49	0,24-1,01	0,0526
<b>Tipo clinicopatológico</b>			
extensivo superficial e lentigo maligno melanoma	Referência		
nodular	2,69	1,08-6,70	0,0333
lentiginoso acral	1,22	0,35-4,27	0,7610
<b>Espessura de Breslow</b>			
≤ 1 mm	Referência		
1,01 a 4 mm	7,94	1,60-39,41	0,0113
> 4 mm	17,57	3,28-94,01	0,0008
<b>Ulceração</b>			
não	Referência		
sim	2,21	1,03-4,77	0,0426

HC-UFMG: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; ONCAD: Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo; IC: intervalo de confiança; \*Risco de metástase calculado pelo método de Cox.

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. INTRODUÇÃO

O melanoma é neoplasia cutânea agressiva e caracteriza-se pelo elevado risco de metástase e óbito.<sup>1</sup> Embora represente apenas 4% dos tumores da pele no Brasil, é responsável pela morte de cerca de 50% destes pacientes.<sup>2</sup>

Sua incidência tem crescido de modo alarmante nas últimas décadas em todo o mundo, tendência também seguida pelo Brasil.<sup>2</sup> Paralelamente a esta elevação, a taxa de mortalidade pelo melanoma cresceu até a década de 90, com tendência a estabilização nos últimos 10 anos.<sup>10,11,13</sup> Tal fato pode ser creditado ao aumento dos tumores finos e ao crescimento mais discreto dos tumores espessos.<sup>14</sup> Outro fato preocupante é o acometimento de pacientes jovens, comparando-se a outros tumores sólidos.<sup>11</sup>

Os avanços do tratamento do melanoma nos últimos anos não foram capazes de prorrogar de maneira significativa a sobrevida daqueles acometidos por doença metastática.<sup>177</sup> Os indivíduos que apresentam disseminação da doença para órgãos viscerais apresentam sobrevida de apenas 18% em dois anos. Por esta razão, a identificação prematura dos pacientes que apresentam risco elevado para a ocorrência de metástase é a principal arma estratégica para a redução da mortalidade por este tumor.<sup>1</sup>

Muitos trabalhos tem sido conduzidos a fim de se identificar os fatores responsáveis pela disseminação da doença e morte dos pacientes. Aspectos clínicos como gênero, idade e localização do tumor primário, assim como características histopatológicas, como espessura, tipo clinicopatológico, ulceração e presença de mitoses, estão relacionados à progressão do melanoma.<sup>1</sup> Determinados fatores imunológicos, genéticos e moleculares também foram implicados na redução do tempo livre da doença e no óbito dos pacientes.<sup>5</sup>

Devido à constatação do crescimento contínuo do melanoma cutâneo primário afetando a população brasileira, assim como da elevação anual do número de óbitos pela afecção, foram analisados os dados dos pacientes com diagnóstico de melanoma primário invasivo, admitidos



entre 1995 e 2012 no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD, com o intuito de identificar os fatores prognósticos para o desenvolvimento de metástase por melanoma. Os resultados alcançados objetivam ampliar o conhecimento das características envolvidas na disseminação do melanoma nos pacientes do nosso meio e possibilitam a detecção precoce dos indivíduos de alto risco para metástase e óbito.

## 6.2. CONSIDERAÇÕES SOBRE O ESTUDO

Foram coletados dados acerca de 780 pacientes com diagnóstico de melanoma confirmado por exame anatomopatológico atendidos nos dois centros de referência participantes do estudo entre 1995 e 2012. Trata-se de amostra expressiva de casos incluídos em um único estudo no país.

Foram excluídos da análise estatística final 266 (34,1%) pacientes que não preencheram os critérios de inclusão estabelecidos. Cerca de metade destes (137 indivíduos) apresentavam melanoma cutâneo primário não invasivo, demonstrando que apenas 17,6% dos pacientes do estudo foram diagnosticados em estágio inicial da doença (28,3% dos 212 pacientes admitidos no HC-UFMG e 13,6% dos 568 pacientes na ONCAD). O resultado contradiz outros trabalhos da literatura, que apontam diagnóstico do melanoma *in situ* em 25 a 30% dos doentes.<sup>4,14</sup> Este resultado pode ser explicado pela ocorrência de um viés de seleção, devido à inclusão de grande número de pacientes atendidos no serviço de cirurgia oncológica, que são encaminhados em estágios mais avançados do melanoma para tratamento cirúrgico de doença localmente avançada ou metastática. Analisando-se apenas os pacientes atendidos por dermatologistas no serviço de referência do HC-UFMG, o diagnóstico em estágio inicial está compatível com os resultados da literatura (28,3%).

A admissão dos pacientes do serviço de oncologia cirúrgica no estudo também poderia explicar a elevada parcela de casos diagnosticados com metástases regionais ou à distância. Dos 514 pacientes incluídos na análise final, 135 (26,3%) apresentavam doença metastática. Dados da literatura apontam que 10% dos pacientes com melanoma cutâneo primário invasivo evoluem com metástases.<sup>1,4,14</sup>

Outra observação a ser considerada é a redução do número total de pacientes submetidos à análise multivariada pelo método de Cox. Como o estudo abrangeu um período de 17 anos e apenas recentemente fatores como ulceração e índice mitótico foram incluídos no estadiamento da doença pela AJCC,<sup>1,120</sup> somente 215 pacientes (41,8%) do total de 514, apresentavam dados sobre os sete fatores prognósticos do modelo estatístico final, cujos resultados foram estatisticamente significativos à análise univariada.

Tendo como referência os estudos de coorte sobre tempo livre de doença e sobrevida no melanoma publicados na literatura, optou-se por determinar o tempo mínimo de seguimento de um mês. Tal fato pode limitar a ocorrência do evento e a determinação dos fatores de risco para a metástase. No entanto, acredita-se que o período escolhido não afetou o resultado final, pois 466 pacientes (90,7%) apresentaram o diagnóstico de melanoma até dezembro de 2010 e apresentaram seguimento mínimo de 13 meses até a data da conclusão deste estudo.

Outro limitante deste estudo é a não realização da pesquisa de linfonodo sentinela para todos os pacientes com diagnóstico de melanoma com espessura entre 1 e 4 mm, o que pode ter causado a redução do número de casos diagnosticados de metástase regional. Isto se deve à participação de pacientes do serviço público, ainda carente de recursos para a realização do exame em todos os casos indicados.

O diagnóstico anatomopatológico de melanoma foi realizado por apenas um dermatopatologista experiente no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG. Já o diagnóstico para aqueles pacientes atendidos na ONCAD foi realizado em laboratórios privados, sendo a maioria revisados por um patologista experiente em lesão melanocítica, especialmente aqueles diagnosticados nos últimos 10 anos. Embora o exame anatomopatológico realizado por avaliadores distintos possa afetar a descrição de características histopatológicas do tumor, acredita-se que tal fato não tenha influenciado o resultado final do presente estudo, pois apenas dois patologistas foram responsáveis pelo diagnóstico da maior parte dos casos.

Optou-se por incluir na discussão dos resultados trabalhos referentes à redução da sobrevida livre de doença, que corresponde ao aparecimento da primeira metástase pelo melanoma cutâneo primário, e também os estudos referentes à redução da sobrevida específica (óbito) pelo tumor. Esta escolha baseia-se no fato de que o óbito pelo melanoma acontece

obrigatoriamente pela ocorrência de metástase, e os fatores prognósticos para seu surgimento estão interligados àqueles que levam à morte dos pacientes.

É importante destacar que o presente estudo agrupou os quatro tipos de metástase (satélite, em trânsito, linfonodal e à distância) em um único desfecho. Tal fato pode levar a resultados discordantes de trabalhos previamente publicados, em que as metástases são estudadas separadamente de acordo com o local acometido.

### **6.3. FATORES DE RISCO PARA METÁSTASE**

#### **6.3.1. GÊNERO**

O gênero masculino mostrou-se como fator de risco para ocorrência de metástase de melanoma tanto na análise univariada ( $p = 0,0007$ ), quanto na multivariada ( $p = 0,0222$ ). Comparando-se às mulheres, os homens apresentaram risco 2,15 vezes maior de disseminação do tumor.

Este resultado foi semelhante a outros estudos publicados. Recentemente, Pollack *et al.*<sup>4</sup> publicaram um estudo no qual os homens apresentaram menor sobrevida em um e cinco anos, independente da idade ao diagnóstico do melanoma. Vries *et al.*<sup>178</sup> mostraram que homens apresentam risco de óbito por melanoma 1,87 vezes maior do que as mulheres, mesmo após ajuste de outras características de risco, como idade, localização do tumor primário, tipo clinicopatológico e espessura de Breslow. Também Karakousis *et al.*<sup>16</sup> encontraram resultados semelhantes apresentados em trabalho de 1995: o gênero masculino apresentou pior sobrevida em cinco anos, independente do parâmetro localização do tumor primário. Lindholm *et al.*,<sup>80</sup> em trabalho sueco, mostraram que o gênero masculino apresenta pior prognóstico em cinco anos. É interessante observar que, segundo os autores, a diferença observada entre os gêneros está se reduzindo ao longo dos anos, ao se comparar o trabalho com estudos prévios da população do mesmo país.

Recentemente, Liljana Mervic,<sup>43</sup> que acompanhou 7.338 pacientes em um universidade alemã, mostrou que as mulheres apresentam menores riscos de disseminação do melanoma e maior intervalo de tempo entre o tumor primário e a primeira metástase. Além disso, o estudo

mostrou que o gênero feminino desenvolve metástases de prognóstico mais favorável, como satélites ou em trânsito, comparadas ao gênero masculino.

Outros autores encontraram resultados distintos de acordo com a idade dos pacientes e com a localização da metástase. Segundo Mervic *et al.*,<sup>179</sup> o gênero masculino apresentou melanomas mais espessos e ulcerados, além de redução no tempo livre de doença e na sobrevida em 10 anos apenas para os pacientes com idade menor que 60 anos. Acima desta idade, o tempo livre de doença e a sobrevida foram semelhantes. No estudo de Scoggins *et al.*,<sup>180</sup> o gênero feminino apresentou aumento do tempo livre de doença e redução na ocorrência de óbito, ambos estatisticamente significativos à análise multivariada. Além disso, os homens apresentavam idade mais avançada ao diagnóstico, tumores mais espessos e maior índice de tumores ulcerados e localizados em região axial. No entanto, não houve diferença entre os gêneros para a ocorrência de metástase no linfonodo sentinela.

Contudo, o presente estudo contraria alguns trabalhos da literatura, em que o gênero masculino não mostrou-se de risco para a ocorrência de metástase pelo melanoma e para óbito pela afecção.<sup>60,73</sup> Vossaert *et al.*<sup>58</sup> não encontraram diferença na sobrevida em 10 anos entre os gêneros, nos casos de melanoma localizado. Os autores acreditam que a diferença encontrada em estudos prévios deva-se à diferença da localização do tumor entre homens e mulheres. Também Karakousis *et al.*,<sup>81</sup> em 2007, não apontaram diferença de sobrevida em 10 anos entre os gêneros. Massi *et al.*<sup>59</sup> mostraram redução de sobrevida em homens com melanoma fino à análise univariada, porém esta variável perdeu significância à análise multivariada. Em pacientes com melanomas espessos, o gênero não influenciou a ocorrência de metástases, de acordo com Scoggins *et al.*<sup>74</sup>

O motivo para a melhor evolução do melanoma nas mulheres ainda é desconhecido. Embora os homens apresentem maiores índices de tumores espessos e ulcerados, de localização axial e de idade avançada ao diagnóstico, inúmeros trabalhos apontam o gênero como fator independente para o prognóstico do melanoma.<sup>180</sup>

Uma possível explicação para o fato seria a maior atenção que as mulheres tem ao próprio corpo, e a busca por auxílio médico mais precoce.<sup>180</sup>

A influência hormonal também foi aventada como responsável pela maior sobrevida das mulheres, mas a maioria dos trabalhos sugere que o melanoma não é hormônio dependente.<sup>31,32,181</sup> A gestação, o uso de pílulas contraceptivas e a terapia de reposição hormonal não aumentam o risco da neoplasia, segundo trabalhos publicados até o momento.<sup>33,182</sup>

Outro fator que poderia explicar a melhor evolução nas mulheres seriam diferenças do sistema imunológico entre os diferentes gêneros. Sabe-se que as mulheres são mais propensas a desenvolver doenças autoimunes mediadas por linfócitos, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, sugerindo diversidade imunológica entre os gêneros.<sup>179</sup>

Recentemente, Joosse *et al.*<sup>183</sup> aventaram a hipótese de que o estresse oxidativo, mais pronunciado nos homens, seria responsável pela maior capacidade do melanoma em metastatizar. Os autores relatam que os radicais livres de oxigênio, como ânion superóxido e peróxido de hidrogênio, estão envolvidos na melanogênese. Como os homens produzem menores quantidades de antioxidantes do que as mulheres, os autores acreditam que as maiores quantidades destas espécies reativas de oxigênio no gênero masculino estejam envolvidas na diferença de evolução do melanoma entre os gêneros.

### 6.3.2. IDADE

Optou-se por categorizar a idade dos pacientes em três grupos diferentes: menores de 40 anos, 40 a 60 anos de idade e aqueles acima de 60 anos. De acordo com alguns trabalhos previamente publicados, a progressão do melanoma é diferente entre as distintas faixas etárias, assim como a ocorrência de óbito pelo tumor.<sup>71,77</sup>

Postula-se que a ocorrência de metástase linfonodal seja mais comum em pacientes mais jovens. Entretanto, a disseminação à distância da doença é menor e a sobrevida é maior neste grupo de doentes. Kretschmer *et al.*<sup>184</sup> mostraram que pacientes com idade inferior a 40 anos apresentaram maior risco de metástase em linfonodo sentinela. No entanto, esta faixa etária apresentou menor risco de doença local e à distância, além de maior tempo de sobrevida específica. Outros autores encontraram resultados semelhantes.<sup>77,78,141</sup> Tais afirmações

justificaram a divisão dos pacientes em três categorias distintas para a elaboração da análise estatística final da coorte estudada.

Os resultados do presente estudo mostram que a idade não foi variável independente para se prever o risco de metástases. Embora a análise univariada tenha mostrado influência limítrofe da faixa etária no desfecho ( $p = 0,0566$ ), a análise multivariada descartou esta hipótese ( $p > 0,05$ ). Outros trabalhos corroboram este achado. De acordo com Niezabitowski *et al.*,<sup>131</sup> a idade não influenciou o aparecimento de metástases pelo melanoma ou a sobrevida geral dos pacientes. Gutzmer *et al.*<sup>73</sup> também não encontraram associação entre idade e sobrevida de pacientes com melanomas espessos ( $\geq 4$  mm). Chang *et al.*,<sup>185</sup> que estudaram pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) com melanoma intermediário (1 a 4 mm de espessura), mostraram que a idade crescente influenciou a sobrevida geral, porém não afetou a recorrência da doença. Pacientes com metástases linfonodais (estádio III) foram estudados por Kruijff *et al.*<sup>186</sup> Os autores concluíram que a idade (menores ou maiores de 60 anos) não influenciou a recorrência da metástase e a sobrevida em dois anos.

