

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS
DO MELANOMA NO SERVIÇO DE
DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS,
1990-2010**

Flávia Vieira Brandão

Belo Horizonte

2011

FLÁVIA VIEIRA BRANDÃO

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS
DO MELANOMA NO SERVIÇO DE
DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS,
1990-2010**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Ciências de Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof^a. Flávia Vasques Bittencourt.

Coorientador: Prof. Bernardo Gontijo.

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2011**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^ª. 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^ª. Anelise Impeliziere Nogueira

Programa de Pós-Graduação em Ciências de Saúde do Adulto

Coordenadora: Prof^ª. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Subcoordenadora: Prof^ª. Valéria Maria de Azeredo Passos

Representação Docente:

Prof^ª. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Prof^ª. Valéria Maria de Azeredo Passos

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof^ª. Suely Meireles Rezende

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Representação Discente:

William Pedrosa de Lima

Pollyanna Barros Batista

APRESENTAÇÃO

Este trabalho refere-se à dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências de Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e representa requisito parcial para obtenção do título de mestre. O projeto desenvolvido abordou os aspectos clínicos e histopatológicos relacionados ao melanoma.

De acordo com as opções de formato contempladas pelo regulamento do programa (título 10, artigo 46, parágrafo 1), esta dissertação baseia-se em um artigo produzido durante o mestrado, intitulado: “Aspectos epidemiológicos do melanoma no serviço de dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 1990-2010”.

O artigo foi desenvolvido no ambulatório de lesões pigmentadas do Serviço de Dermatologia do referido hospital. Foram analisados dados referentes aos pacientes com diagnóstico de melanoma acompanhados nesse serviço de janeiro de 1990 a janeiro de 2010.

O trabalho estrutura-se da seguinte maneira: na primeira parte, normatizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), o primeiro capítulo faz um preâmbulo inicial sobre o tema, o segundo capítulo aborda a revisão bibliográfica -, o terceiro estabelece os objetivos da dissertação e listam-se as referências relacionadas a essa primeira parte; a segunda parte contém o artigo, redigido conforme as normas do periódico ao qual será submetido, listam-se as limitações do estudo e o capítulo final explicita a conclusão. Por último, os apêndices e o anexo relativos à dissertação.

AGRADECIMENTOS

À **Prof^a. Dr^a. Flávia Vasques Bittencourt**, por me aceitar como orientanda, pelo exemplo de profissional e pela inestimável contribuição para este trabalho, sem a qual ele não seria possível.

Ao **Prof. Dr. Bernardo Gontijo**, pela valiosa ajuda e atenção e pelos grandes ensinamentos tanto na residência médica quanto nesta dissertação.

Ao **Prof. Dr. Antônio Carlos Martins Guedes**, por gentilmente aceitar ser o relator deste trabalho, por sua contribuição e por suas aulas e ensinamentos na residência médica, que muito contribuíram para minha formação como dermatologista.

Aos **membros do ambulatório de lesões pigmentadas** por permitirem minha presença e por me ajudarem na coleta de dados, meu eterno agradecimento.

Aos colegas **Roberta Ribeiro Netto Miranda e Guilherme Rocha Melo Gondim**, pela confecção do banco de dados que deu origem a este trabalho; vocês foram a pedra fundamental deste projeto, muito obrigada.

Aos **preceptores, colegas e funcionários** do serviço de dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, por me acolherem na residência médica e no mestrado e por contribuírem para minha formação como dermatologista. Além de colegas, vocês se tornaram grandes amigos.

Às amigas de residência, **Ana Francisca e Ana Cristina**, pelo apoio, pela força, pela amizade e pelos momentos divertidos; sempre me lembrarei de vocês.

Às amigas de longa data, **Manuela e Leticia**, por estarem sempre ao meu lado e por entenderem minha ausência em muitos momentos.

Aos **pacientes**, por participarem deste estudo e confiarem em mim.

Aos meus **queridos e amados pais, Cenira e Natan**, pelo incentivo constante, pelo apoio incondicional e pelo amor, minha eterna gratidão.

E, por último, mas não menos importante, ao meu **amado esposo, Henrique**, pelo incentivo, pela força, pelo apoio e pelo amor que se tornaram ainda maiores nesta fase final.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A incidência do melanoma cutâneo tem aumentado sistematicamente nas últimas décadas. Embora represente apenas 3% dos tumores cutâneos, é responsável por 75% dos óbitos. O diagnóstico precoce ainda constitui a principal chance de cura. Não foram encontrados na literatura estudos epidemiológicos sobre o melanoma cutâneo no estado de Minas Gerais, Brasil. **MÉTODOS:** Avaliaram-se 166 pacientes no período de janeiro de 1990 a janeiro de 2010, quanto às variáveis clínicas (sexo, idade, cor da pele, localização do melanoma, nevos atípicos, câncer de pele não-melanoma, câncer não-cutâneo, história familiar de melanoma, sintomas e/ou alterações da lesão primária, metástases e óbitos relacionados ao melanoma) e histológicas (tipo histológico, espessura tumoral e nível de Clark) e as correlações entre elas. Adotou-se nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** Houve predominância do sexo feminino (61%) e a média de idade ao diagnóstico foi de 55 anos. Brancos representaram a maioria (74%) dos pacientes. A história familiar era positiva em 10% dos casos e os nevos atípicos estavam presentes em 19,9% dos pacientes. O câncer de pele não-melanoma foi relatado por 27,7% dos pacientes. O tipo histológico prevalente foi o lentigo maligno/ lentigo maligno melanoma e a localização mais frequente foi a cabeça e o pescoço. Comparando-se gênero e local da lesão primária, o melanoma cutâneo foi mais comum na cabeça/pescoço e tronco dos homens e nas extremidades das mulheres. A maioria dos melanomas era ou *in situ* (41,1%) ou finos (31,1%). A queixa de crescimento da lesão foi a mais frequente (58,1%) e o sangramento estava presente nas mais espessas. Ocorreram sete óbitos (4,2%), a maioria em homens, menores de 20 anos, com espessuras tumorais > 2 mm, associados a melanoma lentiginoso acral e na constatação de crescimento e sangramento da lesão. Entretanto, após análise multivariada apenas a idade menor de 20 anos e a história de sangramento permaneceram com maior risco de morte. **CONCLUSÃO:** Esta casuística difere da maioria dos estudos em relação à localização predominante (cabeça e pescoço), ao tipo histológico mais frequente (lentigo maligno/ lentigo maligno melanoma), à proporção de câncer de pele não-melanoma (27,7%) e ao maior risco de óbito em menores de 20 anos de idade, o que pode decorrer de variação regional ou da diferença de padrão de exposição solar. É coerente com a maioria dos autores em relação ao sexo prevalente (feminino), idade (média 55 anos), frequência de nevos atípicos (cerca de 20%) e história familiar de melanoma (10%). Afortunadamente, e de acordo com a tendência mundial e nacional, a maioria dos melanomas foi diagnosticada precocemente (72%), o que justifica o reduzido número de óbitos (4,2%). Têm-se como limitações o baixo número de casos em relação aos estudos populacionais e multicêntricos, a ausência de parâmetros histológicos importantes para o prognóstico - como a ulceração e o índice mitótico - e a dificuldade em classificar os indivíduos quanto à cor da pele. São necessários estudos mais amplos para validação dos resultados encontrados.

Palavras-chave: Neoplasias cutâneas. Melanoma. Lentigo maligno.

ABSTRACT

INTRODUCTION: During the last decades the incidence of cutaneous melanoma has systematically increased. Although it accounts for only 3% of all skin cancers, it is responsible for 75% of the deaths. Early recognition represents the only chance of cure. We didn't find in literature any epidemiological studies of cutaneous melanoma in the state of Minas Gerais, Brazil. **METHODS:** A total of 166 patients were analyzed between January 1990 and January 2010 for clinical variables (sex, age, skin color, localization, atypical nevus, nonmelanoma skin-cancer, noncutaneous cancer, family history of melanoma, signs and/or symptoms, metastases and deaths related to melanoma) and histological variables (histological type, depth of invasion and Clark level) and correlations between them. A significant level of 0.05 was adopted. **RESULTS:** Females predominated (61%) and the mean age of diagnosis was 55 years. Most patients (74%) were Caucasians. A family history of melanoma was present in 10% of all cases and atypical nevi were found in almost 20%. Nonmelanoma skin cancer was reported in 27.7%. The histological type more prevalent was lentigo maligna/lentigo maligna melanoma and the most frequent localization of cutaneous melanoma in head and neck. As to gender and site of primary lesion, women were most affected in the extremities and men in head and neck and trunk. The majority of tumors were *in situ* (41%) and thin (31.1%). Lesion growth (58.1%) was the most frequent sign and bleeding was associated with thicker melanomas. There were seven deaths (4.2%) with more risk of death in men, non-white, < 20 years, Breslow > 2mm, lentiginous acral melanoma, history of growth and bleeding. However, after multivariate analysis, only age < 20 years and history of bleeding remained associated with more risk of death. **CONCLUSIONS:** This sample differs from the great part of the studies in predominant localization (head and neck), histological type (lentigo maligna/lentigo maligna melanoma), proportion of nonmelanoma skin cancer (27.7%) and great risk of deaths in age under 20 years which may reflect regional variation or differences in solar exposure. This study is concordant with literature as to sex predominance (female), age (mean of 55 years), frequency of atypical nevus (almost 20%) and family history of melanoma (10%). Fortunately, following a worldwide trend, a large number of melanomas was early diagnosed (72%) with a small number of deaths (4.2%). Limitations of this study are a small number of cases comparing with population based and multicentric studies, the absence of important histological parameters like ulceration and mitotic rate and the difficulty to classify patients by the color of the skin. Further studies are necessary for validation of the results.

Key words: Skin neoplasms. Melanoma. Lentigo maligna.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Acral
ABCD	Assimetria, Bordas irregulares, Cor heterogênea e Diâmetro
ABCDE	Assimetria, Bordas irregulares, Cor heterogênea, Diâmetro e Evolução
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
B	Branco
CBC	Carcinoma basocelular
CCE	Carcinoma espinocelular
CP	Cabeça e pescoço
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Extremidade
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino
GBM	Grupo Brasileiro de Melanoma
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LDH	Desidrogenase láctica
LM	Lentigo maligno
LMM	Lentigo maligno melanoma
LS	Linfonodo sentinela
M	Masculino
MC1R	Receptor da melanocortina 1
MES	Melanoma extensivo superficial
MI	Membro inferior
MLA	Melanoma lentiginoso acral
MM	Melanoma/Melanomas
MN	Melanoma nodular
MS	Membro superior
N	Negro
NMCG	Nevo melanocítico congênito gigante
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>

SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC	Sistema nervoso central
T	Tronco
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 Tipo histológico predominante de melanoma na literatura nacional e internacional.....	18
QUADRO 2 Idade predominante dos pacientes portadores de melanoma na literatura nacional e internacional.....	22
QUADRO 3 Distribuição do gênero predominante em pacientes portadores de melanoma na literatura nacional e internacional.....	25
QUADRO 4 Distribuição da localização predominante da lesão primária em pacientes portadores de melanoma na literatura nacional e internacional.....	26
QUADRO 5 Distribuição da cor da pele predominante de pacientes portadores de melanoma na literatura nacional e internacional.....	30
QUADRO 6 Espessura tumoral predominante de melanomas na literatura nacional e internacional.....	38

SUMÁRIO¹

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3 OBJETIVO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
4 ARTIGO – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO MELANOMA NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 1990-2010	55
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
6 CONCLUSÃO.....	94
APÊNDICES E ANEXO.....	95

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O melanoma (MM) é um tumor maligno originado dos melanócitos, células derivadas da crista neural e produtoras de melanina. Embora ocorra preferencialmente na pele (95% dos casos), pode, eventualmente, ser detectado nos olhos, especialmente no trato uveal, nas meninges e mucosas gastrointestinal, respiratória e genital (BELFORT; WAISNTEIN, 2010; BISHOP, 2010; MARKOVIC *et al.*, 2007).

O processo exato que determina a transformação maligna dos melanócitos ainda permanece incerto, mas entre os possíveis agentes etiológicos, a radiação solar, particularmente a ultravioleta, é um dos mais prováveis, por provocar dano direto ao ácido desoxirribonucleico (DNA) (BELFORT; WAISNTEIN, 2010; PAEK *et al.*, 2008). O fato, no entanto, de o MM ocorrer em áreas não expostas ao sol, como nas mucosas e na região plantar, sinaliza para etiopatogênese multifatorial e complexa.

A incidência do MM tem mostrado contínuo aumento nas últimas décadas em todo o mundo (MARKOVIC *et al.*, 2007), e de forma mais intensa do que a maioria das outras neoplasias (LENS; DAWES, 2004). Explicação plausível para isso é a mudança de hábito quanto à exposição solar, com elevado número de atividades recreativas ao ar livre, assim como vestuário mais reduzido (DENNIS, 1999; GARSAUD *et al.*, 1998; HALL *et al.*, 1999; KATSAMBAS; NICOLAIDOU, 1996; RIGEL; FRIEDMAN; KOPF, 1996). Apesar desse aumento na incidência, o MM ainda é o menos frequente dos cânceres de pele, mas destaca-se por ser responsável pela maioria dos óbitos, constituindo relevante problema de saúde pública (HALL *et al.* 1999; SHOO; KASHANI-SABET, 2009; VALENTÍN *et al.*, 2007).

As mais altas taxas de incidência - 40 a 60 casos em 100.000 habitantes - encontram-se em Queensland, Austrália e Nova Zelândia, onde predominam pessoas de pele clara, a maioria de ascendência europeia. (GARBE; LEITER, 2009; LIANG; ROBINSON; MARTIN, 2010; MARRET; NGUYEN; ARMSTRONG, 2001). Em 1998, a incidência nos Estados

Unidos da América (EUA) era de 18,3 em 100.000 homens e 13 em 100.000 mulheres (DESMOND; SOONG, 2003), chegando, no período de 2003 a 2007, a 25,6 em 100.000 homens e 16,2 em 100.000 mulheres (ALTEKRUSE *et al.*, 2010). No Brasil, a estimativa de incidência do MM para 2010, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), oscila de 3,04 a 3,72 para 100.000 homens e 2,92 a 3,04 para 100.000 mulheres, sendo que as mais altas taxas se encontram na região sul do país, com variação de 7,21 a 8,52 para 100.000 homens e 6,84 a 8,03 para 100.000 mulheres (DIMATOS *et al.*, 2009; INCA, 2010).

Alguns pesquisadores sugerem que a incidência e a mortalidade estejam estabilizando ou mesmo decrescendo em jovens e mulheres em alguns países como Austrália, Nova Zelândia, EUA, Escócia e Canadá (BUETTNER *et al.*, 2005; HALL *et al.*, 1999).

Os registros do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) indicaram, para os anos de 2003 a 2007, o MM como o quinto e o sexto câncer mais frequente, respectivamente, nos homens e nas mulheres nos EUA (ALTEKRUSE *et al.*, 2010). Já no Brasil, as estimativas destacam o MM como o oitavo câncer mais comum tanto em homens quanto em mulheres (INCA, 2010).

Diferentemente de outras neoplasias, o MM afeta indivíduos mais jovens que os outros tumores, com idade média de 50 anos. É o tumor mais frequente na mulher entre 25 e 29 anos e o segundo mais comum, precedido apenas pelo câncer de mama, em mulheres de 25 a 44 anos nos EUA (BERWICK; WIGGIN, 2006).

Nos últimos anos, houve melhora da sobrevida, provavelmente devido ao diagnóstico precoce (BUETTNER *et al.*, 2005; INCA, 2010; LIANG; ROBINSON; MARTIN, 2010; MACKIE *et al.*, 2002; WAGNER *et al.*, 2000).