Outros autores encontraram resultados opostos e mostraram a influência da idade na progressão da doença. Segundo Stucky *et al.*,<sup>187</sup> pacientes com mais de 65 anos de idade apresentam maior risco de metástase satélite ( $< 2$  cm da borda da ampliação cirúrgica) e de metástase em trânsito (entre 2 cm da borda cirúrgica e a cadeia linfonodal). Vries *et al.*<sup>168</sup> concluíram que pacientes com idade abaixo de 50 anos apresentaram menor risco de recorrência (metástase), além de maiores taxas de sobrevidas geral e específica. Esta mesma faixa etária apresentou maior risco de desenvolvimento de metástase em linfonodo sentinela no estudo de Niakosari *et al.*<sup>79</sup> Chao *et al.*<sup>77</sup> mostraram que, à medida que a idade avança, também aumentam a espessura do melanoma, a presença de ulceração e regressão histológicas e a proporção de pacientes do gênero masculino. No entanto, a frequência de metástases linfonodais decresce com o aumento da idade.

Os fatores responsáveis pelo pior prognóstico do melanoma no idoso não são plenamente conhecidos. Menor conhecimento sobre a doença, mobilidade reduzida, comprometimento da visão e perda do companheiro foram apontados como contribuintes para a evolução desfavorável do melanoma nos pacientes idosos.<sup>188,189</sup> O menor índice de metástase linfonodal

e o maior risco de metástase hematogênica foram propostos por Chao *et al.*<sup>77</sup> para explicar a pior evolução do melanoma nessa faixa etária.

Kretschmer *et al.*<sup>184</sup> sugerem que a disfunção dos mecanismos de reparo do DNA, que habitualmente cresce ao longo da vida, contribui não apenas à carcinogênese, mas também acelera a progressão do tumor. Além disso, as células do sistema imune do idoso tornam-se mais sensíveis aos sinais de apoptose pelo próprio organismo com o avanço da idade, contribuindo para a redução da defesa e disseminação da doença.<sup>184</sup>

Embora muitos trabalhos não tenham mostrado a influência da idade na recorrência do melanoma, o que pode de fato ter ocorrido com a população deste estudo, outro fator poderia explicar a não associação da idade com o surgimento de metástase na amostra estudada: a não distinção entre as metástases locorregionais e à distância, englobadas em um único desfecho. As maiores taxas de metástase linfonodal que habitualmente ocorre em pacientes jovens pode ter sido equivalente às maiores taxas de metástase à distância nos pacientes idosos, interferindo no resultado final.

### 6.3.3. HISTÓRIA FAMILIAR DE MELANOMA

Sabe-se que fatores genéticos estão envolvidos na patogênese do melanoma cutâneo primário e que pacientes com familiares acometidos apresentam maior risco de desenvolver a doença.<sup>18</sup> No entanto, poucos estudos abordaram a influência da história familiar de melanoma na ocorrência de metástase pelo tumor. Isto ocorre devido à pequena amostra de pacientes com doença metastática que apresentam história familiar da afecção, inviabilizando as comparações e cálculos estatísticos.<sup>85</sup> No trabalho de Meyskens *et al.*,<sup>89</sup> por exemplo, a variável história familiar foi excluída, devido à pequena amostra dos casos positivos e dos óbitos em pacientes com familiares acometidos.

No presente estudo, a história familiar de melanoma não alterou o tempo livre de doença ( $p = 0,985$ ). De maneira semelhante, Hornbuckle *et al.*<sup>85</sup> também não mostraram diferenças na ocorrência de recidiva, no padrão de distribuição das metástases e na sobrevida entre pacientes com e sem história familiar de melanoma. Vale salientar que a amostra de pacientes com metástases e história familiar de melanoma da coorte apresentada foi restrita: apenas 11

dos 135 pacientes com metástases apresentavam parentes com a doença. Tal fato limita a interpretação dos resultados referentes a esta variável.

Distintamente, um trabalho americano de 1989 mostrou que a história familiar positiva para melanoma influenciou discretamente o risco de ocorrência de metástase linfonodal em pacientes com doença localizada ( $p = 0,06$ ).<sup>90</sup>

Considerando-se os trabalhos publicados até o momento, não se pode afirmar que a história familiar positiva para melanoma seja fator de risco para a progressão da doença.

#### 6.3.4. LOCALIZAÇÃO

No presente estudo, houve tendência ao maior risco de metástases em tumores de localização acral ( $p = 0,0054$  na análise univariada), embora a análise multivariada tenha mostrado perda da significância estatística ( $p > 0,05$ ). Não houve diferença de disseminação da doença entre os pacientes com tumores de localização axial (cabeça, pescoço e tronco) daqueles com tumores em extremidades (membros superiores e inferiores).

Outros autores também não encontraram associação entre a localização do melanoma primário e a progressão da doença.<sup>102</sup> Segundo Faries *et al.*,<sup>82</sup> a ocorrência de metástases linfonodais não estava associada à localidade do tumor primário. Pacientes com melanoma localizado em cabeça e pescoço não apresentaram sobrevida reduzida comparando-se àqueles com tumores em outras localidades, como apresentado por Hoersh *et al.*<sup>103</sup> O surgimento de metástases não foi influenciado pelo sítio do tumor primário no estudo de Kelly *et al.*<sup>61</sup> M-raz Gernhard *et al.*<sup>101</sup> não encontraram associação entre a localidade do melanoma e a ocorrência de micrometástases linfonodais. Em pacientes com melanoma espesso, não houve diferença na redução do tempo livre de doença entre aqueles tumores de localização axial daqueles em extremidades, de acordo com Kim *et al.*<sup>84</sup>

Distintamente dos resultados encontrados no presente estudo, alguns autores identificaram associação entre a localização do tumor primário e a ocorrência de metástases ou evolução para o óbito. Segundo Paek *et al.*,<sup>100</sup> tumores localizados no tronco e nos membros inferiores apresentaram maior risco de acometimento do linfonodo sentinela (OR = 1,92). Scoggins *et*



*al.*<sup>74</sup> obtiveram resultados semelhantes para tumores em extremidades. No trabalho de Callender *et al.*<sup>190</sup> a localização do melanoma primário influenciou a ocorrência de metástases regionais, em trânsito e à distância, além da positividade do linfonodo sentinela e a redução da sobrevida geral. Pacientes com melanoma no tronco e cabeça e pescoço apresentaram piores resultados. Straume *et al.*<sup>155</sup> avaliaram pacientes com melanoma nodular: aqueles localizados em cabeça, pescoço e tronco apresentaram maior risco de recorrência, e tumores localizados no tronco apresentaram sobrevida reduzida. Outros estudos apontaram sobrevida distinta para os doentes de acordo com a região afetada pelo melanoma primário.<sup>16,86,118,191</sup>

Acredita-se que a drenagem linfática de cada localidade do melanoma esteja envolvida nas diferenças de prognóstico encontrada nos estudos. A distância percorrida pela linfa e o número de linfonodos entre o sistema linfático e a circulação sanguínea são, provavelmente, fatores decisivos na atuação do sistema imune contra as células metastáticas.<sup>86</sup> Tal fato poderia explicar a evolução desfavorável de melanomas localizados em cabeça e pescoço, em que a drenagem linfática é extensa e imprevisível.<sup>191</sup> Outra hipótese para explicar o motivo pelo qual melanomas localizados nos membros superiores apresentam melhor prognóstico seria a de maior exposição e visualização da pele nesta localidade, opondo-se ao melanoma encontrado em couro cabeludo e dorso.<sup>190</sup>

A perda de significância estatística da localização acral do tumor como fator prognóstico independente neste estudo pode ser explicada pela influência da espessura de Breslow nesta variável. Tumores localizados em região acral, em especial nas plantas dos pés, são geralmente diagnosticados com atraso e, conseqüentemente, apresentam maior espessura ao exame histopatológico.

#### 6.3.5. TIPO CLINICOPATOLÓGICO

O tipo clinicopatológico nodular foi considerado de risco para a ocorrência de metástase no presente estudo. Em relação aos tipos extensivo superficial e lentigo maligno melanoma, parâmetros utilizados como referência e analisados conjuntamente, os pacientes com melanoma nodular apresentaram um risco 2,89 vezes maior de disseminação da doença, independente das outras variáveis analisadas.

O segundo tipo de maior risco foi o melanoma lentiginoso acral. No entanto, à análise multivariada, este não apresentou risco significativamente maior do que os tipos extensivo superficial e lentigo maligno melanoma (HR: 1,50).

Os achados corroboram com outros trabalhos publicados. Em 2010, Kunte *et al.*<sup>107</sup> estudaram os fatores de risco para a ocorrência de metástase linfonodal em doentes com melanoma. O tipo clinicopatológico nodular foi o segundo fator prognóstico mais importante para o acometimento linfonodal, superado apenas pela espessura tumoral. O mesmo estudo mostrou que o componente nodular em qualquer dos outros tipos clinicopatológicos aumentava a probabilidade de acometimento linfonodal. Os melanomas tipo extensivo superficial sem componente nodular apresentavam um OR de 0,56 e aqueles com componente nodular apresentavam um OR de 0,78. Neste trabalho, também o melanoma lentiginoso acral foi o segundo tipo clinicopatológico de pior prognóstico. A coorte prospectiva de Lindholm *et al.*<sup>80</sup> apontou menor sobrevida para os pacientes com melanoma nodular, assim como o trabalho de Tas *et al.*<sup>75</sup> e Göppner *et al.*<sup>144</sup> Resultados semelhantes foram obtidos em dois estudos que incluíram pacientes com tumor primário de cabeça e pescoço.<sup>63,106</sup>

O tipo lentiginoso acral também é considerado fator de risco independente para a ocorrência de metástases. Segundo Garbe *et al.*,<sup>97</sup> melanomas nodular e lentiginoso acral apresentaram redução da sobrevida em 10 anos, embora a influência tenha sido menor do que outros parâmetros como espessura, gênero e localização. O estudo que incluiu a população do programa SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), com 51.704 pacientes de 13 diferentes instituições americanas, apontou o melanoma lentiginoso acral como o de menor sobrevida em cinco e 10 anos, no período de 1986 a 2005.<sup>43</sup> O trabalho de Chang *et al.*,<sup>62</sup> que incluiu 181 pacientes chineses fototipos III e IV (segundo classificação de Fitzpatrick), mostrou que o melanoma lentiginoso acral e o nodular foram variáveis de risco para a redução da sobrevida em cinco anos. Entretanto, os autores afirmaram que a importância do tipo clinicopatológico foi inferior à de outras variáveis como gênero, estadiamento da doença e espessura do tumor, devido à redução dos valores de HR da análise univariada para a multivariada. Outros autores demonstraram sobrevida reduzida para pacientes com melanoma lentiginoso acral.<sup>4,70</sup>

Em contraposição aos resultados apresentados nesta coorte, outros autores não encontraram associação entre tipo clinicopatológico e aumento do risco de metástases ou redução da sobrevida. Mays *et al.*,<sup>83</sup> que estudou pacientes com melanoma entre 1 e 2 mm de espessura, mostraram maior risco de recorrência para melanoma extensivo superficial à análise univariada, porém este tipo não manteve-se significativo na análise multivariada. Não houve alteração do risco de metástase linfonodal ou da sobrevida. Resultado semelhante foi apresentado por Chi *et al.*<sup>192</sup> Outros estudos mostraram maior risco para o melanoma nodular e lentiginoso acral à análise univariada, não confirmados à análise multivariada.<sup>59,67,76,102</sup> Segundo Månsson-Brahme *et al.*,<sup>98</sup> o tipo clinicopatológico não influenciou o risco de recorrência em pacientes com melanomas primários finos ( $\leq 0,8$  mm).

Acredita-se que o tipo nodular apresente pior prognóstico devido à precocidade do seu crescimento vertical levando, conseqüentemente, à prematura chegada das células tumorais aos vasos linfáticos e sanguíneos da derme.<sup>47,62,96</sup> Características genéticas distintas também podem explicar a evolução mais agressiva deste tumor. Em 2008, Viros *et al.*<sup>193</sup> demonstraram elevada frequência de mutações BRAF (68,8%) e pequena frequência de mutações NRAS (12,5%) em 16 pacientes com melanoma nodular. A influência das alterações genéticas no prognóstico do melanoma, no entanto, ainda não estão bem definidas.

Ainda não se sabe os reais motivos pelos quais os melanomas do tipo lentiginoso acral são considerados de alto risco para metástase. Foi especulado que o atraso no seu reconhecimento, por frequentemente encontrar-se em áreas cobertas do corpo, como as plantas dos pés, levaria ao diagnóstico de tumores mais espessos.<sup>4,42,62</sup> As menores sobrevidas reportadas no melanoma lentiginoso acral podem ser secundárias a diferentes características biológicas de cada tipo clinicopatológico.<sup>42</sup> Já foi sugerido que existem vias genéticas distintas no desenvolvimento do melanoma.<sup>194</sup> Maldonado *et al.* e Viros *et al.*<sup>193,195</sup> observaram menores frequências de mutações BRAF, contrastando com melanomas que surgem após exposição solar intermitente, como os tipos extensivo superficial e nodular. Outro trabalho<sup>196</sup> demonstrou que os melanomas tipo lentiginoso acral são caracterizados por amplificações genéticas precoces na tumorigênese e que células malignas estão presentes profundamente no tumor detectável pelo exame histopatológico, o que poderia explicar um mecanismo de recorrência deste tipo clinicopatológico. No entanto, ainda não se sabe se estas características genéticas estão envolvidas no pior prognóstico do melanoma lentiginoso acral. Pode-se

afirmar apenas que, de maneira independente da espessura tumoral, este tipo clinicopatológico é considerado de prognóstico reservado.<sup>42</sup>

#### 6.3.6. NÍVEL DE CLARK

Seguindo as tendências dos últimos anos da literatura, decidiu-se por não incluir o nível de Clark como variável na análise estatística do presente trabalho, considerando as evidências de que a espessura do tumor, medida pela espessura de Breslow, é medida mais confiável para se prever o risco de disseminação do melanoma cutâneo primário.

Segundo a mais recente versão do AJCC, publicada em 2009 por Balch *et al.*,<sup>1</sup> o nível de Clark não é fator relevante para o estadiamento e prognóstico do melanoma cutâneo. A ulceração ( $p = 0,05$ ) e o índice mitótico ( $p < 0,0001$ ) superaram o nível anatômico em importância ( $p = 0,17$ ), mesmo para os tumores finos ( $\leq 1$  mm de espessura). A espessura do tumor, representada pela espessura de Breslow, manteve-se como a variável mais importante no estadiamento da doença.