2 REVISÃO DA LITERATURA

Vários fatores de risco ambientais e constitucionais estão associados ao MM. Entre os primeiros, a exposição solar intermitente, em especial a que resulta em queimaduras com bolhas na infância, tem sido ressaltada como de maior relevância (BELFORT; WAISNTEIN, 2010; DENNIS, 1999; GANDINI *et al.*, 2005a; GELLER *et al.*, 2007; HALL *et al.*, 1999; JEMAL *et al.*, 2001). Como fatores de risco constitucionais, destacam-se os fototipos mais claros (tipos I e II de Fitzpatrick), nevo congênito, múltiplos nevos melanocíticos adquiridos comuns ou atípicos, história pessoal e/ou familiar de MM, xeroderma pigmentoso, história pessoal de outros cânceres de pele e imunossupressão (BELFORT; WAISNTEIN, 2010; GANDINI *et al.*, 2005b e 2005c; WAGNER *et al.*, 2000).

O MM é classificado, de acordo com seus aspectos clínicos e histopatológicos, em quatro principais tipos:

- **Melanoma expansivo superficial (MES) ou extensivo superficial ou de espalhamento superficial:** é o mais frequente, correspondendo a 70% dos casos. Surge principalmente entre a quarta e a quinta décadas de vida, preferencialmente no tronco de homens e nos membros inferiores de mulheres, o que incita a uma possível associação com a exposição solar intermitente (NESTLE; HALPERN, 2008; SCHAFFER; BOLOGNIA, 2000). Entre os diversos tipos de MM, é o que mais se associa a um nevo melanocítico preexistente e tende a apresentar crescimento radial, com invasão da derme e metástases mais tardiamente (BISHOP, 2010).
- **Melanoma nodular (MN):** constitui o segundo mais comum (15 a 30%), ocorrendo usualmente na quinta e sexta décadas. Acomete mais o sexo masculino, na proporção de 2:1 e tem o tronco como localização preferencial (NESTLE; HALPERN, 2008). Lesões mais avançadas cursam com ulceração e sangramento (SCHAFFER; BOLOGNIA, 2000). Uma característica bastante peculiar do MN é a evolução rápida, refletindo maior agressividade. Como

histologicamente é desprovido da fase de crescimento radial, entrando diretamente na fase de crescimento vertical, atinge maior profundidade e está comumente associado a metástases precoces (BISHOP, 2010).

- **Melanoma lentiginoso acral (MLA):** representa aproximadamente 2 a 8% dos MM, ocorrendo preferencialmente nos indivíduos não-brancos (35 a 60%) quando comparados com caucasianos (10%). Corresponde a cerca de 70% dos MM em indivíduos negros e 45% nos asiáticos (CRESS; HOLLY, 1997; NESTLE; HALPERN, 2008). Não tem predileção por sexo e é mais comum na sétima década de vida. É mais frequente nas regiões palmoplantares, extremidades digitais, incluindo o aparato ungueal, mucosas e semimucosas. Destes sítios, a superfície plantar é a mais frequentemente acometida. Apesar de tipicamente cursar com uma fase de crescimento radial, de duração média de dois a três anos antes da progressão vertical, é diagnosticado geralmente em fase avançada devido à localização acral ser comumente negligenciada no exame dermatológico de rotina (SCHAFFER; BOLOGNIA, 2000).
- **Lentigo maligno melanoma (LMM):** representa a variante menos comum, correspondendo a 5% dos casos. Ocorre preferencialmente em idosos, com pico de incidência na sétima década, sendo pouco usual antes dos 40 anos de idade (BISHOP, 2010). Surge habitualmente de uma lesão prévia, o **lentigo maligno (LM)**, um tipo de MM *in situ* anteriormente conhecido como sarda de Hutchinson, denominação inadequada pela conotação de benignidade que o termo sugere. Localiza-se em áreas cronicamente expostas ao sol, como a face (90%), as mãos e os membros superiores (10%) (BOSBOUS; DZWIERZYNSKI; NEUBURG, 2010). Geralmente tem fase de crescimento radial lenta, que pode variar de 10 a 20 anos (KELLY, 1992).

Outros tipos histológicos menos frequentes incluem: melanoma amelanótico, desmoplásico, nevoide, spitzoide e de células balonizantes, entre outros (BARNHILL; GUPTA, 2009).

ASPECTOS CLÍNICOS

Na literatura internacional, em indivíduos caucasianos, o MES é o mais frequente, variando de 37,7% no Chile a 43,6% na Argentina, 60% na Espanha, 62% na Suécia e 73,6% na Austrália (CABRERA *et al.*, 1994; LORIA; MATOS, 2001; NAGORE *et al.*, 2006 ; LINDHOLM *et al.*, 2004; GARBE; McLEOD; BUETTNER, 2000). Forman *et al.* (2008), em contrapartida, em estudo realizado no Texas (EUA), encontraram alta proporção de LM/LMM (56%), despertando a atenção para possível aumento na incidência desta variante, especialmente em indivíduos que se expõem cronicamente ao sol. Já em indivíduos não-brancos predomina a variante MLA, verificando-se em mais de 70% dos pacientes negros (BELLOWS *et al.*, 2001; CRESS; HOLLY, 1997; GARSAUD *et al.*, 1998; REINTGEN *et al.*, 1982) e em 30 a 55% dos asiáticos (CHEN *et al.*, 1999; ISHIHARA; SAIDA; YAMAMOTO, 2001; RAHNAMA; SHAMSI; NASIRI, 2010; SAIDA, 2000).

Na literatura nacional também há elevada prevalência de MES, com valores que variam de 30,7 a 68,7% (FERNANDES *et al.*, 2005; BAKOS, 1991; BAKOS *et al.*, 1998 e 2002; BATTISTI *et al.*, 2009; BORGES *et al.*, 2007; BRANDÃO *et al.*, 1998; CRIADO *et al.*, 1999; DICK *et al.*, 1989; FERRARI JR *et al.*, 2008; LEBSA-WEBER *et al.*, 2007; MINELLI; PEREIRA, 1983; MORENO, 2005; NASSER, 1993; PONZIO *et al.*, 1998; DIMATOS *et al.*, 2009). Alguns estudos nacionais encontraram predomínio de MN, variando de 19,1 a 45% (GON; MINELLI; GUEMBAROVSKI, 2001; LAPA *et al.*, 2002; PINHEIRO *et al.*, 2003; VENEGAS *et al.*, 1992). E um único autor identificou predominância de LM/LMM (29,8%) (FERNANDES *et al.*, 1996) (QUADRO 1).

QUADRO 1

Tipo histológico predominante de melanoma na literatura nacional e internacional de língua inglesa e não-inglesa

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Tipo histológico (%)
Brasil			
Bakos (1991)	Porto Alegre – RS	153	MES (51,6)
Venegas <i>et al.</i> (1992)	Porto Alegre – RS	101	MN (36,6)
Nasser (1993)	Blumenau – SC	209	MES (42,1)
Fernandes <i>et al.</i> (1996)	Rio de Janeiro – RJ	47	LM/LMM (29,8)
Brandão <i>et al.</i> (1998)	Salvador – BA	76	MES (42,1)
Ponzio <i>et al.</i> (1998)	Porto Alegre – RS	167	MES (35,3)
Bakos <i>et al.</i> (1998)	Porto Alegre – RS	94	MES (55,5)
Gon,Minelli e Guembarovsk(2001)	Londrina – PR	303	MN (41,1)
Lapa <i>et al.</i> (2002)	São Paulo – SP	115	MN (19,1)
Maia <i>et al.</i> (2002)	São Paulo – SP	190	MES (41,1)
Bakos <i>et al.</i> (2002)	Porto Alegre – RS	103	MES (61,2)
Pinheiro <i>et al.</i> (2003)	Brasília – DF	32	MN (45,0)
Fernandes <i>et al.</i> (2005)	Rio de Janeiro – RJ	65	MES (30,7)
Moreno (2005)	Chapecó – SC	118	MES (57,8)
Borges <i>et al.</i> (2007)	Passo Fundo- RS	229	MES (61,6)
Lebsa-Weber <i>et al.</i> (2007)	Florianópolis – SC	496	MES (60,0)
Ferrari Jr. <i>et al.</i> (2008)	São Paulo – SP	364	MES (33,8)
Battisti <i>et al.</i> (2009)	Florianópolis – SC	81	MES (53,5)
Dimatos <i>et al.</i> (2009)	Florianópolis – SC	105	MES (68,7)
Brandão <i>et al.</i> (2011)	Belo Horizonte – MG	166	LM/LMM (35,7)
Europa			
Garbe,McLeod e Buettner (2000)	Alemanha, Suíça, Áustria	7842	MES (64,8)
Katalinic,Kunze e Schafer (2003)	Alemanha	1784	MES (39,1)
Lindholm <i>et al.</i> (2004)	Suécia	12533	MES (62,0)
Buettner <i>et al.</i> (2005)	Alemanha, Suíça, Áustria	45.483	MES (60,0)
Lasithiotakis <i>et al.</i> (2006)	Creta – Grécia	97	MES (43,3)
Lasithiotakis <i>et al.</i> (2006)	Alemanha	432	MES (65,0)
Nagore <i>et al.</i> (2006)	Valência – Espanha	1571	MES (59,9)
De Vries <i>et al.</i> (2007)	Holanda	4016	MES (25,4)
Lipsker <i>et al.</i> (2007)	França	2020	MES (55,1)
Austrália			
Garbe,McLeod e Buettner (2000)	Queensland – Austrália	5284	MES (73,6)
Estados Unidos e Canadá			
Reintgen <i>et al.</i> (1982)	Estados Unidos	2.612	MLA (>70,0)
Urist e Karnell (1994)	Estados Unidos	8310	MES (22,3)
Chang, Karnell e Menck (1998)	Estados Unidos	84.836	MES (57,6)
Belows, 2001	Estados Unidos	27 afro-americanos	MLA (59,0)
Forman <i>et al.</i> (2008)	Estados Unidos	771	LM/LMM (56,0)
Metelitsa <i>et al.</i> (2010)	Alberta – Canadá	3479	MES (44,0)
América Latina			
Cabrera <i>et al.</i> (1994)	Chile	113	MES (37,7)
Garsaud <i>et al.</i> (1998)	Martinica – Caribe	85	MLA (37,2)
Loria e Matos (2001)	Argentina	101	MES (43,6)
Ásia			
Chen <i>et al.</i> (1999)	Taiwan	51	MLA (54,9)
Ishihara,Saida e Yamamoto (2001)	Japão	1174	MLA (48,7)
Rahnama, Shamsi e Nasiri (2010)	Irã	125	MLA (28,8)

Criado em 1985, o acrônimo **ABCD** (**A**ssimetria, **B**ordas irregulares, **C**or heterogênea e **D**iâmetro ≥ 6 mm), atua como um método mnemônico para o diagnóstico tanto para leigos quanto para médicos (FRIEDMAN; RIGEL; KOPF, 1985). Assim como o diagnóstico do MM prescinde da presença simultânea das quatro características, também pode ser firmado na ausência desses parâmetros. Os principais exemplos dessas situações clínicas, em que a regra do ABCD não é válida, são o MM nodular, o amelanótico, o nevoide e o MM inicial, condições em que as lesões não raramente apresentam simetria, bordas regulares, cor homogênea e diâmetro < 6 mm.

Diante dessas limitações diagnósticas da regra do ABCD, foi sugerido o acréscimo do **E** (**E**volução), com conotação ampla, englobando vários tipos de modificações, não apenas relativas ao tamanho, mas também à forma, simetria, superfície (erosão, ulceração, elevação), periferia da lesão (halo) e existência de sinais e sintomas (prurido, sangramento, dor, exsudação e escamação) (ABBASI *et al.*, 2004; RIGEL *et al.*, 2005). A adição da letra E, determinando o ABCDE, enfatiza uma das características mais marcantes da neoplasia maligna, que é o seu comportamento dinâmico.

Cerca de 70% dos MM apresentam alguma modificação identificada pela história clínica e/ou exame físico, sendo as mais comuns o aumento do tamanho e a mudança de cor, esta muitas vezes de caráter focal (SCHAFFER; BOLOGNIA, 2000). Ulceração, crostas, inflamação, sangramento, aparecimento de nodulações na superfície, dor e prurido podem sinalizar malignização. Infelizmente, esses sintomas, com exceção do prurido, ocorrem mais tardiamente no MM, em lesões mais avançadas (SCHAFFER; BOLOGNIA, 2000).

Cabrera *et al.* (1994) relataram que o crescimento rápido de um nevo previamente existente foi a razão mais frequente para a visita médica. O crescimento da lesão foi reportado por 94,3% dos pacientes em estudo de Nagore *et al.* (2006). Para Negin *et al.* (2003), os relatos de crescimento e alteração de cor foram as queixas mais usuais, identificadas em 50 e 40%, respectivamente, dos pacientes. Nesse mesmo estudo, o sangramento foi encontrado em 26%, o prurido em 22% e a dor em 7% dos indivíduos, enquanto a análise multivariada

evidenciou que os tumores mais espessos estavam mais associados a sangramento, dor, prurido e crescimento (NEGIN *et al.*, 2003). Cabrera *et al.* (1994) observaram, também, que hemorragia, ulceração e rápido crescimento foram queixas mais frequentes em MM mais espessos, enquanto alteração de cor e prurido estavam associados a baixo nível de invasão.

Nagore *et al.* (2006) salientaram maior espessura tumoral em pacientes com queixa de sangramento e alteração de sensibilidade, enquanto a alteração na cor se associou a MM mais finos. Pinheiro *et al.* (2003) avaliaram sintomas entre 32 pacientes portadores de MM e apuraram 58,6% sem queixas relacionadas à lesão primária. Entre os sintomáticos, 17,2% manifestaram dor, 13,7% sangramento e 10,3% prurido.

IDADE

O MM caracteriza-se por afetar indivíduos mais jovens, distintamente da maioria dos tumores sólidos, que surgem em idades mais avançadas. A média de idade ao diagnóstico está em torno de 57 anos. A incidência aumenta linearmente dos 15 até os 50 anos, com metade dos casos detectada entre 35 e 65 anos e cerca de 80% incidindo entre 20 e 74 anos (RIES *et al.*, 2000).

Na literatura nacional, as médias de idade variaram de 45 a 59 anos (CASTRO *et al.*, 1996; BATTISTI *et al.*, 2009; BRANDÃO *et al.*, 1998; BAKOS *et al.*, 2002; MAIA *et al.*, 2002; FERRARI JR. *et al.*, 2008) (QUADRO 2). Na literatura internacional, as médias de idade foram semelhantes entre si e em relação aos achados nacionais. Buettner *et al.* (2005), em estudo que englobava pacientes da Alemanha, Áustria e Suíça, encontraram média de 54 anos. Lasithiotakis *et al.* (2006) compararam casos da Grécia - população com pele mais pigmentada, de localização mediterrânea - com pacientes da Alemanha, que possuem pele mais clara, e registraram médias de 56 e 57 anos, respectivamente. Mackie *et al.* (1992) na Escócia, Lipsker *et al.* (2007) na França, Chang, Karnell e Menck (1998) nos EUA e Cabrera *et al.* (1994) no Chile referiram médias de 57, 56, 55 e 52 anos, respectivamente (QUADRO 2).

Indivíduos de pele não-branca exibem elevada proporção de MLA e, como foi visto anteriormente, esse tipo histológico é mais frequente em idades mais avançadas. Garsaud *et al.* (1998), em estudo realizado na ilha de Martinica no Caribe, local em que 96% dos indivíduos eram negros e 4% brancos, constataram média de idade superior para os negros (61 e 62, respectivamente, em homens e mulheres), comparada à dos brancos (56 e 52 anos, respectivamente, em homens e mulheres). O MLA foi o tipo histológico mais frequente na população dessa pesquisa caribenha.