Confirmando as conclusões da sétima versão do AJCC, outros trabalhos refutaram a participação do nível de Clark no prognóstico do melanoma.<sup>79,109,110,114-116,197</sup> De acordo com Faries *et al.*,<sup>82</sup> o nível de Clark elevado estava associado a metástase linfonodal em tumores finos apenas à análise univariada. Houve perda da significância ao se analisar gênero, idade e espessura conjuntamente. Mays *et al.*<sup>83</sup> mostraram que, em melanomas com espessura entre 1 e 2 mm, o nível de Clark não influenciou a ocorrência de metástase linfonodal, à distância e a sobrevida dos doentes. Em coorte prospectivo que incluiu 38 pacientes com melanoma cutâneo primário e satelitose microscópica, a variável em questão também não afetou a ocorrência de metástases.<sup>117</sup> O trabalho australiano conduzido por Azzola *et al.*<sup>198</sup> não mostrou influência do nível de Clark na sobrevida de pacientes com tumor localizado ( $p = 0,9164$ ).

No entanto, outros autores comprovaram a influência do nível de Clark na evolução da afecção, independente de outros parâmetros clínicos e histológicos. De acordo com Marghoob *et al.*,<sup>119</sup> crescentes níveis de Clark influenciaram a ocorrência de óbitos por melanoma nos pacientes com tumor localizado, de forma independente da idade, localização, ulceração e

espessura de tumor. Foram estudados 919 pacientes e aqueles com melanoma nível V de Clark apresentaram risco 14 vezes maior de morte em 10 anos que aqueles com melanoma nível I ( $p < 0,0001$ ). Chang *et al.*<sup>62</sup> também relataram redução da sobrevida em cinco anos para pacientes com melanoma nível de Clark IV e V. Um estudo prospectivo conduzido na Suécia entre 1990 e 1999, que incluiu 12.533 pacientes, mostrou a associação entre nível de Clark e a redução do tempo livre de doença e da sobrevida específica.<sup>80</sup> O nível de Clark IV e V foi associado a maior risco de ocorrência de metástase no linfonodo sentinela, em pacientes com melanomas espessos ( $> 4$  mm), segundo Scoggins *et al.*<sup>74</sup> Não houve alteração na recorrência ou na sobrevida geral. Outros autores também confirmaram a importância do nível anatômico no estadiamento e prognóstico da doença.<sup>63,76,88,97,106,118</sup>

Para melanomas finos, com espessura menor que 1 mm, a variável também foi extensivamente estudada e alguns autores afirmam que o nível de Clark mantém-se importante para a avaliação do prognóstico neste grupo de pacientes.<sup>121-123</sup>

### 6.3.7. ESPESSURA DE BRESLOW

Dentre todas as variáveis analisadas no presente estudo, a espessura de Breslow, que mede a espessura do tumor, foi considerada a de maior importância na ocorrência de metástases por melanoma. À medida que houve aumento da espessura do tumor, o risco de metástase também elevou-se ( $p = 0,0628$  para tumores entre 1-4 mm e  $p = 0,0011$  para tumores  $> 4$  mm). Tal resultado confirma os achados de inúmeros autores desde a descrição desta variável por Breslow, em 1970.<sup>108</sup>

Segundo Brauer *et al.*,<sup>199</sup> melanomas espessos aumentam o risco de metástase precoce (entre 6 meses a 3 anos da doença inicial), comparando-se a metástases tardias, que ocorrem após oito anos do tumor primário. Foi constatado aumento do risco de metástase local ou em trânsito com aumento da espessura do melanoma no trabalho de Stucky *et al.*<sup>187</sup> De acordo com Faries *et al.*,<sup>82</sup> houve aumento do risco de recorrência linfonodal oculta com o crescimento do Breslow em pacientes com melanomas finos ( $< 1$  mm). O estudo tipo caso-controle conduzido por Sartore *et al.*<sup>200</sup> detectou aumento do risco de micrometástase no linfonodo sentinela com o aumento da espessura do tumor primário. Os autores também demonstraram que espessura de Breslow de 1,19 mm foi o melhor ponto de corte para

predição de metástase linfonodal. Segundo Vries *et al.*,<sup>168</sup> que incluiu pacientes com melanomas estádios I e II em seu estudo, a variável influenciou a ocorrência de metástase, porém não afetou a sobrevida específica. Outros autores também demonstraram acometimento linfonodal à medida que a espessura tumoral aumentava.<sup>100,148</sup>

A sobrevida específica também é significativamente afetada pela crescente espessura de Breslow. Balch *et al.*<sup>130</sup> estudaram pacientes com melanoma entre 1 e 4 mm de espessura e constataram maior risco de óbito pela afecção com o aumento da espessura do tumor. Na análise entre melanomas diferentes, houve maior risco de óbito em 10 anos em melanomas não ulcerados > 2 mm. Entretanto, para aqueles melanomas ulcerados, a espessura não influenciou a sobrevida. Marghoob *et al.*<sup>119</sup> também detectaram aumento do risco de óbito por melanoma com aumento da espessura do tumor em pacientes com melanoma estádios I e II.

As razões que explicam a maior incidência de metástase e pior prognóstico do melanoma à medida que a espessura de Breslow cresce não estão claramente definidas. Acredita-se que as lesões mais espessas possam representar tumores mais avançados e com maior agressividade biológica intrínseca do que aqueles com crescimento apenas radial.<sup>128,201</sup>

#### 6.3.8. ULCERAÇÃO

A presença de ulceração foi considerada fator de risco para o desenvolvimento de metástases por melanoma no presente trabalho. O valor do HR foi de 2,14 e o valor de p foi de 0,0391.

Vale observar a grande perda de pacientes que não apresentavam dados sobre a presença de ulceração no exame anatomopatológico. Esta informação não foi obtida em 243 (47,3%) dos 514 pacientes incluídos neste trabalho. Tal fato pode ser explicado pelo longo período do estudo, que abrangeu 17 anos, e pelo fato da ulceração ter sido introduzida no estadiamento da doença apenas recentemente.<sup>120</sup> Deve-se considerar que a sua descrição nos laudos anatomopatológicos como rotina em muitos laboratórios de patologia foi ainda mais tardia em nosso meio. Ainda assim, optou-se por incluí-la no presente estudo, devido a sua importância já comprovada no prognóstico do melanoma.<sup>1,120</sup>

Diversos autores confirmaram a importância da ulceração no prognóstico do melanoma e na redução do tempo livre de doença e da sobrevida dos pacientes.<sup>72,74,83,140,141,144,145</sup> Desde 2001, esta variável faz parte do estadiamento proposto pela AJCC para o melanoma cutâneo.<sup>120</sup> O estudo que validou tal classificação incluiu 17.600 pacientes com diagnóstico de melanoma e concluiu que a ulceração e a espessura do tumor (categoria T) foram os principais fatores na avaliação da sobrevida e prognóstico dos doentes estádios I e II.<sup>91</sup> Segundo Balch *et al.*,<sup>137</sup> a presença de ulceração reduz a sobrevida em cinco anos, em pacientes com melanoma localizado, de 80% para 55%. Os autores também observaram que as lesões histologicamente ulceradas estão associadas a tumores nodulares e mais espessos. Eigentler *et al.*<sup>202</sup> apontaram redução da sobrevida em 10 anos em pacientes T2 e T3 (estádio I) quando havia presença de ulceração. No entanto, não houve influência desta variável em tumores T1 ( $\leq 1$  mm) e T4 ( $> 4$  mm). Resultados semelhantes foram obtidos por Balch *et al.*<sup>130</sup> O estadiamento, baseado na espessura de Breslow e na ulceração, foi a variável que mais influenciou a sobrevida em 10 anos em pacientes com melanoma localizado no trabalho de Francken *et al.*<sup>113</sup>

Outros trabalhos avaliaram a associação da ulceração e da doença metastática linfonodal. De acordo com Sartore *et al.*,<sup>200</sup> a ulceração do tumor prediz a ocorrência de micrometástase linfonodal em melanomas  $\geq 1$  mm (estádios I e II). Embora associada à redução da sobrevida específica em melanomas localizados, já foi observado que a ulceração não alterou o curso da doença em pacientes que já apresentam doença metastática linfonodal.<sup>146</sup> Em recente estudo publicado por Vries *et al.*,<sup>168</sup> ulceração do tumor primário e *status* linfonodal foram as variáveis que mais influenciaram a recorrência (HR = 2,2 e 2,3, respectivamente) e a sobrevida específica (HR = 2,1 e 2,0, respectivamente) em doentes com melanoma estádios I e II tumores com mais de 1 mm de espessura.

Embora a ulceração seja parâmetro classicamente associada a pior evolução do melanoma, Day *et al.*<sup>96</sup> não encontraram associação entre esta variável e a ocorrência de metástase visceral ou óssea em pacientes com melanoma  $\geq 3,65$  mm de espessura. Outro trabalho, publicado em 2008, também não mostrou relação entre tumores espessos ( $\geq 4$  mm) e ulceração.<sup>73</sup>

Em 1982, Day *et al.*<sup>138</sup> propuseram duas hipóteses para explicar o pior prognóstico dos pacientes com melanoma ulcerado. A primeira associa o melanoma ulcerado a tumores com

clones de células de alto potencial metastático, ou seja, a ulceração não estaria diretamente envolvida na redução da sobrevida do paciente. A outra hipótese postula que a ulceração, assim como o índice mitótico, seria resultado de um tumor de crescimento rápido. Conseqüentemente, a epiderme ulceraria como resultado da expansão da massa tumoral ou do trauma externo, como escoriação, ou da redução ou mesmo interrupção do suprimento vascular ao tumor.

### 6.3.9. ÍNDICE MITÓTICO

Segundo a análise univariada, a presença de mitoses no exame histopatológico foi variável estatisticamente significativa para a ocorrência de metástases nos doentes ( $p < 0,0001$ ). Entretanto, não foi possível sua análise pelo método de Cox, pois não houve ocorrência de metástases entre pacientes sem mitoses detectáveis no tumor. Tal fato inviabilizou o método estatístico e a variável foi excluída da análise multivariada.

Pode-se supor que, pelo baixo valor de  $p$  na análise univariada, a presença de mitoses seja variável importante na predição de metástase na população estudada.

A mais recente versão do AJCC, de 2009, incluiu a presença de mitoses para a classificação de pacientes com tumores finos ( $\leq 1$  mm), no estágio I.<sup>1</sup> O estadiamento foi baseado em estudo com mais de 27 mil pacientes estádios I e II, que demonstrou redução da sobrevida em indivíduos com  $\geq 1$  mitose/mm<sup>2</sup>.

Houve perda de informação sobre a presença de mitoses em 222 (43,2%) pacientes. Assim como ocorreu com a ulceração, acredita-se que a introdução deste parâmetro no estadiamento do melanoma apenas em 2009<sup>1</sup> explique a carência dos dados a respeito desta variável. Da mesma forma, optou-se por mantê-la na análise estatística final pela sua sólida participação no prognóstico dos pacientes com melanomas finos.

De acordo com Murali *et al.*,<sup>203</sup> a presença de mitoses correlacionou-se com a redução do tempo de recorrência da doença. O índice mitótico também se correlacionou significativamente com a espessura do tumor (espessura de Breslow) e com a presença de ulceração, mas não foi independentemente significativo na sobrevida geral dos pacientes.



Nagore *et al.*<sup>115</sup> também detectou maior risco de metástases naqueles tumores com mitoses, assim como Karjalainen *et al.*<sup>147</sup> Segundo Gimotty *et al.*,<sup>49</sup> que estudaram 396 pacientes com melanoma fino, os pacientes diagnosticados com mitoses em seus tumores apresentaram maior risco de recorrência em 10 anos do que aqueles pacientes com índice mitótico de zero (HR = 6,7). Svobodová *et al.*<sup>140</sup> demonstraram que a presença de mitose no exame histopatológico associou-se à redução no tempo livre de doença (RR = 1,911).

O acometimento metastático dos linfonodos também está associado à presença de mitoses no tumor primário.<sup>101</sup> Segundo Kruper *et al.*,<sup>136</sup> índice mitótico acima de 0,1/mm<sup>2</sup> aumentou em cinco vezes o risco de doença linfonodal. Já a coorte de Karakousis *et al.*<sup>69</sup> mostrou aumento de três vezes neste risco.

A sobrevida específica também é influenciada pela presença de mitoses.<sup>113,148</sup> Alguns autores concluíram que a presença de mitoses é a segunda variável mais importante na avaliação do prognóstico de pacientes com doença localizada, superada apenas pela espessura do tumor.<sup>111,198</sup> O trabalho de Barnhill *et al.*,<sup>114</sup> que incluiu 650 pacientes com melanoma invasivo, avaliou a influência de 17 fatores histopatológicos na ocorrência de óbito pela doença em cinco anos. Concluiu-se que a presença de mitoses no tumor foi fator mais importante para a análise prognóstica do que a presença de ulceração (RR = 11,6 e 1,7, respectivamente).

Thompson *et al.*<sup>197</sup> estudaram 13.296 pacientes estádios I e II acompanhados pelo AJCC. Foi detectada redução progressiva da sobrevida à medida que o número de mitoses aumentava ( $\chi^2 = 67,0$  e  $p < 0,001$ ), e esta variável foi a segunda mais importante na avaliação do prognóstico dos doentes, seguindo a espessura de Breslow.

Por outro lado, outros autores não encontraram associação entre índice mitótico e progressão do melanoma. Salti *et al.*<sup>95</sup> detectaram que a presença de mitoses influenciou a recorrência e a sobrevida específica em pacientes com melanomas espessos ( $\geq 4$  mm) apenas na análise univariada. A variável perdeu significância na análise multivariada. Cherpelis *et al.*<sup>109</sup> também estudaram tumores espessos, com mais de 3 mm, e também não demonstraram redução estatisticamente significativa na recorrência e na sobrevida específica em melanomas

$\geq 3$  mm com ou sem mitoses. Não houve influência do índice mitótico na sobrevida específica em cinco e 10 anos no estudo de Corona *et al.*<sup>102</sup>

Postula-se que o índice mitótico esteja relacionado ao pior prognóstico do melanoma por refletir um índice proliferativo superior, que facilitaria o surgimento de clones celulares mais agressivos e com maior potencial de gerar metástases.<sup>115,204</sup>

## 7. CONCLUSÕES

- O gênero masculino, o tipo clinicopatológico nodular, a espessura de Breslow  $> 4$  mm e a presença de ulceração foram considerados fatores de risco para a ocorrência de metástase em pacientes com melanoma cutâneo primário no presente estudo.
- O índice mitótico  $> 0$  foi variável estatisticamente significativa à análise univariada.
- A idade, a história familiar de melanoma e a localização do tumor primário não foram fatores de risco estatisticamente significativos para a disseminação do melanoma.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(36):6199-206.
2. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Tipos de Câncer: Pele Melanoma. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Acesso em: 21 de junho de 2012. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele\\_melanoma/definicao2012](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/definicao2012)>
3. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(9):1401-19.
4. Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:S78-86.
5. Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, Knauer DJ, Markovic SN. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(10):981-90.
6. White RM, Zon LI. Melanocytes in development, regeneration, and cancer. *Cell Stem Cell.* 2008;3(3):242-52.
7. Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Ann R Coll Surg Engl.* 1968;43(4):218-39.
8. Younes MN, Myers JN. Melanoma of the head and neck: current concepts in staging, diagnosis, and management. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13(1):201-29.
9. Ireland A, Millward M, Pearce R, Lee M, Ziman M. Genetic factors in metastatic progression of cutaneous melanoma: the future role of circulating melanoma cells in prognosis and management. *Clin Exp Metastasis.* 2011;28(4):327-36.
10. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(4):490-513.
11. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):714-36.
12. MacKie RM, Bray C, Vestey J, Doherty V, Evans A, Thomson D, et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979-2003. *Br J Cancer.* 2007;96(11):1772-7.