Apesar do aumento da incidência observado nas últimas décadas nos adultos, o MM permanece raro na infância, representando aproximadamente 1% de todas as neoplasias malignas nessa faixa etária e apenas 0,3 a 0,6% de todos os MM que ocorrem na população geral (PAEK *et al.*, 2008). A incidência tende a aumentar com a idade, ocorrendo com frequência sete vezes maior na segunda década de vida em relação à primeira, correspondendo a quase 4% de todos os tumores na adolescência. Embora a incidência em crianças menores de 14 anos tenha se mantido estável, nos adolescentes há registro de ter duplicado, com a adolescência contemplando 73 a 79% dos pacientes pediátricos portadores de MM (HAMRE *et al.*, 2002). Infelizmente, é comum o retardo no diagnóstico do MM na infância e adolescência, atribuído não apenas à sua raridade nessas fases da vida, sendo o grau de suspeita muito baixo, mas também à relativa relutância de biopsiar lesões, principalmente nas crianças, e ao aspecto clínico atípico de alguns tumores (JEN; MURPHY; GRANT-KELS, 2009). Como consequência, há tendência a espessuras tumorais maiores, acarretando prognóstico menos favorável, com elevadas taxas de mortalidade (JEN; MURPHY; GRANT-KELS, 2009). Dois estudos nacionais, de Borges *et al.* (2007) e de Ferrari Jr. *et al.* (2008), acusaram, respectivamente, 2,2 e 0,4% dos pacientes portadores de MM, menores de 20 anos.

QUADRO 2

Idade predominante dos pacientes portadores de melanoma na literatura nacional e internacional de língua inglesa e não-inglesa

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Idade (anos) (%)
Brasil			
Dick <i>et al.</i> (1989)	Porto Alegre – RS	161	40-49 (24,2)
Bakos (1991)	Porto Alegre – RS	153	60-70 (23,0)
Venegas <i>et al.</i> (1992)	Porto Alegre – RS	101	36-55 (48,7)
Nasser (1993)	Blumenau – SC	209	15-64 (78,2)
Lucas <i>et al.</i> (1994)	Vitória – ES	30	50-69 (46,7)
Castro <i>et al.</i> (1996)	São Paulo – SP	20	45 (média)
Fernandes <i>et al.</i> (1996)	Rio de Janeiro – RJ	47	40-59 (44,6)
Ferreira, Macieira e Coelho (1997)	Rio de Janeiro – RJ	42	50 (média)
Donato, Yokomizo e Rosa (1997)	São Paulo – SP	58	> 60 anos (-)
Brandão <i>et al.</i> (1998)	Salvador – BA	76	51 (média)
Ponzio <i>et al.</i> (1998)	Porto Alegre – RS	167	60-69 (-)
Criado <i>et al.</i> (1999)	São Paulo – SP	222	F 50-60 (25,3), M 60-69 (22,5)
Gon, Minelli e Guembarovsk (2001)	Londrina – PR	303	51-70 (42), 56,48 (média)
Bakos <i>et al.</i> (2002)	Porto Alegre – RS	103	53 (média)
Maia <i>et al.</i> (2002)	São Paulo – SP	190	56 (média)
Lapa <i>et al.</i> (2002)	São Paulo – SP	115	40-59 (43,5)
Pinheiro <i>et al.</i> (2003)	Brasília – DF	32	61-80 (43,7)
Fernandes <i>et al.</i> (2005)	Rio de Janeiro – RJ	65	40-69 (64,7)
Moreno (2005)	Chapecó – SC	118	46,1 (média)
Sortino-Rachoud, Curado, Latorre (2006)	Goiânia – GO	290	0-59 (60,7), 54 (mediana)
Borges <i>et al.</i> (2007)	Passo Fundo- RS	229	41-60 (44), 51,7 (média)
Ferrari Jr. <i>Et al.</i> (2008)	São Paulo – SP	364	59 (média)
Battisti <i>et al.</i> (2009)	Florianópolis – SC	81	51 (média)
Dimatos <i>et al.</i> (2009)	Florianópolis – SC	105	41-50 (31,3)
Brandão <i>et al.</i> (2011)	Belo Horizonte - MG	166	55 (média)
Europa			
Mackie <i>et al.</i> (1992)	Escócia	3813	57 (média)
Garbe, McLeod e Buettner (2000)	Alemanha, Suíça, Áustria	7842	50-69 (44,6)
Katalinic, Kunze e Schafer (2003)	Alemanha	1784	M 56,6 (média) e F 55 (média)
Lindholm <i>et al.</i> (2004)	Suécia	12533	50-69 (37), 61 (média)
Buettner <i>et al.</i> (2005)	Alemanha, Suíça, Áustria	45.483	41-55 (29,5) e 54 (média)
Lasithiotakis <i>et al.</i> (2006)	Creta – Grécia	97	61-70 (27,8) e 56 (média)
Lasithiotakis <i>et al.</i> (2006)	Alemanha	432	61-70 (24,3) e 57 (média)
Nagore <i>et al.</i> (2006)	Valencia – Espanha	1571	41-60 (35,5), 56 (média)
De Vries <i>et al.</i> (2007)	Holanda	4016	M 53 (média) e F 49 (média)
Richtig <i>et al.</i> (2007)	Áustria	1082	M 61 (média) e F 56 (média)

Continua QUADRO 2

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Idade (anos) (%)
Lipsker <i>et al.</i> (2007)	França	2020	56 (média)
Pellacani <i>et al.</i> (2008)	Itália	4528	M 58,6 (média), F 55,2 (média)
Austrália e Nova Zelândia			
Garbe, McLeod e Buettner (2000)	Queensland – Austrália	5284	50-69 (35,1)
Liang, Robinson e Martin (2010)	Nova Zelândia	8262	M 62 (média) e F 57 (média)
Estados Unidos e Canadá			
Urist e Karnell (1994)	Estados Unidos	8310	60-69 (22,5)
Chang, Karnell e Menck (1998)	Estados Unidos	84.836	60-69 (20,4) e 55 (média)
Pruthi <i>et al.</i> (2009)	Manitoba - Canadá	3365	M 60-79 (38) e F 40-59 (33)
Metelitsa <i>et al.</i> (2010)	Alberta – Canadá	3479	M > 50 (64,7) e F < 50 (51,7)
América Latina			
Cabrera <i>et al.</i> (1994)	Chile	113	40-60 (43) e 52 (média)
Garsaud <i>et al.</i> (1998)	Martinica – Caribe	85	M 61 (média) e F 62 (média)
Loria e Matos (2001)	Argentina	101	40-59 (28,7)
Valentín <i>et al.</i> (2007)	Porto Rico	1568	61-80 (38) e 60 (média)
Ásia			
Rahnama, Shamsi e Nasiri (2010)	Irã	125	51-80 (83) e 59 (média)
Ishiara (2001)	Japão	1174	60-79 (43)

M: masculino, F : feminino, (-): informação não disponível

SEXO

Quanto ao gênero, na região sul do Brasil a maioria dos estudos encontrou predominância de MM no sexo feminino, com porcentagens variando de 50,8 a 67% (PONZIO *et al.*, 1998; BAKOS, 1991; BATTISTI *et al.* 2009; BORGES *et al.*, 2007; DIMATOS *et al.*, 2009; GON; MINELLI; GUEMBAROVSKI, 2001; MORENO, 2005; VENEGAS *et al.*, 1992; BAKOS *et al.*, 2002). Em outras regiões do Brasil, o sexo feminino também foi mais prevalente na maioria das publicações, com variação de 52,4 a 78% (FERREIRA; MACIEIRA; COELHO, 1997; BRANDÃO *et al.*, 1998; CRIADO *et al.*, 1999; DONATO; YOKOMIZO; ROSA, 1997; FERRARI JR. *et al.*, 2008; MAIA *et al.*, 2002; PINHEIRO *et al.*, 2003). Fernandes *et al.* (2005) e Sortino-Rachoud, Curado e Latorre (2006) encontraram igualdade entre os sexos, enquanto Castro *et al.* (1996) obtiveram 65% de indivíduos do sexo masculino.

Na Europa há predomínio do sexo feminino na maioria dos estudos, com frequências que variam de 50,7 a 64% (LINDHOLM *et al.*, 2004; BUETTNER *et al.*, 2005; DE VRIES *et al.*, 2007; GARBE; McLEOD; BUETTNER, 2000; KATALINIC; KUNZE; SCHAFER, 2003; LIPSKER *et al.*, 2007; NAGORE *et al.*, 2006; NEWNHAN; MOLLER, 2002; PELLACANI *et al.*, 2008; RICHTIG *et al.*, 2007; MACKIE *et al.*, 1992). Já no Canadá verifica-se ligeiro predomínio do sexo feminino (METELITSA *et al.*, 2010; PRUTHI *et al.*, 2009). Tanto na Austrália (EK *et al.*, 2005; GARBE; McLEOD; BUETTNER, 2000) quanto nos EUA (CHANG; KARNELL; MENCK, 1998; JEMAL *et al.*, 2001; URIST; KARNELL, 1994) há predominância do sexo masculino. Na Nova Zelândia, Liang, Robinson e Martin (2010) referiram igualdade entre os sexos. Na América Latina, Cabrera *et al.* (1994) no Chile, Valentín *et al.* (2007) em Porto Rico e Garsaud *et al.* (1998) no Caribe revelaram maior frequência do sexo feminino. Em contrapartida, Loria *et al.* (2001) encontraram, na Argentina, 55% de homens. Na Ásia, Chen *et al.* (1999) em Taiwan e Rahnama, Shamsi e Nasiri (2010) no Irã reportaram predomínio do sexo masculino, 74,5% e 52%, respectivamente. Contudo, Ishihara, Saída e Yamamoto (2001), no Japão, identificaram o sexo feminino como o mais comum (51,5%) (QUADRO 3).

Nos locais com menor incidência do MM, como a Europa e o Brasil, há predomínio do sexo feminino e, em oposição, nos países de maior incidência, como Austrália, Nova Zelândia e EUA, há preponderância do sexo masculino ou igualdade entre os sexos

QUADRO 3

Distribuição do gênero predominante em pacientes portadores de melanoma na literatura nacional e internacional de língua inglesa e não-inglesa

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Sexo (%)
Brasil			
Bakos (1991)	Porto Alegre – RS	153	F (60,1)
Venegas <i>et al.</i> (1992)	Porto Alegre – RS	101	F (55,0)
Nasser (1993)	Blumenau – SC	209	M(50,5)
Lucas <i>et al.</i> (1994)	Vitória - ES	30	F (73,4)
Castro <i>et al.</i> (1996)	São Paulo – SP	20	M(65,0)
Ferreira,Macieira e Coelho (1997)	Rio de Janeiro – RJ	42	F (52,4)
Donato,Yokomizo e Rosa (1997)	São Paulo – SP	58	F (74,0)
Brandão <i>et al.</i> (1998)	Salvador – BA	76	F (55,2)
Criado <i>et al.</i> (1999)	São Paulo – SP	222	F (69,3)
Gon,Minelli e Guembarovsk(2001)	Londrina – PR	303	F (54,4)
Bakos <i>et al.</i> (2002)	Porto Alegre – RS	103	F (67,0)
Maia <i>et al.</i> (2002)	São Paulo – SP	190	F (58,9)
Lapa <i>et al.</i> (2002)	São Paulo – SP	115	F (64,0)
Pinheiro <i>et al.</i> (2003)	Brasília – DF	32	F (78,0)
Fernandes <i>et al.</i> (2005)	Rio de Janeiro – RJ	65	F = M
Moreno (2005)	Chapecó – SC	118	F (57,0)
Sortino-Rachoud,Curado,Latorre (2006)	Goiânia – GO	290	F = M
Borges <i>et al.</i> (2007)	Passo Fundo- RS	229	F (56,8)
Ferrari Jr. <i>et al.</i> , (2008)	São Paulo – SP	364	F (58,8)
Battisti <i>et al.</i> (2009)	Florianópolis – SC	81	F (56,0)
Dimatos <i>et al.</i> (2009)	Florianópolis – SC	105	F (55,6)
Brandão <i>et al.</i> (2011)	Belo Horizonte - MG	166	F (61,0)
Europa			
Newnhan e Moller (2002)	Inglaterra	19.917	F (62,0)
Katalinic,Kunze e Schafer (2003)	Alemanha	1784	F (56,7)
Lindholm <i>et al.</i> (2004)	Suécia	12533	F (50,7)
Buettner <i>et al.</i> (2005)	Alemanha, Suíça, Áustria	45.483	F (55,7)
Lasithiotakis <i>et al.</i> (2006)	Creta (Grécia)	97	F = M
Nagore <i>et al.</i> (2006)	Espanha (Valencia)	1571	F (54,7)
De Vries <i>et al.</i> (2007)	Holanda	4016	F (59,0)
Richtig <i>et al.</i> (2007)	Áustria	1082	F (52,7)
Lipsker <i>et al.</i> (2007)	França	2020	F (56,3)
Pellacani <i>et al.</i> (2008)	Itália	4528	F (52,6)
Austrália e Nova Zelândia			
Garbe,McLeod e Buettner(2000)	Austrália (Queensland)	5284	M (56,8)
Liang, Robinson e Martin (2010)	Nova Zelândia	8262	F = M
Estados Unidos e Canadá			
Reintgen <i>et al.</i> (1982)	Estados Unidos	2581	M (52,0)
Chang, Karnell e Menck (1998)	Estados Unidos	84.836	M (54,3)
Urist e Karnell (1994)	Estados Unidos	8310	M (55,2)

Continua QUADRO 3

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Sexo (%)
Pruthi <i>et al.</i> (2009)	Canadá (Manitoba)	3365	F (51,6)
Metelitsa <i>et al.</i> (2010)	Canadá (Alberta)	3479	F (51,0)
América Latina			
Cabrera <i>et al.</i> (1994)	Chile	113	F (60,2)
Garsaud <i>et al.</i> (1998)	Martinica (Caribe)	85	F (66,0)
Loria e Matos (2001)	Argentina	101	M (54,5)
Valentin <i>et al.</i> (2007)	Porto Rico	1568	F (51,8)
Ásia			
Chen <i>et al.</i> (1999)	Taiwan	51	M (74,5)
Ishihara,Saida e Yamamoto (2001)	Japão	1174	F (51,5)
Rahnama, Shamsi e Nasiri (2010)	Irã	125	M (52)

M – masculino, F - feminino

LOCALIZAÇÃO

A localização do MM varia de acordo com o sexo e com o tipo histológico, ocorrendo com mais frequência no dorso dos homens e nas pernas das mulheres, segundo dados da literatura mundial (PAEK *et al.*, 2008). Entretanto, Lucas *et al.* (1994), no sudeste do Brasil, e Nasser (1993), no sul do país, encontraram predomínio dos MM na cabeça e pescoço (QUADRO 4).

QUADRO 4

Distribuição da localização predominante da lesão primária em pacientes portadores de melanoma na literatura nacional e internacional de língua inglesa e não-inglesa

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Localização (%)
Brasil			
Lucas <i>et al.</i> (1994)	Vitória – ES	30	CP (33,3)
Castro <i>et al.</i> (1996)	São Paulo - SP	20	T (50,0)
Fernandes <i>et al.</i> (1996)	Rio de Janeiro - RJ	47	E (50,9)
Donato, Yokomizo e Rosa (1997)	São Paulo - SP	58	M – T (35,7), F- MI (36,4)
Brandão <i>et al.</i> (1998)	Salvador – BA	76	T + E (86,8)
Criado <i>et al.</i> (1999)	São Paulo - SP	222	M - TP (29,4), F - MI (38,3)
Lapa <i>et al.</i> (2002)	São Paulo - SP	115	CP + T (61,0)
Pinheiro <i>et al.</i> (2003)	Brasília - DF	32	E (50,0)
Fernandes <i>et al.</i> (2005)	Rio de Janeiro - RJ	65	T (35,3)
Sortino-Rachoud, Curado, Latorre (2006)	Goiânia - GO	290	T = CP (25,9)