13. Borges SZ, Bakos L, Cartell A, Wagner M, Agostini A, Lersch E. Distribution of clinical-pathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. *Int J Dermatol.* 2007;46(7):679-86.
14. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. *Arch Dermatol.* 1999;135(3):275-80.
15. Day CL, Sober AJ, Kopf AW, Lew RA, Mihm MC, Golomb FM, et al. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the trunk. Location near the midline is not an independent risk factor for recurrent disease. *Am J Surg.* 1981;142(2):247-51.
16. Karakousis CP, Driscoll DL. Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer.* 1995;31A(3):320-4.
17. Brandão F, Bittencourt F, Gontijo B. Aspectos Epidemiológicos do Melanoma no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 1990-2010 [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em ciências aplicadas à saúde do adulto; 2011.
18. Sekulic A, Haluska P, Miller AJ, Genebriera De Lamo J, Ejadi S, Pulido JS, et al. Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(7):825-46.
19. Meyer LJ, Zone JH. Genetics of cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 1994;103:112S-6S.
20. Bennett DC. How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events? *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;21(1):27-38.
21. Cohen C, Zavala-Pompa A, Sequeira JH, Shoji M, Sexton DG, Cotsonis G, et al. Mitogen-activated protein kinase activation is an early event in melanoma progression. *Clin Cancer Res.* 2002;8(12):3728-33.
22. McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, et al. Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. *Cell.* 2002;109(6):707-18.
23. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet.* 1995;11(3):328-30.
24. Kennedy C, ter Huurne J, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol.* 2001;117(2):294-300.
25. Armstrong BK, Krickler A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* 1993;3(6):395-401.

26. Belfort FA, Wainstein AJA. Etiopatogenia: melanócito ao melanoma. In: Belfort FA, Wainstein AJA, editors. *Melanoma: diagnóstico e tratamento*. Lemar 1.edição, 2010; p.37-45.
27. Ichihashi M, Ueda M, Budiyo A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, et al. UV-induced skin damage. *Toxicology*. 2003;189(1-2):21-39.
28. Setlow RB, Grist E, Thompson K, Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(14):6666-70.
29. Mansfield PF, Lee JE, Balch CM. Cutaneous melanoma: current practice and surgical controversies. *Curr Probl Surg*. 1994;31(4):253-374.
30. Storetvedt Heldaas S, Andersen AA, Langård S. Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers: further evidence for an association with malignant melanoma. *Br J Ind Med*. 1987;44(4):278-80.
31. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Cutaneous malignant melanoma in women: exogenous sex hormones and reproductive factors. *Br J Cancer*. 1984;50(5):673-80.
32. Miller JG, Gee J, Price A, Garbe C, Wagner M, Mac Neil S. Investigation of oestrogen receptors, sex steroids and soluble adhesion molecules in the progression of malignant melanoma. *Melanoma Res*. 1997;7(3):197-208.
33. Lens M, Rosdahl I, Newton-Bishop J. Cutaneous melanoma during pregnancy: is the controversy over? *J Clin Oncol*. 2009;27(19):e11-2.
34. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1620-4.
35. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA*. 1997;277(18):1439-44.
36. Viana ACL, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EAM. Risco de desenvolvimento de melanoma em pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Pós-graduação em ciências aplicadas à saúde do adulto; 2012.
37. Tucker MA, Crutcher WA, Hartge P, Sagebiel RW. Familial and cutaneous features of dysplastic nevi: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(4):558-64.
38. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681-91.
39. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292(22):2771-6.
40. Tovo LF, Belfort FA, Sanches Junior JA, Dermatologia SBD. Primary cutaneous melanoma. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51(1):7-8.

41. Fernandes N, Calmon R, Maceira J, Cuzzi T, Silva C. Cutaneous Melanoma: prospective study of 65 cases. *An Bras Dermatol*. 2005;80:25-34.
42. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):427-34.
43. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PLoS One*. 2012;7(3):e32955.
44. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schittek B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):62-70.
45. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol*. 2004;86(4):172-8.
46. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol*. 1983;1(2):126-34.
47. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-27.
48. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1893-904.
49. Gimotty PA, Van Belle P, Elder DE, Murry T, Montone KT, Xu X, et al. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8048-56.
50. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2814-23.
51. Bockhorn M, Jain RK, Munn LL. Active versus passive mechanisms in metastasis: do cancer cells crawl into vessels, or are they pushed? *Lancet Oncol*. 2007;8(5):444-8.
52. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res*. 2006;66(2):605-12.
53. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):274-84.
54. Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett*. 2007;253(2):180-204.
55. Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer*. 1953;6(1):1-45.

56. White LP. Studies on melanoma. II. Sex and survival in human melanoma. *N Engl J Med.* 1959;260(16):789-97.
57. Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, Farago GA, McCarthy WH. Malignant melanoma: influence of site of lesion and age of patient in the female superiority in survival. *Cancer.* 1980;46(12):2731-5.
58. Vossaert KA, Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS, Friedman RJ, et al. Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:429-40.
59. Massi D, Franchi A, Borgognoni L, Reali UM, Santucci M. Thin cutaneous malignant melanomas (< or =1.5 mm): identification of risk factors indicative of progression. *Cancer.* 1999;85(5):1067-76.
60. Sahin S, Rao B, Kopf AW, Lee E, Rigel DS, Nossa R, et al. Predicting ten-year survival of patients with primary cutaneous melanoma: corroboration of a prognostic model. *Cancer.* 1997;80(8):1426-31.
61. Kelly JW, Blois MS, Sagebiel RW. Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:756-60.
62. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, Yang TS, Chiang HF, Wei FC, et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res.* 2004;14(6):537-41.
63. Crocetti E, Mangone L, Lo Scocco G, Carli P. Prognostic variables and prognostic groups for malignant melanoma. The information from Cox and Classification And Regression Trees analysis: an Italian population-based study. *Melanoma Res.* 2006;16(5):429-33.
64. Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, Elenitsas R, Xu X, Czerniecki B, et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3668-76.
65. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Eberle J, Plewig G, Volkenandt M, Sander CA. Disease progression in patients with thin cutaneous melanomas (tumour thickness < or = 0.75 mm): clinical and epidemiological data from the Tumour Center Munich 1977-98. *Br J Dermatol.* 2003;149(4):788-93.
66. Gamel JW, George SL, Edwards MJ, Seigler HF. The long-term clinical course of patients with cutaneous melanoma. *Cancer.* 2002;95(6):1286-93.
67. Måsbäck A, Olsson H, Westerdahl J, Ingvar C, Jonsson N. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res.* 2001;11(5):435-45.
68. Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, Klint A, Engholm G, Storm HH, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol.* 2010;49(5):665-72.



69. Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R, et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):533-41.
70. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3660-7.
71. Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF, de Azevedo Antunes M, de Oliveira Romano S, Small IA, et al. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1152-8.
72. Roulin D, Matter M, Bady P, Liénard D, Gugerli O, Boubaker A, et al. Prognostic value of sentinel node biopsy in 327 prospective melanoma patients from a single institution. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(6):673-9.
73. Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, Völker B, Mitteldorf C, Kapp A, et al. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(3):198-203.
74. Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, et al. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg*. 2010;145(7):622-7.
75. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(12):794-9.
76. Balzi D, Carli P, Giannotti B, Buiatti E. Skin melanoma in Italy: a population-based study on survival and prognostic factors. *Eur J Cancer*. 1998;34(5):699-704.
77. Chao C, Martin RC, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Noyes RD, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3):259-64.
78. Chagpar RB, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Scoggins CR, Martin RC, et al. Factors associated with improved survival among young adult melanoma patients despite a greater incidence of sentinel lymph node metastasis. *J Surg Res*. 2007;143(1):164-8.
79. Niakosari F, Kahn HJ, McCready D, Ghazarian D, Rotstein LE, Marks A, et al. Lymphatic invasion identified by monoclonal antibody D2-40, younger age, and ulceration: predictors of sentinel lymph node involvement in primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(4):462-7.
80. Lindholm C, Andersson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Möller T, et al. Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. *Cancer*. 2004;101(9):2067-78.

81. Karakousis GC, Gimotty PA, Czerniecki BJ, Elder DE, Elenitsas R, Ming ME, et al. Regional nodal metastatic disease is the strongest predictor of survival in patients with thin vertical growth phase melanomas: a case for SLN Staging biopsy in these patients. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(5):1596-603.
82. Faries MB, Wanek LA, Elashoff D, Wright BE, Morton DL. Predictors of occult nodal metastasis in patients with thin melanoma. *Arch Surg*. 2010;145(2):137-42.
83. Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer*. 2010;116(6):1535-44.
84. Kim SH, Garcia C, Rodriguez J, Coit DG. Prognosis of thick cutaneous melanoma. *J Am Coll Surg*. 1999;188(3):241-7.
85. Hornbuckle J, Culjak G, Jarvis E, Gebiski V, Coates A, Mann G, et al. Patterns of metastases in familial and non-familial melanoma. *Melanoma Res*. 2003;13(1):105-9.
86. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*. 1995;75(10):2492-8.
87. Wanebo HJ, Cooper PH, Young DV, Harpole DH, Kaiser DL. Prognostic factors in head and neck melanoma. Effect of lesion location. *Cancer*. 1988;62(4):831-7.
88. Day CL, Mihm MC, Sober AJ, Harris MN, Kopf AW, Fitzpatrick TB, et al. Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76 - 1.69 mm in thickness. An appraisal of "thin" level IV lesions. *Ann Surg*. 1982;195(1):30-4.
89. Meyskens FL, Berdeaux DH, Parks B, Tong T, Loescher L, Moon TE. Cutaneous malignant melanoma (Arizona Cancer Center experience). I. Natural history and prognostic factors influencing survival in patients with stage I disease. *Cancer*. 1988;62(6):1207-14.
90. Berdeaux DH, Meyskens FL, Parks B, Tong T, Loescher L, Moon TE. Cutaneous malignant melanoma. II. The natural history and prognostic factors influencing the development of stage II disease. *Cancer*. 1989;63(7):1430-6.
91. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3622-34.
92. Loree TR, Spiro RH. Cutaneous melanoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1989;158(4):388-91.
93. Shumate CR, Carlson GW, Giacco GG, Guinee VF, Byers RM. The prognostic implications of location for scalp melanoma. *Am J Surg*. 1991;162(4):315-9.
94. Leong SP, Accortt NA, Essner R, Ross M, Gershenwald JE, Pockaj B, et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(4):370-3.

95. Salti GI, Kansagra A, Warso MA, Ronan SG, Das Gupta TK. Clinical node-negative thick melanoma. *Arch Surg.* 2002;137(3):291-5.
96. Day CL, Lew RA, Mihm MC, Sober AJ, Harris MN, Kopf AW, et al. A multivariate analysis of prognostic factors for melanoma patients with lesions greater than or equal to 3.65 mm in thickness. The importance of revealing alternative Cox models. *Ann Surg.* 1982;195(1):44-9.
97. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer.* 1995;75(10):2484-91.
98. Månsson-Brahme E, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlöf B, Ringborg U, Rutqvist LE. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Cancer.* 1994;73(9):2324-32.
99. Kretschmer L, Beckmann I, Thoms KM, Mitteldorf C, Bertsch HP, Neumann C. Factors predicting the risk of in-transit recurrence after sentinel lymphonodectomy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1105-12.
100. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer.* 2007;109(1):100-8.
101. Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller JR, Leong SP. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1998;134(8):983-7.
102. Corona R, Sciò M, Mele A, Ferranti G, Mostaccioli S, Macchini V, et al. Survival and prognostic factors in patients with localised cutaneous melanoma observed between 1980 and 1991 at the Istituto Dermopatico dell'Immacolata in Rome, Italy. *Eur J Cancer.* 1994;30A(3):333-8.
103. Hoersch B, Leiter U, Garbe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):771-7.
104. Bart RS, Kopf AW. A darkly pigmented lesion of a great toe (acral lentiginous melanoma). *J Dermatol Surg Oncol.* 1977 1977;3(2):158-9.
105. Reed RJ. *New Concepts in Surgical Pathology of the Skin.* New York: Wiley,1976.
106. Golger A, Young DS, Ghazarian D, Neligan PC. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: a population-based study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(5):442-7.
107. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20(4):330-7.

108. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):902-8.
109. Cherpelis BS, Haddad F, Messina J, Cantor AB, Fitzmorris K, Reintgen DS, et al. Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):762-6.
110. 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(6):1223-31.
111. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer.* 1996;78(3):427-32.
112. 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(5):603-8.
113. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(4):426-33.
114. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol.* 2005;32(4):268-73.
115. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res.* 2005;15(3):169-77.
116. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):869-75.
117. Kimsey TF, Cohen T, Patel A, Busam KJ, Brady MS. Microscopic satellitosis in patients with primary cutaneous melanoma: implications for nodal basin staging. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5):1176-83.
118. Gillgren P, Brattström G, Frisell J, Persson JO, Ringborg U, Hansson J. Effect of primary site on prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. A study using a new model to analyse anatomical locations. *Melanoma Res.* 2005;15(2):125-32.
119. 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(3):589-95.
120. 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(16):3635-48.

121. Kelly JW, Sagebiel RW, Clyman S, Blois MS. Thin level IV malignant melanoma. A subset in which level is the major prognostic indicator. *Ann Surg.* 1985;202(1):98-103.
122. Büttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer.* 1995;75(10):2499-506.
123. Corsetti RL, Allen HM, Wanebo HJ. Thin  $\leq$  1 mm level III and IV melanomas are higher risk lesions for regional failure and warrant sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(6):456-60.
124. Lowe JB, Hurst E, Moley JF, Cornelius LA. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Dermatol.* 2003;139(5):617-21.
125. Cohen MH, Ketcham AS, Felix EL, Li SH, Tomaszewski MM, Costa J, et al. Prognostic factors in patients undergoing lymphadenectomy for malignant melanoma. *Ann Surg.* 1977;186(5):635-42.
126. Wanebo HJ, Fortner JG, Woodruff J, MacLean B, Binkowski E. Selection of the optimum surgical treatment of stage I melanoma by depth of microinvasion: Use of the combined microstage technique (Clark-Breslow). *Ann Surg.* 1975;182(3):302-15.
127. Huvos AG, Shah AP, Miké V. Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. A comparative study of long term and short term survivors. *Hum Pathol.* 1974;5(3):347-57.
128. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg.* 1978;188(6):732-42.
129. Van Der Esch EP, Cascinelli N, Preda F, Morabito A, Bufalino R. Stage I melanoma of the skin: evaluation of prognosis according to histologic characteristics. *Cancer.* 1981;48(7):1668-73.
130. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(2):87-97.
131. Niezabitowski A, Czajewski K, Ryś J, Kruczak A, Gruchała A, Wasilewska A, et al. Prognostic evaluation of cutaneous malignant melanoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Surg Oncol.* 1999;70(3):150-60.
132. Johnson OK, Emrich LJ, Karakousis CP, Rao U, Greco WR. Comparison of prognostic factors for survival and recurrence in malignant melanoma of the skin, clinical Stage I. *Cancer.* 1985;55(5):1107-17.
133. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer.* 2000;88(6):1484-91.

134. Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, Scolyer RA, Li LX, McCarthy WH, et al. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):429-39.
135. Moehrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H. Micrometastasis of a sentinel lymph node in cutaneous melanoma is a significant prognostic factor for disease-free survival, distant-metastasis-free survival, and overall survival. *Dermatol Surg*. 2004;30(10):1319-28.
136. 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(10):2436-45.
137. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;45(12):3012-7.
138. Day CL, Mihm MC, Lew RA, Harris MN, Kopf AW, Fitzpatrick TB, et al. Prognostic factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness (1.51 - 3.39 mm). A conceptual model for tumor growth and metastasis. *Ann Surg*. 1982;195(1):35-43.
139. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW, McCarthy WH. Ulceration and prognosis in cutaneous malignant melanoma. *Histopathology*. 1982;6(4):399-407.
140. Svobodová S, Browning J, MacGregor D, Pollara G, Scolyer RA, Murali R, et al. Cancer-testis antigen expression in primary cutaneous melanoma has independent prognostic value comparable to that of Breslow thickness, ulceration and mitotic rate. *Eur J Cancer*. 2011;47(3):460-9.
141. Rutkowski P, Nowecki ZI, Zdzienicki M, Michej W, Symonides M, Rosinska M, et al. Cutaneous melanoma with nodal metastases in elderly people. *Int J Dermatol*. 2010;49(8):907-13.
142. Richtig E, Gerger A, Berghold A, Schwantzer G, Ott A, Kerl H, et al. Natural history of invasive cutaneous melanoma in Styria, Austria 2001-2003. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(4):293-9.
143. Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L, Garrido I, Lauwers F, Lopez R, et al. Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. *Br J Dermatol*. 2010;162(4):830-4.
144. Göppner D, Ulrich J, Pokrywka A, Peters B, Gollnick H, Leverkus M. Sentinel lymph node biopsy status is a key parameter to stratify the prognostic heterogeneity of malignant melanoma in high-risk tumors >4.0 mm. *Dermatology*. 2011;222(1):59-66.
145. Scala S, Ottaiano A, Ascierto PA, Cavalli M, Simeone E, Giuliano P, et al. Expression of CXCR4 predicts poor prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res*. 2005;11(5):1835-41.

146. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *Eur J Cancer*. 2002;38(4):511-6.
147. Karjalainen JM, Eskelinen MJ, Nordling S, Lipponen PK, Alhava EM, Kosma VM. Mitotic rate and S-phase fraction as prognostic factors in stage I cutaneous malignant melanoma. *Br J Cancer*. 1998;77(11):1917-25.
148. Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, Saw RP, Shannon K, Spillane AJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2012;255(1):128-33.
149. Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1996;77(7):1303-10.
150. Thörn M, Pontén F, Bergström R, Sparén P, Adami HO. Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(10):761-9.
151. Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. *Cancer*. 1985;56(9):2287-91.
152. León P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg*. 1991;126(12):1461-8.
153. Day CL, Harrist TJ, Gorstein F, Sober AJ, Lew RA, Friedman RJ, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg*. 1981;194(1):108-12.
154. Shaikh L, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR, Kashani-Sabet M. The role of microsattelites as a prognostic factor in primary malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 2005;141(6):739-42.
155. Straume O, Akslen LA. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. *Cancer*. 1996;78(6):1211-9.
156. Vollmer RT. Malignant melanoma. A multivariate analysis of prognostic factors. *Pathol Annu*. 1989;24 Pt 1:383-407.
157. Ladányi A, Kiss J, Mohos A, Somlai B, Liskay G, Gilde K, et al. Prognostic impact of B-cell density in cutaneous melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(12):1729-38.
158. Drunkenmölle E, Marsch WCh, Lübke D, Helmbold P. Paratumoral epidermal hyperplasia: a novel prognostic factor in thick primary melanoma of the skin? *Am J Dermatopathol*. 2005;27(6):482-8.

159. Oba J, Nakahara T, Hayashida S, Kido M, Xie L, Takahara M, et al. Expression of CD10 predicts tumor progression and unfavorable prognosis in malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1152-60.
160. Väisänen AH, Kallioinen M, Turpeenniemi-Hujanen T. Comparison of the prognostic value of matrix metalloproteinases 2 and 9 in cutaneous melanoma. *Hum Pathol*. 2008;39(3):377-85.
161. Jonsson L, Bergman J, Nodin B, Manjer J, Pontén F, Uhlén M, et al. Low RBM3 protein expression correlates with tumour progression and poor prognosis in malignant melanoma: an analysis of 215 cases from the Malmö Diet and Cancer Study. *J Transl Med*. 2011;9:114.
162. Gallego E, Vicioso L, Alvarez M, Hierro I, Pérez-Villa L, Blanes A, et al. Stromal expression of vascular endothelial growth factor C is relevant to predict sentinel lymph node status in melanomas. *Virchows Arch*. 2011;458(5):621-30.
163. Massi D, Landriscina M, Piscazzi A, Cosci E, Kirov A, Paglierani M, et al. S100A13 is a new angiogenic marker in human melanoma. *Mod Pathol*. 2010;23(6):804-13.
164. Velazquez EF, Jungbluth AA, Yancovitz M, Gnjatic S, Adams S, O'Neill D, et al. Expression of the cancer/testis antigen NY-ESO-1 in primary and metastatic malignant melanoma (MM)--correlation with prognostic factors. *Cancer Immun*. 2007;7:11.
165. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med*. 2006;47(6):957-67.
166. Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res*. 2007;17(2):117-27.
167. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-9.
168. de Vries M, Speijers MJ, Bastiaannet E, Plukker JT, Brouwers AH, van Ginkel RJ, et al. Long-term follow-up reveals that ulceration and sentinel lymph node status are the strongest predictors for survival in patients with primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(8):681-7.
169. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1307-17.
170. Lin J, Yang Q, Wilder PT, Carrier F, Weber DJ. The calcium-binding protein S100B down-regulates p53 and apoptosis in malignant melanoma. *J Biol Chem*. 2010;285(35):27487-98.



171. Gown AM, Vogel AM, Hoak D, Gough F, McNutt MA. Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulations of melanocytes. *Am J Pathol.* 1986;123(2):195-203.
172. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):520-9.
173. Elder D, Elenitsas R, Loffreda M, Johnson B, Miller JJ, Miller III OF, editors. *Histopatologia da pele de Lever: manual e atlas.* Manole 1.edição, 2001; p.40-42.
174. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.
175. Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Statist Soc B.* 1972;34:187-220.
176. Team RC. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* In: R Foundation for Statistical Computing, editor. Vienna, Austria 2012.
177. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16(1):5-24.
178. de Vries E, Nijsten TE, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10,538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol.* 2008;19(3):583-9.
179. Mervic L, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Forschner A, Metzler G, et al. Sex differences in survival of cutaneous melanoma are age dependent: an analysis of 7338 patients. *Melanoma Res.* 2011;21(3):244-52.
180. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg.* 2006;243(5):693-8.
181. Richardson B, Price A, Wagner M, Williams V, Lorigan P, Browne S, et al. Investigation of female survival benefit in metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 1999;80(12):2025-33.
182. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Melanoma and pregnancy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2008;143(4):251-7.
183. Joosse A, De Vries E, van Eijck CH, Eggermont AM, Nijsten T, Coebergh JW. Reactive oxygen species and melanoma: an explanation for gender differences in survival? *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(3):352-64.
184. Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Völker B, Jung K, et al. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer.* 2011;129(6):1435-42.

185. Chang CK, Jacobs IA, Vizgirda VM, Salti GI. Melanoma in the elderly patient. *Arch Surg.* 2003;138(10):1135-8.
186. Kruijff S, Bastiaannet E, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Detection of melanoma nodal metastases; differences in detection between elderly and younger patients do not affect survival. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(11):3008-14.
187. Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, Wasif N, Laman SD, Sekulic A, et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg.* 2010;200(6):770-4.
188. Testori A, Soteldo J, Sances D, Mazzarol G, Trifirò G, Zonta M, et al. Cutaneous melanoma in the elderly. *Melanoma Res.* 2009;19(3):125-34.
189. Kelly JW. Melanoma in the elderly--a neglected public health challenge. *Med J Aust.* 1998;169(8):403-4.
190. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* 2011;202(6):659-64.
191. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol.* 2008;144(4):515-21.
192. Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, Cui C, Han M, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer.* 2011;11:85.
193. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med.* 2008;5(6):e120.
194. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2135-47.
195. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(24):1878-90.
196. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, Moore DH, Bröcker EB, et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res.* 2000;60(7):1968-73.
197. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2199-205.

198. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003;97(6):1488-98.
199. Brauer JA, Wriston CC, Troxel AB, Elenitsas R, Shin DB, Guerry D, et al. Characteristics associated with early and late melanoma metastases. *Cancer*. 2010;116(2):415-23.
200. Sartore L, Papanikolaou GE, Biancari F, Mazzoleni F. Prognostic factors of cutaneous melanoma in relation to metastasis at the sentinel lymph node: a case-controlled study. *Int J Surg*. 2008;6(3):205-9.
201. Clark WH, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM, Reed RJ. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol*. 1975;2(2):83-103.
202. Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C, Society CMMRotGD. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4376-83.
203. Murali R, Moncrieff MD, Hong J, Cooper CL, Shingde MV, Samuel DG, et al. The prognostic value of tumor mitotic rate and other clinicopathologic factors in patients with locoregional recurrences of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):2992-9.
204. Ostmeier H, Fuchs B, Otto F, Mawick R, Lippold A, Krieg V, et al. Can immunohistochemical markers and mitotic rate improve prognostic precision in patients with primary melanoma? *Cancer*. 1999;85(11):2391-9.

## 9. APÊNDICES

### 9.1. APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

#### FOLHA DE DADOS

#### FATORES PROGNÓSTICOS PARA A METÁSTASE NO MELANOMA CUTÂNEO HOSPITAL DAS CLÍNICAS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS ONCOLOGIA CIRÚRGICA DO APARELHO DIGESTIVO

NOME PACIENTE: \_\_\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_ PTR: \_\_\_\_\_

DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

DATA DA 1ª CONSULTA: \_\_\_\_\_

DATA ÚLTIMA CONSULTA: \_\_\_\_\_

TEMPO DE SEGUIMENTO: \_\_\_\_\_ (ANOS)

SEXO: 1. MASC 2. FEM 9. ?

COR: 1. BRANCA 2. PARDA 3. PRETA 4. AMARELA OU INDÍGENA 9. ?

DATA DO DIAG MELANOMA: \_\_\_\_\_ 9. ?

IDADE DIAG \_\_\_\_\_ 9. ?

HF DE MELANOMA (PAI, MÃE, IRMÃO, FILHO) 1. NÃO 2. SIM 9. ?

SE SIM, QUEM? \_\_\_\_\_

LOCAL: \_\_\_\_\_ 9. ?

COMO DESCOBRIU MELANOMA? 1. PACIENTE 2. MÉDICO 3. FAMILIAR

4. OUTRO 9. ?

#### EXAME HISTOPATOLÓGICO

TIPO CLINICOPATOLÓGICO: \_\_\_\_\_ 9. ?

LABORATÓRIO AP: \_\_\_\_\_ EXAME Nº \_\_\_\_\_ 9. ?

ESPESSURA DE BRESLOW: 1. NÃO 2. SIM 9. ?

SE SIM, QUAL? \_\_\_\_\_

NÍVEL DE CLARK: 1. NÃO 2. SIM 9. ?

SE SIM, QUAL? \_\_\_\_\_

ULCERAÇÃO: 1. NÃO 2. SIM 9. ?

Nº MITOSSES/MM: 1. NÃO 2. SIM 9. ?

SE SIM, QUANTAS? \_\_\_\_\_

EXAMES COMPLEMENTARES

LDH ALTERADA? 1. NÃO 2. SIM 9. ?

EXAME DE IMAGEM ALTERADO? 1. NÃO 2. SIM 9. ? SE

SIM, QUAL? \_\_\_\_\_

LINFONODO SENTINELA: 1. NÃO 2. SIM 9. ?

SE SIM: 1. NEGATIVO 2. POSITIVO

SE POSITIVO: 1. MACROMETÁSTASE? 2. MICROMETÁSTASE? 9. ?

SE MICROMETÁSTASE: 1. HE POSITIVO 2. HE NEGATIVO + IMQ POSITIVA  
9. ?

METÁSTASES: 1. NÃO 2. SIM 9. ?

SE SIM: LOCAL METÁSTASE: \_\_\_\_\_

DATA DESCOBERTA METÁSTASE: \_\_\_\_\_

Nº LINFONODOS ACOMETIDOS E REGIÃO:

\_\_\_\_\_

COMO DESCOBRIU METÁSTASE? 1. PACIENTE 2. MÉDICO

3. FAMILIAR 4. OUTRO 9. ?

RECIDIVA CUTÂNEA ANTERIOR? 1. NÃO 2. SIM 9. ?

TEMPO DE SOBREVIDA: \_\_\_\_\_

SOBREVIDA GLOBAL: \_\_\_\_\_

ÓBITO? 1. NÃO 2. SIM 9. ?

SE SIM, MECANISMO: \_\_\_\_\_

## 9.2. APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: *Fatores Prognósticos para a Metástase no Melanoma*

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Embora o melanoma represente o tipo menos freqüente de câncer de pele, é o mais perigoso, podendo ser fatal quando não reconhecido precocemente. Nos últimos anos este tumor tem se tornado mais freqüente em todo o mundo, incluindo nosso país. Com isso tem ocorrido a necessidade de conhecê-lo mais para melhorarmos a sua abordagem na nossa população.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo sobre os *Fatores Prognósticos para a Metástase no Melanoma*, a ser realizada no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG), e na ONCCAD (Oncologia Cirúrgica e Cirurgia do Aparelho Digestivo). O objetivo deste estudo é conhecer melhor as características do melanoma e das suas metástases, para podermos preveni-lo, descobri-lo mais cedo e tratá-lo de forma mais adequada.

Para isso colheremos dados a respeito de sua idade, sexo, história de melanoma na família e das características do seu melanoma. Estes dados serão colhidos no dia da sua consulta de rotina e serão analisados, posteriormente, em conjunto com os de outros pacientes.

Sua participação é voluntária. Existe o desconforto da entrevista, onde você deverá responder às perguntas que a pesquisadora lhe fizer sobre o seu melanoma. Esta entrevista será feita no mesmo dia da sua consulta no ambulatório, e demorará cerca de 10 minutos. Não será realizado nenhum exame complementar exclusivo para a pesquisa, apenas os habituais necessários para o seu acompanhamento e controle.