Continua QUADRO 4

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Localização (%)
Ferrari Jr. <i>et al.</i> (2008)	São Paulo – SP	364	M – T (38,0), F - E (43,7)
Moreno (2005)	Londrina – PR	59	E (35,6)
Venegas <i>et al.</i> (1992)	Porto Alegre - RS	101	E (36,7)
Nasser (1993)	Blumenau - SC	209	M – T (42,3), F - MI (32,3)
Ponzio <i>et al.</i> (1998)	Porto Alegre - RS	167	M – T (34,6), F - E (47,0)
Bakos <i>et al.</i> (1998)	Porto Alegre - RS	94	T (34)
Gon, Minelli e Guembarovsk (2001)	Londrina – PR	303	M – T (-), F - MI (-)
Bakos <i>et al.</i> (2002)	Porto Alegre - RS	103	M – D (29,4), F - MI (24,6)
Moreno (2005)	Chapecó – SC	118	E (38,9)
Borges <i>et al.</i> (2007)	Passo Fundo- RS	229	M – D (49,5), F - MI (33,1)
Battisti <i>et al.</i> (2009)	Florianópolis - SC	81	M – T (21,0), F - E (25,9)
Brandão <i>et al.</i> (2011)	Belo Horizonte - MG	166	CP (30,7)
Europa			
Buettner <i>et al.</i> (2005)	Alemanha, Suíça, Áustria	45.483	M - T (40,3), F- MI (42,7)
Lasithiotakis <i>et al.</i> (2006)	Creta (Grécia)	97	T (39,0)
Lasithiotakis <i>et al.</i> (2006)	Alemanha	432	T (33,8)
Katalinic, Kunze e Schafer (2003)	Alemanha	1784	M - T (46,8), F - MI (39,5)
De Vries <i>et al.</i> (2007)	Holanda	4016	M - T (44,7), F - MI (40,0)
Mackie <i>et al.</i> (1992)	Escócia	3813	M - T (37,4), F - MI (41,8)
Lipsker <i>et al.</i> (2007)	França	2020	M - T (48,6), F - MI (38,1)
Newnhan e Moller (2002)	Inglaterra	19.917	M - T (34,0), F - MI (46,2)
Garbe, McLeod e Buettner (2000)	Alemanha, Suíça, Áustria	7842	M - T (57,0), F - MI (40,0)
Lindholm <i>et al.</i> (2004)	Suécia	12533	M - T (56,7), F - MI (34,7)
Pellacani <i>et al.</i> (2008)	Itália	4528	T (38,3)
Nagore <i>et al.</i> (2006)	Espanha (Valencia)	1571	M - T (49,6), F - MI (29,1)
Austrália e Nova Zelândia			
Garbe, McLeod e Buettner (2000)	Austrália (Queensland)	5284	M - T (47,0), F - MI (37,0)
Liang, Robinson e Martin (2010)	Nova Zelândia	8262	M - T (44,2), F - MI (38,1)
Estados Unidos e Canadá			
Chang, Karnell e Menck (1998)	Estados Unidos	84.836	M-CP+T (65,0), F -MI+MS (55,0)
Urist e Karnell (1994)	Estados Unidos	8310	T (29,4)
Reintgen <i>et al.</i> (1982)	Estados Unidos	2581	T (39,0)
Metelitsa <i>et al.</i> (2010)	Canadá (Alberta)	3479	M - T (43,8), F - MI (34,2)
Pruthi <i>et al.</i> (2009)	Canadá (Manitoba)	3365	M - T (41,0), F - MI (34,6)
Loria e Matos (2001)	Argentina	101	M - T (64,7), F - MI (41,3)
Valentin <i>et al.</i> (2007)	Porto Rico	1568	M - T (28,0), F - MI (27,0)
Garsaud <i>et al.</i> (1998)	Martinica (Caribe)	85	A (58,0)
Ásia			
Chen <i>et al.</i> (1999)	Taiwan	51	A (68,6)
Ishihara, Saida e Yamamoto (2001)	Japão	1174	A (53,3)
Rahnama, Shamsi e Nasiri (2010)	Irã	125	E (44,0)

A: acral, CP: cabeça e pescoço, E: extremidades, F: feminino, M: masculino, MI: membro inferior, MS: membro superior, T: tronco.

PATOGÊNESE

A patogênese do MM reflete complexa interação de fatores genéticos, constitucionais e ambientais (BERWICK; ERDEI; HAY, 2009; DE VRIES; COEBERGH, 2004; LENS; DAWES, 2004; PAEK *et al.*, 2008). A exposição ao sol é o fator ambiental de maior relevância (GANDINI *et al.*, 2005a; PSATY *et al.*, 2010). A sensibilidade ao sol é definida pela pigmentação da pele, cabelos e olhos e reação da pele ao sol (susceptibilidade a queimaduras e capacidade de bronzear). Considerando essas características, Fitzpatrick (1988) classificou os indivíduos em seis fototipos: I- queima fácil e nunca bronzeia; II- quase sempre queima e raramente bronzeia; III- queima e bronzeia moderadamente; IV- raramente queima e bronzeia facilmente; V- raramente queima e sempre bronzeia; VI- nunca queima e é totalmente pigmentado. Indivíduos que queimam facilmente e apresentam dificuldade em bronzear (fototipos I e II) parecem ter alto risco de desenvolver MM (KATSAMBAS; NICOLAIDOU, 1996).

O padrão de exposição solar intermitente, principalmente durante a infância, parece ter importante influência (BERWICK; ERDEI; HAY, 2009; DE VRIES; COEBERGH, 2004; KATSAMBAS; NICOLAIDOU, 1996; LENS; DAWES, 2004; MARKOVIC *et al.*, 2007; MARKS, 2000; PAEK *et al.*, 2008; PSATY *et al.*, 2010), estimando-se que o risco de MM em pessoas com histórico de queimadura solar com bolhas seja duas vezes mais alto (ELWOOD; JOPSON, 1997; VEIEROD *et al.*, 2003).

Bakos *et al.* (2002), em estudo caso-controle em Porto Alegre, encontraram, a partir de análise multivariada, episódios frequentes de queimaduras solares como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de MM na população branca estudada. Loria e Matos (2001) identificaram risco quase duas vezes e meia mais alto de MM em indivíduos com relato de queimaduras solares antes dos 15 anos de idade. Classicamente, as áreas intermitentemente expostas ao sol são o dorso, no homem, e as pernas, na mulher. Como o MES ocorre com mais frequência nesses locais, é a variante do MM que mais se associa à exposição solar intermitente (KATSAMBAS; NICOLAIDOU, 1996; MARKS, 2000).

Ademais, a exposição solar crônica também parece ter relevância, principalmente na gênese do LM/LMM, que é mais comum em idosos e em áreas cronicamente expostas ao sol,

como face, pescoço, couro cabeludo e orelhas, estes dois últimos principalmente em homens (KATSAMBAS; NICOLAIDOU, 1996; PAEK *et al.*, 2008).

Entre os fatores de risco constitucionais, a cor da pele tem destaque, já que o MM é acentuadamente mais comum em indivíduos claros (GELLER *et al.*, 2007; MARKS, 2000; REINTGEN *et al.*, 1982). Estudos indicam risco de desenvolvimento dessa neoplasia 10 vezes mais alto em indivíduos caucasianos que em outras etnias, fato provavelmente relacionado à sensibilidade da pele clara à exposição solar (KATSAMBAS; NICOLAIDOU, 1996; MARKOVIC *et al.*, 2007). Cress e Holly (1997) acreditam que a baixa incidência de MM em hispânicos, asiáticos e negros residentes nos EUA possa ser atribuída ao efeito protetor da pele com mais pigmentação melânica.

Desta forma, na população branca existe evidência de correlação entre exposição solar e MM, enquanto nos não-brancos esse fator de risco é menos estabelecido (DE VRIES *et al.*, 2007; HUI *et al.*, 2007).

Na região sul do país, a maioria dos estudos se refere à população predominantemente branca, chegando a 100% em algumas casuísticas (BAKOS, 1991; BAKOS *et al.*, 2002; DIMATOS *et al.*, 2009; MORENO, 2005; NASSER, 1993; PONZIO *et al.*, 1998; VENEGAS *et al.*, 1992). Nas outras áreas do Brasil, em que há menor proporção de indivíduos brancos, Pinheiro *et al.* (2003), Ferrari Jr (2008), Fernandes *et al.* (1996 e 2005), e Brandão *et al.* (1998) informaram 87,5; 86,3; 84, 83 e 82,9% de pacientes com pele clara, respectivamente (QUADRO 5).

Como descrito anteriormente, indivíduos negros, amarelos e hispânicos possuem proporção significativa de MLA, enquanto os brancos apresentam maior frequência de MES (CRESS; HOLLY, 1997; KATSAMBAS; NICOLAIDOU, 1996).