Título da pesquisa: *Fatores Prognósticos para a Metástase no Melanoma*

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Em caso de recusa em participar do estudo, você continuará recebendo a mesma assistência médica que recebe normalmente.

Participando do estudo, você não obterá nenhum benefício adicional financeiro em relação aos pacientes que não aceitarem participar do estudo.

A sua identidade não será revelada durante o estudo.

Li e entendi as informações deste Termo de Consentimento 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 a pesquisadora, Dra Ana Carolina, ou a orientadora do projeto, Dra. Flávia, no telefone (31) 3409-9560, 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.

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou responsável:                      Data:

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao paciente menor de idade e ao seu/sua responsável legal.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora    Data:

\_\_\_\_\_  
Assinatura da orientadora    Data:

**Pesquisadora responsável: Ana Carolina Figueiredo Pereira Cherobin**

**Orientadora: 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 – 3409 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 e 31-3409 4027

### 9.3. APÊNDICE C – PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMRP	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSESHE
1	42.57	2	2	1	3	1	2	NA	1	NA	NA	NA
2	20.50	2	2	1	2	1	1	NA	1	2	NA	2
3	3.97	1	2	1	2	1	4	1	4	3	2	2
4	23.63	2	2	1	2	1	2	1	1	3	NA	2
5	84.47	2	1	1	3	1	2	NA	1	2	NA	NA
6	3.30	1	1	1	3	NA	5	4	4	3	2	2
7	63.40	2	1	2	1	1	3	NA	3	NA	NA	NA
8	50.90	2	1	1	2	1	1	1	2	2	NA	NA
9	182.70	2	1	1	1	1	2	3	3	3	2	2
10	79.00	2	1	1	2	1	1	2	NA	NA	NA	NA
11	2.30	2	1	1	3	1	1	2	NA	NA	NA	NA
12	27.27	2	2	1	2	1	4	1	1	1	NA	NA
13	106.70	2	1	1	2	1	2	1	1	3	NA	2
14	76.30	2	2	1	3	1	2	NA	3	3	2	NA
15	94.33	2	1	1	3	1	1	2	1	1	NA	NA
16	8.40	2	1	1	3	1	2	2	NA	NA	NA	NA
17	50.60	2	2	2	2	1	1	5	NA	NA	NA	NA
18	85.87	2	2	1	2	1	2	1	4	3	NA	NA
19	18.63	2	1	1	3	1	2	1	NA	NA	NA	NA
20	94.87	2	2	1	3	1	3	1	1	1	NA	NA
21	170.53	2	1	1	2	1	2	NA	2	NA	NA	NA
22	1.03	1	1	1	1	1	4	NA	NA	NA	2	NA
23	36.63	2	2	1	2	2	2	1	NA	1	NA	NA
24	42.93	2	1	1	2	1	2	NA	1	1	NA	NA
25	131.63	2	2	1	1	1	3	2	1	2	NA	NA
26	170.80	2	1	1	2	1	1	3	4	3	NA	NA
27	1.20	1	1	1	2	1	5	NA	2	3	2	NA
28	50.53	2	2	2	2	1	5	4	3	3	NA	2
29	32.93	2	2	1	2	1	1	1	1	2	NA	NA
30	99.43	2	1	2	2	1	2	NA	3	3	2	NA
31	135.97	2	2	1	1	2	2	1	1	2	NA	NA
32	17.80	2	1	1	2	1	1	NA	2	3	NA	NA
33	2.60	2	1	3	2	1	3	1	1	2	NA	NA
34	142.23	2	2	1	2	1	1	NA	NA	1	NA	NA
35	127.80	2	1	1	2	1	2	2	NA	NA	NA	NA
36	85.03	2	1	1	2	1	4	4	2	2	NA	NA
37	18.93	2	2	1	1	1	1	3	3	3	2	NA
38	21.50	2	2	1	3	1	1	2	1	3	NA	NA
39	35.23	2	2	1	2	1	4	1	2	2	2	NA



PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMRP	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSESHE
40	137.70	2	2	2	2	1	5	4	1	1	2	NA
41	30.03	2	1	1	3	1	1	2	1	1	NA	NA
42	17.33	2	1	1	3	1	2	1	1	2	NA	NA
43	18.93	2	1	1	3	1	5	4	3	3	NA	NA
44	9.13	1	1	1	3	1	1	NA	2	2	NA	NA
45	14.00	2	1	1	3	1	1	2	1	3	NA	NA
46	8.67	2	1	1	2	1	3	1	1	1	1	NA
47	16.23	1	1	1	2	NA	2	5	NA	NA	NA	NA
48	85.27	2	1	1	2	2	1	2	1	1	NA	NA
49	41.43	2	1	1	3	1	4	1	1	2	NA	NA
50	159.50	2	2	1	3	1	2	3	2	3	2	NA
51	3.70	2	1	1	1	1	2	NA	1	2	NA	NA
52	2.03	1	2	1	3	2	3	1	3	3	NA	NA
53	81.13	2	1	1	1	1	1	1	1	3	1	2
54	45.10	1	2	2	3	NA	5	NA	4	3	NA	NA
55	287.97	2	1	1	2	2	1	3	NA	NA	NA	NA
56	130.83	1	2	1	1	1	3	NA	1	2	NA	NA
57	44.20	2	2	2	2	1	2	2	NA	NA	NA	NA
58	45.80	1	2	2	3	1	5	4	2	3	NA	NA
59	112.93	2	1	1	3	1	1	NA	2	3	NA	NA
60	98.67	2	1	1	1	1	1	1	2	3	NA	NA
61	38.47	2	1	1	2	1	3	1	2	2	1	NA
62	33.90	2	2	1	2	1	3	3	1	2	1	2
63	95.50	2	2	2	3	1	3	1	1	1	NA	NA
64	40.97	2	2	1	3	1	3	1	1	3	1	NA
65	126.87	2	2	1	2	1	4	1	1	NA	NA	NA
66	64.90	2	2	1	2	1	5	NA	1	1	NA	NA
67	127.67	2	2	1	3	1	5	4	1	2	NA	NA
68	33.23	2	2	1	2	1	1	2	1	2	NA	NA
69	80.07	2	2	2	3	1	4	NA	1	2	NA	NA
70	30.37	2	2	2	3	1	5	4	2	3	1	2
71	31.43	2	2	NA	2	NA	2	1	1	1	1	2
72	12.37	2	2	1	2	1	2	1	3	3	1	NA
73	87.27	2	2	1	2	1	3	NA	2	2	NA	NA
74	43.80	2	2	2	3	1	5	NA	4	3	NA	NA
75	68.50	2	2	3	3	1	5	4	1	1	1	2
76	107.13	2	2	1	2	1	4	2	1	2	NA	NA
77	3.70	1	1	NA	2	1	5	3	3	3	2	2
78	21.33	2	2	1	1	1	2	NA	2	2	NA	NA
79	73.47	2	2	2	2	1	2	1	2	3	1	NA
80	67.47	2	2	1	2	1	1	1	1	2	NA	NA
81	109.27	2	2	1	2	1	3	NA	1	3	NA	NA
82	62.30	2	2	1	1	2	3	2	1	2	NA	NA

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMPR	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
83	6.50	2	2	2	3	1	5	4	3	3	2	2
84	65.73	2	1	1	2	2	2	1	1	2	NA	NA
85	3.80	1	1	1	3	1	2	5	NA	NA	NA	NA
86	23.27	2	2	2	3	1	1	NA	3	3	NA	NA
87	12.87	2	1	1	3	1	1	2	1	3	NA	NA
88	113.13	2	2	1	1	2	1	NA	3	3	NA	NA
89	17.67	2	2	1	2	1	5	3	3	2	2	NA
90	85.33	2	2	1	2	1	3	3	4	3	NA	NA
91	103.77	2	1	1	3	1	2	NA	1	2	NA	NA
92	8.60	2	1	1	1	1	4	1	1	2	1	2
93	16.80	2	1	1	1	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
94	13.57	1	1	2	3	1	5	1	4	3	2	2
95	33.23	1	1	1	1	1	2	3	2	2	NA	NA
96	30.77	2	2	1	2	1	3	5	2	3	NA	2
97	5.37	2	2	1	3	1	4	NA	3	3	2	NA
98	22.90	2	1	1	3	1	5	4	4	3	2	2
99	62.60	2	1	1	3	1	2	2	1	1	NA	NA
100	28.50	2	2	1	2	1	1	2	1	1	NA	NA
101	13.70	1	2	1	3	1	5	NA	4	3	2	NA
102	42.77	2	2	2	2	1	3	NA	1	1	NA	NA
103	75.07	2	2	1	2	1	4	3	3	3	1	2
104	59.53	2	2	1	2	1	1	1	1	1	NA	NA
105	67.43	2	2	1	1	1	3	1	1	1	NA	NA
106	75.37	2	1	1	2	1	2	NA	1	1	NA	NA
107	60.87	2	1	1	2	1	4	1	1	2	2	2
108	19.37	2	1	1	3	1	5	4	1	1	NA	NA
109	81.57	2	2	1	2	1	2	2	NA	NA	NA	1
110	117.37	2	2	1	1	1	1	2	1	2	2	2
111	48.10	2	2	2	2	1	5	4	2	2	NA	NA
112	52.53	2	2	NA	2	1	4	1	2	3	NA	2
113	63.17	2	2	2	3	1	1	2	NA	NA	NA	2
114	50.00	2	2	2	2	1	3	1	1	2	NA	NA
115	53.03	2	1	1	3	NA	2	1	3	3	1	2
116	69.17	1	2	1	3	1	4	3	2	2	NA	NA
117	17.73	2	2	1	2	2	4	1	2	2	1	2
118	28.93	2	1	1	3	1	1	2	2	2	1	2
119	26.40	1	1	1	2	1	2	NA	2	2	NA	NA
120	1.00	1	1	1	2	2	1	NA	3	NA	NA	NA
121	1.60	2	1	NA	2	1	3	3	1	1	2	NA
122	71.00	2	1	1	3	1	3	NA	1	2	NA	NA
123	27.83	1	2	1	1	2	4	1	3	2	2	2
124	70.70	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	2
125	1.43	1	2	2	3	NA	5	4	NA	3	NA	NA

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMRP	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
126	18.90	1	2	1	3	1	2	1	1	1	NA	NA
127	99.27	2	2	1	1	2	2	1	2	3	NA	NA
128	26.13	2	2	1	1	1	2	1	2	1	2	2
129	68.37	2	2	1	1	1	2	1	1	2	1	2
130	1.87	1	1	1	2	1	1	3	4	3	1	2
131	31.40	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1
132	62.37	2	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2
133	65.63	2	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1
134	28.00	2	2	1	2	1	2	1	1	2	1	1
135	37.57	2	2	3	1	NA	5	4	4	3	2	2
136	35.50	2	2	1	2	1	4	1	1	2	1	1
137	24.83	2	2	2	3	1	5	4	2	3	1	2
138	15.10	2	2	3	3	NA	5	4	3	3	2	2
139	27.73	2	2	1	2	NA	3	1	1	1	1	1
140	19.67	2	1	NA	1	NA	2	1	1	1	1	2
141	19.20	2	1	1	3	1	2	1	1	2	1	2
142	1.00	1	1	1	2	1	2	NA	2	3	NA	NA
143	79.27	2	1	1	2	1	5	4	3	2	1	2
144	27.77	2	2	1	3	1	3	1	1	1	1	2
145	1.87	2	1	1	3	2	1	2	1	1	1	1
146	34.07	2	2	2	1	1	5	NA	1	1	NA	NA
147	55.93	2	1	1	2	1	2	NA	2	2	NA	NA
148	1.13	2	2	1	3	2	1	2	1	1	1	2
149	41.50	2	1	1	3	1	2	1	1	1	1	1
150	14.30	1	2	1	1	1	5	NA	4	3	2	NA
151	54.83	2	2	2	3	NA	5	4	3	3	2	2
152	68.43	2	2	1	3	1	2	1	1	2	1	1
153	49.67	2	2	1	1	1	4	NA	1	1	NA	2
154	16.37	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
155	16.33	2	2	1	2	NA	2	1	2	3	2	2
156	97.80	1	1	NA	2	1	4	NA	NA	NA	NA	NA
157	16.77	1	1	1	2	2	2	3	3	2	1	2
158	59.53	2	2	1	3	1	2	1	1	1	1	1
159	3.43	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1
160	30.57	2	2	1	1	2	4	1	3	2	1	2
161	14.53	2	2	1	2	1	3	1	1	1	1	1
162	50.77	2	1	1	1	1	2	1	2	3	1	2
163	2.03	1	1	1	1	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
164	48.10	2	2	NA	3	1	2	1	1	2	1	2
165	3.07	1	1	1	1	1	4	1	3	3	NA	NA
166	16.07	2	2	NA	3	NA	5	4	3	2	2	NA
167	6.40	2	2	NA	2	1	5	4	1	1	1	2
168	34.47	2	2	1	3	1	3	2	1	1	1	2

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMRP	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
169	57.87	2	2	1	3	1	2	1	1	2	1	1
170	21.30	2	2	1	1	1	2	1	1	3	1	1
171	101.13	2	2	1	1	NA	2	NA	3	2	NA	2
172	70.23	2	2	1	1	1	4	3	3	2	2	2
173	1.63	1	2	1	3	1	5	4	4	3	2	2
174	11.87	2	1	1	2	2	2	1	1	2	1	2
175	83.30	2	2	1	1	1	3	1	2	2	1	2
176	4.87	1	2	2	3	1	5	3	1	3	2	2
177	6.63	2	2	2	3	1	2	NA	1	1	NA	NA
178	5.83	1	1	2	1	1	3	3	NA	NA	NA	2
179	63.77	2	2	NA	1	1	2	NA	1	2	NA	2
180	236.83	1	1	1	2	NA	2	NA	NA	2	NA	NA
181	1.63	1	1	1	2	1	4	NA	4	3	NA	NA
182	57.53	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2
183	32.43	2	2	1	3	1	2	5	1	3	NA	1
184	10.97	2	2	1	3	1	4	1	1	1	1	1
185	30.87	1	2	1	3	NA	3	3	4	3	2	2
186	226.87	1	1	NA	1	1	2	NA	NA	2	NA	NA
187	51.80	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1
188	155.23	1	1	1	2	1	5	4	NA	NA	NA	NA
189	15.90	2	2	1	3	1	5	4	2	1	1	1
190	8.00	2	2	1	3	1	1	3	3	3	1	2
191	6.10	2	1	1	2	2	2	NA	1	2	1	1
192	22.90	2	2	1	NA	1	2	NA	3	2	1	2
193	45.20	2	1	1	2	2	4	1	1	2	1	1
194	69.60	2	1	1	3	1	2	1	1	2	1	2
195	17.73	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1
196	10.77	2	2	1	2	1	4	1	1	1	1	1
197	7.00	2	2	NA	3	1	1	3	4	3	NA	2
198	9.33	1	1	1	2	1	2	3	4	3	1	2
199	14.47	2	2	1	2	NA	5	4	1	1	1	1
200	141.77	1	1	1	1	1	2	NA	1	1	NA	NA
201	10.83	2	2	NA	2	1	3	1	1	2	1	2
202	5.63	1	1	2	2	NA	2	3	2	3	2	2
203	24.00	1	2	1	3	1	4	1	1	2	1	2
204	14.50	1	2	NA	3	1	4	3	4	3	NA	2
205	74.97	2	2	1	3	1	3	NA	2	3	NA	NA
206	1.00	2	2	1	1	1	3	1	1	1	1	2
207	56.40	2	2	1	3	NA	3	NA	2	3	NA	NA
208	108.83	2	2	1	1	1	4	5	1	1	NA	NA
209	59.40	2	1	1	3	1	2	NA	2	2	NA	NA
210	31.73	2	2	1	1	1	2	3	3	2	1	2
211	17.17	1	2	1	3	1	4	3	3	3	NA	2

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMRP	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
212	52.20	1	1	NA	1	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
213	43.27	2	1	1	2	2	2	1	1	1	NA	NA
214	28.97	2	2	1	1	1	3	1	1	1	1	2
215	35.93	2	2	1	3	1	4	1	2	3	1	2
216	19.37	2	1	1	1	1	3	1	1	1	1	2
217	9.37	2	1	1	1	1	2	3	2	2	1	1
218	10.60	2	2	1	1	1	4	NA	2	2	1	2
219	4.23	2	2	1	2	1	5	1	1	2	1	2
220	51.60	2	2	NA	3	1	5	NA	NA	NA	NA	NA
221	8.80	2	2	1	3	1	4	NA	1	1	1	2
222	103.37	2	1	1	2	1	4	1	1	2	1	2
223	12.40	2	2	1	1	NA	5	1	1	2	1	1
224	86.40	2	2	1	1	1	3	1	1	2	1	2
225	6.13	2	1	1	2	1	2	1	2	3	NA	2
226	18.03	1	2	2	1	2	4	NA	3	3	NA	2
227	17.23	2	2	NA	3	NA	2	3	3	3	2	2
228	68.30	2	1	1	1	1	2	1	1	2	NA	2
229	15.50	2	1	1	1	2	1	1	1	2	1	1
230	3.20	1	1	1	2	1	3	1	2	3	1	2
231	59.03	2	2	1	3	1	1	1	1	2	1	2
232	12.10	2	2	1	3	1	1	2	1	1	1	1
233	38.23	2	1	1	1	NA	1	1	1	2	2	1
234	20.67	1	1	1	3	1	3	5	3	2	NA	NA
235	3.83	1	1	1	1	NA	NA	NA	2	2	NA	2
236	11.47	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2
237	75.43	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2
238	14.20	2	1	NA	2	1	2	1	1	2	1	2
239	1.50	1	2	1	3	2	5	4	2	3	1	2
240	1.93	2	2	NA	NA	1	3	1	1	2	1	2
241	24.60	2	1	1	3	2	2	1	1	1	1	2
242	4.23	2	2	1	3	1	4	1	1	2	1	2
243	33.20	2	1	1	3	1	2	1	NA	1	1	2
244	97.57	2	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1
245	95.97	2	1	1	2	1	2	1	2	2	NA	2
246	1.13	1	1	1	2	1	2	3	3	2	2	2
247	21.33	2	1	1	3	1	2	3	2	2	NA	2
248	83.07	2	1	1	2	1	2	3	2	1	2	2
249	46.90	2	1	1	1	1	1	NA	1	1	NA	NA
250	59.93	2	1	2	2	1	1	2	1	1	1	2
251	28.10	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1
252	34.80	2	1	1	2	1	5	4	1	1	1	2
253	35.47	1	1	2	3	1	5	4	2	2	NA	NA
254	5.80	2	1	NA	3	1	2	1	1	2	1	1

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMRP	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
255	50.07	1	1	1	2	2	5	NA	4	3	2	NA
256	1.10	2	1	1	2	1	2	1	2	2	NA	2
257	28.93	2	1	1	3	2	3	1	1	1	1	1
258	24.13	2	1	2	3	NA	1	NA	1	2	NA	NA
259	45.67	2	2	2	2	1	3	3	2	3	NA	2
260	11.73	2	2	1	1	1	5	1	1	3	1	2
261	12.70	2	1	2	3	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
262	36.70	1	1	1	3	1	5	NA	2	3	NA	2
263	24.77	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1
264	56.93	2	2	NA	1	2	3	1	NA	NA	NA	2
265	26.60	2	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2
266	17.27	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	1
267	1.47	2	2	NA	1	1	4	3	2	2	NA	2
268	62.37	2	2	2	1	1	4	1	2	2	1	2
269	17.93	2	1	1	2	2	4	1	1	1	1	1
270	33.87	2	1	NA	3	1	2	4	1	1	1	1
271	53.63	2	1	1	2	1	5	1	3	3	1	2
272	3.07	2	1	1	3	NA	4	2	1	1	1	1
273	2.33	2	1	NA	1	1	2	1	1	1	1	1
274	5.63	2	1	NA	3	NA	2	1	1	1	1	1
275	107.03	1	2	NA	3	1	2	4	NA	1	NA	NA
276	15.60	2	2	NA	3	NA	5	3	2	2	1	2
277	84.33	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1
278	1.57	2	2	1	3	1	2	1	1	1	1	1
279	50.70	1	1	1	2	1	2	3	3	3	1	NA
280	28.67	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	NA
281	23.00	1	1	1	2	1	2	3	4	3	2	2
282	51.87	2	2	1	2	1	5	NA	1	2	NA	NA
283	74.37	2	1	1	1	1	2	NA	3	3	1	NA
284	44.87	2	2	1	2	1	4	1	1	1	1	2
285	20.33	1	1	NA	1	NA	2	NA	2	2	NA	NA
286	2.90	2	1	1	2	1	2	1	2	2	1	2
287	33.33	2	1	1	1	2	3	1	1	1	1	NA
288	32.93	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2
289	77.60	2	2	1	3	NA	2	5	1	2	NA	2
290	8.33	2	2	2	2	NA	5	4	NA	NA	NA	NA
291	12.17	1	2	NA	NA	1	5	NA	NA	NA	NA	NA
292	2.77	2	2	NA	3	2	5	1	2	3	2	2
293	52.37	2	2	1	3	2	4	1	1	1	NA	NA
294	47.87	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2
295	27.67	2	2	1	2	1	2	4	3	3	1	NA
296	113.90	2	2	1	2	1	5	1	1	1	2	1
297	39.90	2	2	1	2	1	4	1	1	2	1	2

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MPR	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSESHE
298	64.63	2	2	1	2	2	2	1	1	2	1	2
299	61.57	2	2	2	3	2	2	3	4	3	2	2
300	5.17	2	2	1	3	1	3	1	1	1	1	1
301	2.60	1	2	2	2	1	4	NA	NA	NA	2	NA
302	24.37	1	2	1	1	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
303	61.47	2	2	1	3	1	NA	1	1	1	1	1
304	19.67	2	2	1	3	1	4	2	1	1	NA	2
305	57.37	1	2	1	3	NA	1	NA	NA	3	NA	NA
306	6.90	2	2	NA	2	1	5	1	1	1	1	NA
307	68.07	2	2	1	2	1	1	NA	1	2	1	2
308	21.27	2	2	1	3	2	4	1	1	1	1	1
309	33.10	2	2	NA	2	1	3	1	1	1	1	1
310	13.60	2	2	NA	3	1	4	1	3	3	2	2
311	64.37	2	2	1	2	1	1	3	2	2	1	2
312	22.97	2	2	2	3	1	2	3	3	3	NA	NA
313	8.33	1	2	NA	1	NA	4	3	4	2	2	NA
314	77.70	2	2	1	2	1	2	3	1	2	NA	2
315	26.17	2	2	NA	3	NA	2	1	3	3	2	2
316	31.80	2	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2
317	147.97	1	2	1	1	1	2	NA	NA	3	NA	2
318	37.93	2	2	1	1	1	4	1	1	2	1	1
319	38.90	1	2	NA	NA	NA	4	NA	2	2	NA	NA
320	6.13	2	2	1	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
321	26.33	2	1	1	3	1	NA	NA	NA	3	1	1
322	4.60	1	1	1	3	1	1	1	4	3	2	2
323	20.37	2	1	1	3	1	1	4	2	1	1	2
324	30.77	2	2	1	3	1	5	2	2	2	1	2
325	9.43	2	2	1	3	1	1	2	1	1	1	NA
326	48.40	2	2	2	2	1	1	1	3	3	2	2
327	33.20	2	2	1	3	2	4	2	NA	NA	NA	2
328	8.10	2	2	1	2	1	3	1	1	1	1	1
329	1.60	1	2	NA	NA	NA	1	3	NA	NA	NA	NA
330	8.87	2	1	1	2	1	2	NA	2	3	NA	2
331	296.77	1	1	1	1	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
332	24.03	2	2	NA	2	1	2	1	1	1	1	1
333	16.80	2	1	NA	2	1	1	1	1	1	1	1
334	10.73	2	1	1	3	1	3	2	1	1	1	2
335	45.43	2	2	1	2	1	3	1	2	2	1	2
336	14.77	2	2	NA	2	1	1	1	1	1	1	1
337	69.47	2	2	2	2	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
338	33.07	1	1	NA	3	NA	5	NA	4	3	NA	NA
339	13.03	2	2	2	2	NA	1	NA	4	3	NA	NA
340	50.67	2	1	1	2	NA	5	1	2	3	1	2

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMPR	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
341	1.63	1	1	NA	1	2	1	NA	3	3	NA	NA
342	5.00	1	2	NA	2	NA	1	3	NA	2	1	2
343	10.00	2	2	NA	3	2	3	NA	1	1	NA	NA
344	1.97	2	2	NA	3	1	1	1	1	1	1	2
345	12.60	2	1	1	1	1	2	4	2	2	1	1
346	25.40	2	2	1	1	1	5	1	2	2	1	2
347	16.33	2	2	NA	1	1	2	1	1	1	1	1
348	56.00	2	2	1	1	1	4	3	2	2	1	2
349	14.73	2	2	1	1	1	4	1	1	2	1	1
350	59.73	2	1	1	1	NA	3	1	1	2	1	2
351	11.23	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1
352	33.43	2	1	1	3	1	2	2	1	1	1	1
353	5.80	2	2	NA	2	1	2	1	1	2	NA	2
354	10.07	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2
355	5.47	2	2	1	3	1	2	NA	3	3	2	NA
356	33.60	2	2	NA	3	1	5	1	4	3	NA	NA
357	69.37	2	2	1	1	1	4	1	1	1	1	1
358	5.83	2	2	NA	1	1	2	1	1	1	1	1
359	23.60	2	2	1	1	2	5	1	1	2	1	2
360	2.80	1	1	1	3	1	1	3	3	3	2	2
361	28.60	2	1	1	3	1	1	NA	1	2	NA	NA
362	31.90	2	1	NA	2	1	1	1	2	2	1	2
363	58.17	2	2	1	1	1	3	NA	2	3	NA	2
364	2.83	1	1	1	1	1	2	3	2	2	1	2
365	7.77	2	1	1	3	1	2	1	1	2	1	1
366	23.90	2	1	NA	2	1	3	1	1	1	NA	NA
367	13.23	1	1	1	1	1	3	1	3	2	1	2
368	121.50	2	1	1	1	1	2	3	4	3	NA	2
369	14.23	1	2	1	3	1	2	3	3	3	2	2
370	1.13	2	2	1	2	1	4	1	1	2	1	1
371	2.07	1	2	NA	2	NA	2	3	3	3	2	2
372	29.17	1	2	NA	2	1	3	NA	1	3	NA	2
373	38.73	2	2	NA	2	1	2	1	1	1	1	1
374	66.57	2	2	NA	1	1	3	NA	1	1	NA	2
375	2.93	1	1	1	3	1	3	NA	3	3	NA	NA
376	1.77	2	1	1	3	2	2	2	1	1	NA	1
377	4.03	2	2	NA	1	2	2	5	3	3	1	2
378	40.20	2	2	1	3	1	2	1	1	1	1	1
379	69.33	1	2	1	3	1	4	NA	3	3	NA	2
380	10.07	2	2	NA	3	1	2	2	1	1	1	1
381	33.60	2	2	1	2	1	4	4	1	1	1	1
382	20.07	2	2	1	2	2	5	1	3	3	1	2
383	37.07	2	2	1	1	NA	2	1	1	2	NA	2



PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMPR	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
384	26.37	1	2	2	3	1	3	3	4	3	1	2
385	2.97	2	2	1	2	NA	2	1	2	3	1	2
386	29.33	2	2	1	2	1	3	NA	1	2	1	2
387	9.60	2	2	1	2	1	4	1	1	1	1	1
388	18.70	2	2	NA	2	1	2	1	1	2	1	2
389	2.43	1	1	NA	3	1	3	4	4	3	2	2
390	50.43	2	2	NA	1	1	5	1	1	1	1	1
391	14.57	2	2	NA	2	1	3	1	1	1	1	2
392	58.80	2	1	1	3	2	2	1	1	1	NA	NA
393	8.97	2	1	1	3	1	4	2	1	1	1	1
394	1.37	1	1	NA	1	NA	1	NA	4	3	2	2
395	64.60	2	2	1	1	NA	5	1	1	1	1	1
396	41.77	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1
397	16.93	2	2	1	1	2	2	3	4	2	1	2
398	31.80	2	2	NA	2	1	3	1	1	1	1	1
399	1.17	1	2	1	2	1	4	3	3	2	2	2
400	98.00	2	2	1	2	NA	2	1	1	1	1	2
401	10.23	2	2	1	1	2	4	1	1	1	1	1
402	2.57	2	2	NA	3	1	4	3	4	3	NA	2
403	16.47	2	2	1	2	1	2	3	3	3	2	2
404	57.07	1	2	1	2	1	2	4	1	1	2	NA
405	39.60	2	2	NA	2	2	5	NA	1	1	NA	NA
406	5.10	1	1	1	3	1	3	3	4	3	1	2
407	17.80	2	1	1	2	2	2	1	4	3	2	2
408	18.23	2	2	1	1	1	1	4	1	1	1	1
409	32.30	2	1	NA	1	1	5	1	1	2	1	2
410	5.57	1	2	1	3	1	2	1	3	3	1	2
411	33.43	2	1	1	3	1	2	3	1	2	NA	2
412	3.87	1	1	1	1	1	1	3	3	3	2	2
413	66.27	2	2	1	3	2	1	NA	2	3	NA	NA
414	91.00	2	1	1	2	2	3	3	4	3	1	2
415	40.63	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1
416	4.73	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1
417	1.00	1	1	1	1	1	4	1	1	3	1	NA
418	17.27	2	2	NA	3	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
419	102.50	2	2	1	3	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
420	18.63	2	1	NA	1	1	1	1	1	1	1	2
421	2.57	1	1	NA	2	NA	2	NA	4	3	NA	2
422	3.60	1	1	NA	1	NA	2	5	NA	NA	NA	NA
423	36.53	1	1	1	2	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
424	3.10	2	1	1	1	1	5	3	2	2	NA	NA
425	81.53	2	1	1	3	2	2	NA	1	1	1	1
426	14.97	2	1	1	3	NA	1	2	1	1	1	1

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMPR	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
427	95.80	2	2	NA	2	NA	2	4	NA	1	NA	NA
428	1.00	1	1	1	2	1	5	NA	NA	NA	NA	NA
429	2.17	1	1	1	1	2	NA	1	4	2	2	2
430	25.87	2	2	2	3	NA	2	NA	3	3	NA	NA
431	21.80	1	2	NA	3	1	5	NA	NA	NA	NA	NA
432	33.90	1	2	NA	2	NA	5	3	NA	3	2	NA
433	5.10	2	2	NA	3	1	4	NA	1	3	NA	2
434	36.50	1	2	1	3	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
435	4.00	2	2	1	3	1	5	4	3	2	NA	2
436	14.17	1	1	NA	3	NA	5	NA	3	2	NA	2
437	4.90	2	2	1	1	1	5	1	1	1	1	2
438	2.03	2	2	1	1	NA	4	1	1	1	NA	2
439	2.57	1	1	1	1	1	4	NA	4	3	NA	NA
440	24.00	2	1	1	3	NA	2	NA	2	2	NA	NA
441	1.47	1	2	1	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
442	1.60	2	1	1	2	1	NA	1	1	1	1	2
443	9.73	2	1	NA	3	NA	1	NA	NA	2	NA	NA
444	2.07	1	1	1	3	NA	1	NA	3	3	NA	NA
445	133.40	1	1	1	2	1	1	NA	NA	NA	NA	NA
446	69.10	1	1	NA	3	2	2	NA	1	2	NA	NA
447	23.80	1	1	NA	2	NA	2	NA	2	NA	NA	NA
448	24.83	1	1	NA	2	NA	2	3	2	2	NA	NA
449	2.43	1	1	NA	2	1	5	NA	NA	NA	NA	NA
450	40.03	1	1	NA	3	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
451	4.30	2	1	1	NA	NA	5	3	4	3	2	2
452	48.70	1	1	NA	3	NA	2	NA	3	3	NA	NA
453	4.10	1	1	1	3	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
454	4.60	2	1	NA	3	NA	2	3	3	2	NA	2
455	36.53	1	1	1	2	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
456	34.43	2	2	NA	1	1	2	NA	2	3	NA	NA
457	18.30	1	2	NA	3	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
458	4.80	2	2	1	2	NA	5	1	1	1	NA	1
459	22.13	1	2	NA	3	NA	4	3	NA	NA	NA	NA
460	32.17	2	1	1	3	1	5	2	1	1	NA	2
461	6.47	2	2	1	3	1	2	NA	1	2	NA	1
462	12.17	1	2	NA	2	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
463	13.63	1	2	NA	3	NA	4	3	3	3	NA	2
464	1.97	1	2	NA	2	NA	4	NA	1	1	NA	NA
465	14.93	2	2	1	2	1	2	5	2	2	NA	2
466	4.20	2	2	NA	2	NA	1	3	3	2	2	1
467	8.07	1	2	NA	3	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA
468	1.53	1	2	2	3	NA	5	5	4	3	2	NA
469	24.70	1	2	NA	1	NA	5	3	2	2	2	NA

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MMRP	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSSESHE
470	12.17	1	2	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
471	18.57	1	2	1	3	1	NA	3	1	3	1	2
472	78.23	2	2	2	2	1	4	3	3	3	2	NA
473	1.27	1	1	1	2	NA	5	5	NA	NA	NA	NA
474	26.50	2	1	1	3	NA	4	4	NA	NA	NA	NA
475	1.93	2	1	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA
476	26.20	2	1	NA	3	NA	NA	1	1	1	NA	2
477	1.33	2	2	NA	2	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
478	9.37	1	2	1	3	2	5	3	4	3	2	2
479	1.57	1	1	NA	2	NA	2	3	1	2	NA	NA
480	19.17	2	1	NA	3	NA	2	1	1	3	NA	NA
481	2.27	2	2	NA	3	1	NA	NA	1	1	NA	NA
482	373.83	2	2	1	2	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
483	57.47	2	2	1	3	1	3	NA	NA	NA	NA	NA
484	92.50	1	1	1	1	1	1	NA	NA	NA	NA	NA
485	11.70	1	1	1	2	NA	2	NA	3	3	NA	NA
486	170.17	1	2	1	2	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
487	1.53	1	2	NA	1	NA	1	NA	NA	3	NA	NA
488	4.37	2	1	NA	1	NA	2	NA	2	3	1	2
489	86.63	1	1	1	3	1	2	4	1	1	NA	NA
490	92.37	2	2	1	1	NA	5	NA	1	NA	NA	NA
491	142.50	1	2	NA	2	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
492	1.40	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2
493	26.10	2	1	1	1	1	4	1	1	1	NA	2
494	4.00	1	1	NA	3	NA	1	NA	3	3	NA	NA
495	1.60	1	1	1	1	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
496	233.60	1	1	NA	1	1	1	NA	NA	NA	NA	NA
497	1.90	1	2	NA	1	NA	1	4	1	1	NA	NA
498	8.57	1	1	NA	3	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA
499	33.87	2	1	1	3	1	2	NA	NA	NA	NA	NA
500	1.00	1	1	NA	1	NA	1	5	NA	3	2	NA
501	8.80	2	1	1	2	1	1	1	1	1	NA	1
502	10.17	1	2	2	3	1	4	3	4	3	NA	NA
503	13.33	2	2	NA	2	1	2	1	1	1	1	1
504	1.47	1	2	2	2	1	2	3	4	3	1	2
505	2.50	2	1	1	3	1	5	3	3	3	NA	NA
506	7.73	2	1	NA	3	1	5	1	1	1	1	2
507	8.57	2	2	1	3	1	2	4	2	3	1	1
508	2.30	2	2	NA	3	2	5	1	1	2	2	2
509	4.93	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1
510	1.53	1	1	NA	1	1	4	1	2	2	NA	2
511	14.00	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2
512	7.90	2	2	1	3	NA	2	1	2	2	1	2

PACIENTE	TEMPO ACOMP	METASTASE	GENERO	CORDAPELE	GRUPO IDADE	HFMM	LOCAL MPR	TIPOHE	CATBRESLOW	CATCLARK	ULCERHE	MITOSHE
513	4.13	2	2	NA	2	2	1	1	1	1	1	1
514	5.33	2	2	NA	3	1	2	1	2	3	1	2

#### 9.4. APÊNDICE D – PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO: LEGENDA

**TEMPO DE ACOMPANHAMENTO (COORTE) = data do desfecho - data do diagnóstico do melanoma \_\_\_\_\_ NA.?**

**METÁSTASE:** 1. SIM  
2. NÃO

**GENERO:** 1. MASCULINO 2. FEMININO NA.?

**COR DA PELE:** 1. BRANCA 2. PARDA 3. PRETA  
4. AMARELA OU INDÍGENA NA.?

**GRUPOIDADE:** 1. 18 – 40 ANOS 2. >40 - 60 ANOS  
3. >60 ANOS NA. ?

**HF MELANOMA:** 1. NÃO 2. SIM NA.?

**LOCAL MM PRIMARIO:** 1. CABEÇA E PESCOÇO 2. TRONCO 3. MEMBROS  
SUPERIORES 4. MEMBROS INFERIORES 5. ACRAL NA. ?

**TIPO CLINICOPATOLÓGICO:** 1. EXTENSIVO SUPERFICIAL  
2. LENTIGO MALIGNO MELANOMA 3. NODULAR  
4. LENTIGINOSO ACRAL 5. OUTRO  
NA.?

**CATBRESLOW:** 1.  $\leq 1$  mm 2. 1,01– 2 mm  
3. 2,01 – 4 mm 4. > 4 mm NA. ?

**CATCLARK:** 1. I ou II 2. III  
3. IV ou V NA. ?

**ULCERACAO HE:** 1. NÃO 2. SIM NA.?

**MITOSES HE:** 1. NÃO 2. SIM NA.?

## 9.5. APÊNDICE E – LOCALIZAÇÃO DAS METÁSTASES CAUSADAS PELO MELANOMA

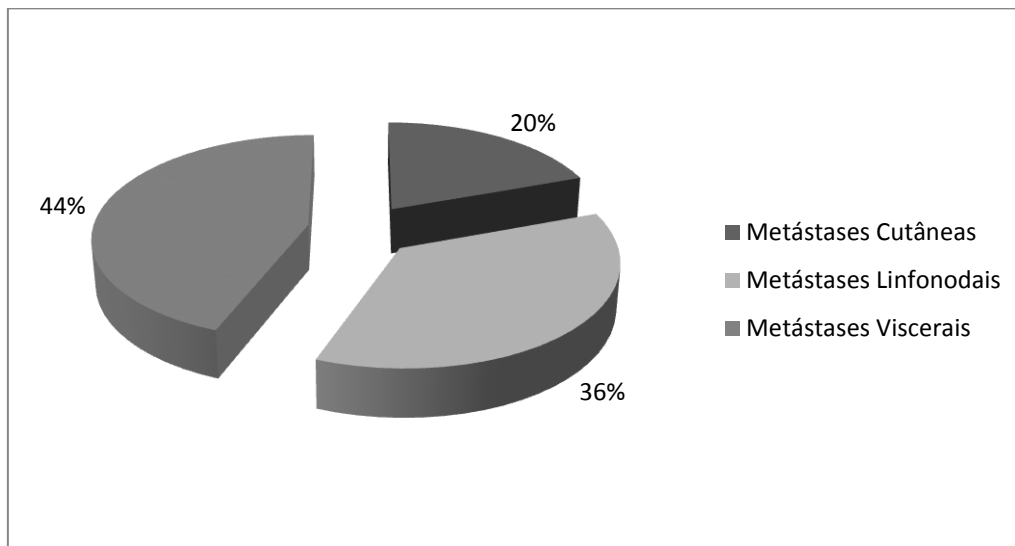


Figura 6. Localização das 292 metástases diagnosticadas em 128 pacientes\* com doença disseminada acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFGM e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

\*Não foi determinada a localização da metástase em sete pacientes com doença disseminada

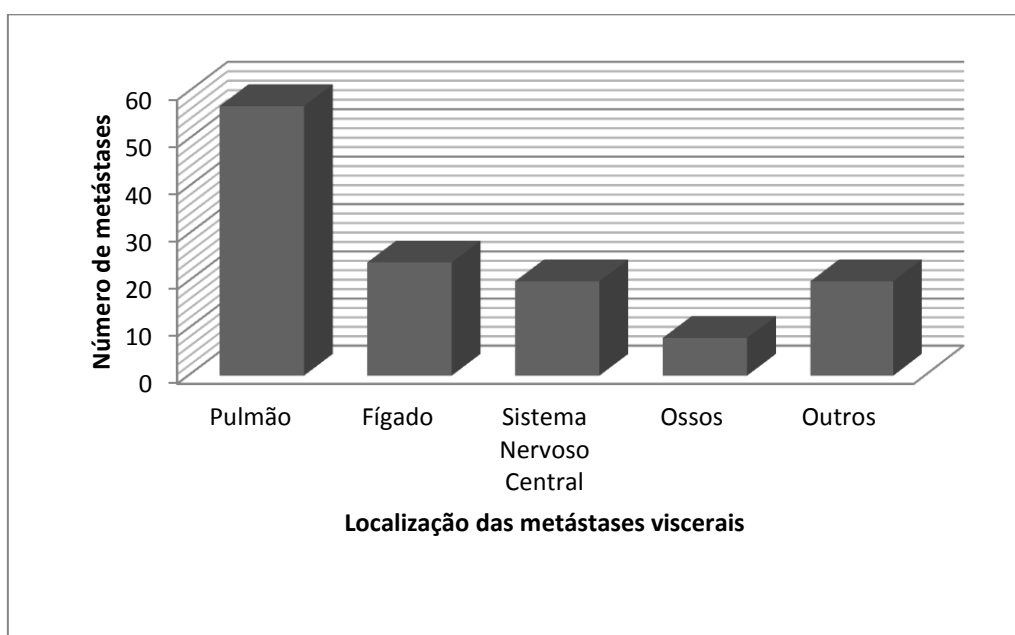
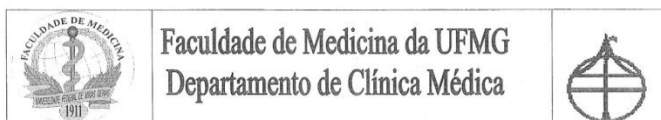


Figura 7. Localização das 129 metástases viscerais por órgão ou sistema nos pacientes com doença disseminada acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFGM e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD (Belo Horizonte, MG-1995-2012)

## 10. ANEXOS


10.1. ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DA UFMG


PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO  
PROJETO DE MESTRADO

ALUNO: Ana Carolina Figueiredo Pereira  
ORIENTADORA: Profª. Flávia Vasques Bittencourt

O projeto "*Qualificação dos Fatores Prognósticos para a Metástase no Melanoma*" foi aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, conforme parecer anexo, datada de 30/03/2011. Assim fica ratificada sua aprovação pelo Departamento de Clínica Médica para posterior encaminhamento ao COEP/UFMG.

Belo Horizonte, 06 de abril de 2011.

  
Profª. Anelise Impelizeri Nogueira  
Chefe do Departamento de Clínica Médica



## 10.2. ANEXO B – FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE - 0258.0.203.000-11

Interessado(a): Profa. Flávia Vasques Bittencourt  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 19 de julho de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "Qualificação dos fatores prognósticos para a metástase no melanoma" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG



### 10.3. ANEXO C – ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409 9641 FAX: (31) 3409 9640



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ANA CAROLINA FIGUEIREDO PEREIRA CHEROBIN, nº de registro 2011656812. Às quatorze horas do dia trinta e um do mês de janeiro de dois mil e treze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: “FATORES PROGNÓSTICOS PARA A METÁSTASE DO MELANOMA CUTÂNEO”, requisito final para a obtenção do grau de mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Flávia Vasques Bittencourt, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Flávia Vasques Bittencourt/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Alberto Julius Alves Wainstein/Coorientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Antonio Carlos Martins Guedes	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Francisco Aparecido Belfort	Instituição: Hospital Sirio- Libanês	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 31 de janeiro de 2013.

Profa. Flávia Vasques Bittencourt \_\_\_\_\_  
 Prof. Alberto Julius Alves Wainstein \_\_\_\_\_  
 Prof. Antonio Carlos Martins Guedes \_\_\_\_\_  
 Prof. Francisco Aparecido Belfort \_\_\_\_\_  
 Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora \_\_\_\_\_

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

CONFERE  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

Profª Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
Coord. PG. em Ciências Aplicadas  
à Saúde do Adulto  
Faculdade de Medicina / UFMG