QUADRO 5

Distribuição da cor da pele predominante de pacientes portadores de melanoma na literatura nacional e internacional de língua inglesa e não-inglesa

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Cor (%)
Brasil			
Bandiera e Prudente (1967)	São Paulo - SP	275	B (92,8)
Bakos (1991)	Porto Alegre - RS	153	B (100)
Venegas <i>et al.</i> (1992)	Porto Alegre - RS	101	B (99,0)
Nasser (1993)	Blumenau - SC	209	B (100)
Lucas <i>et al.</i> (1994)	Vitória - ES	30	B (86,6)
Castro <i>et al.</i> (1996)	São Paulo - SP	20	B (100)
Fernandes <i>et al.</i> (1996)	Rio de Janeiro - RJ	47	B (84,0)
Ferreira, Macieira e Coelho (1997)	Rio de Janeiro - RJ	42	B (90,0)
Brandão <i>et al.</i> (1998)	Salvador - BA	76	B (82,9)
Ponzio <i>et al.</i> (1998)	Porto Alegre - RS	167	B (100)
Criado <i>et al.</i> (1999)	São Paulo - SP	222	B (98,2)
Maia <i>et al.</i> (2002)	São Paulo - SP	190	B (91,1)
Lapa <i>et al.</i> (2002)	São Paulo - SP	115	B (94,0)
Bakos <i>et al.</i> (2002)	Porto Alegre - RS	103	B (100)
Pinheiro <i>et al.</i> (2003)	Brasília - DF	32	B (87,5)
Fernandes <i>et al.</i> (2005)	Rio de Janeiro - RJ	65	B (83,0)
Moreno (2005)	Chapecó - SC	118	B (100)
Ferrari Jr. <i>et al.</i> (2008)	São Paulo - SP	364	B (86,3)
Dimatos <i>et al.</i> (2009)	Florianópolis - SC	105	B (100)
Brandão <i>et al.</i> (2011)	Belo Horizonte - MG	166	B (74,0)
Europa			
Buettner <i>et al.</i> (2005)	Alemanha, Suíça, Áustria	45.483	B (95,6)
Lasithiotakis <i>et al.</i> (2006)	Alemanha	432	B (100)
Estados Unidos e Canadá			
Reintgen <i>et al.</i> (1982)	Estados Unidos	2612	B (98,8)
Chang, Karnell e Menck (1998)	Estados Unidos	84.836	B (93,7)
América Latina			
Garsaud <i>et al.</i> (1998)	Martinica (Caribe)	85	N (75,0)

B: branco, N: negro.

Outros fatores de risco constitucionais incluem múltiplos nevos melanocíticos comuns, nevos atípicos, nevos congênitos, história familiar de MM, história de câncer de pele não-melanoma, xeroderma pigmentoso e imunossupressão (BERWICK; ERDEI; HAY, 2009; MARKS, 2000; PAK *et al.*, 2008; PSATY *et al.*, 2010).

Estudos epidemiológicos têm sistematicamente salientado o nevo melanocítico, seja o comum ou o atípico, como um dos principais marcadores independentes de risco para o desenvolvimento do MM, sendo esse risco proporcional ao número de nevos (BAUER; GARBE, 2003; GANDINI *et al.*, 2005b).

Quando se considera a existência de 50 **nevos melanocíticos comuns**, o risco relativo varia em diferentes estudos de 2,6 a 59,3 (BAUER; GARBE, 2003). Gandini *et al.* (2005b), em estudo de metanálise, evidenciaram risco relativo de 6,3 para indivíduos com mais de 100 nevos comuns comparados com aqueles com menos de 15 nevos.

Em relação aos **nevos atípicos**, vários trabalhos os indicam como o fator de risco de maior relevância para o desenvolvimento de MM (GREENE, 1997). A intensidade desse risco depende do número de nevos atípicos e da sua ocorrência esporádica ou familiar (BAUER; GARBE, 2003). Gandini *et al.* (2005b), em estudo de metanálise, demonstraram risco relativo de MM variando de 2,4, diante de um ou mais nevos atípicos, a 32, para 10 ou mais dessas lesões. O nevo atípico familiar, com herança autossômica dominante, embora raro, apresenta risco significativamente mais alto de MM do que na sua forma esporádica. Considera-se o nevo como atípico quando compartilha um ou mais dos ABCDs do MM (GARBE; EIGENTLER, 2007; SCHAFFER, BOLOGNIA, 2000; TUCKER *et al.*, 1997).

Embora essas lesões tenham sido inicialmente descritas a partir de suas características histológicas com a denominação de nevo displásico ou nevo de Clark, ganhou destaque gradativo na literatura a sua relevância baseada em parâmetros eminentemente clínicos, independente da existência ou não de atipia histológica correspondente (CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON EARLY MELANOMA, 1992). Neste estudo, os termos nevo atípico e nevo displásico serão usados como sinônimos.

Como o número de nevos parece se correlacionar com a exposição solar, principalmente na infância, eles são considerados um marcador indireto da exposição ao sol (DE VRIES; COEBERGH, 2004; MACKIE; HAUSCHILD, 2009; MARKS, 2000).

Em torno de 25 a 30% dos casos, o MM ocorre associado a um nevo preexistente (BEVONA *et al.*, 2003; MARKS, 2000; MASBACK *et al.*, 1994; PAEK *et al.*, 2008), representando, entretanto, mais um marcador genético de risco do que um precursor, uma vez que a maioria dos MM surge *de novo* (MARKS, 2000; PAEK *et al.*, 2008). Os MM que se associam a um nevo prévio são mais frequentes no tronco, usualmente da variante MES, e tendem a surgir em indivíduos mais jovens (BEVONA *et al.*, 2003; PURDUE *et al.*, 2005).

A história familiar de MM também representa importante fator de risco, presente em cerca de 10% dos casos (HEMMINKI; LÖNNSTEDT; VAITTINEN, 2001). Estima-se que pacientes com história de MM em parentes de primeiro grau tenham quase duas vezes mais chances de desenvolver o tumor (BERWICK; ERDEI; HAY, 2009; MARKOVIC *et al.*, 2007). Quanto mais alto o número de familiares acometidos, mais alto o risco, podendo este se elevar em 35 a 70 vezes quando três ou mais familiares apresentam MM (PAEK *et al.*, 2008).

Os dois principais genes associados ao MM familiar são o CDKN2A e o CDK4. O primeiro é identificado em aproximadamente 25% dos casos de MM familiar, enquanto o segundo é encontrado em frequência mais baixa (BELFORT; WAISNTEIN, 2010; MARKOVIC *et al.*, 2007; PAEK *et al.*, 2008; PSATY *et al.*, 2010). Além do MM, mutações no CDKN2A também conferem risco aumentado de câncer de pâncreas e astrocitoma (MARKOVIC *et al.*, 2007; PAEK *et al.*, 2008; PSATY *et al.*, 2010). Recentemente, alterações no gene do receptor da melanocortina 1 (MC1R) também foram associadas ao MM. Mutações nesse gene estão fortemente associadas a cabelos ruivos, pele branca e olhos claros, efélides e sensibilidade ao sol, características que correspondem justamente ao fenótipo de mais alto risco de MM. Mutações no MC1R são mais frequentes que aquelas no CDKN2A (MACKIE; HAUSCHILD, 2009; MARKOVIC *et al.*, 2007; PAEK *et al.*, 2008). Mutações em outros genes supressores tumorais, como, por exemplo, BRCA2 e NF1, podem também estar relacionadas à predisposição hereditária ao MM (NEUHAUSEN *et al.*, 1998). As do BRCA2 se relacionam a mais susceptibilidade a câncer de mama e parecem se associar a risco aumentado em quase três vezes de MM (GOGGINS; GAO; TSAO, 2004; LEVY-

LAHAD; FRIEDMAN, 2007; THE BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM, 1999).

A síndrome do nevo atípico e MM familiar caracterizam-se pela existência de dois ou mais parentes de primeiro grau com múltiplos nevos atípicos e história de MM. Mutações no CDKN2A são frequentes nesses indivíduos que costumam desenvolver MM precocemente, bem como múltiplos MM primários (ELDER, 2010; FRIEDMAN *et al.*, 2009). Pacientes com essa síndrome apresentam risco quase 100 vezes mais alto de desenvolver MM e em quase metade deles o tumor surge antes dos 50 anos (TUCKER *et al.*, 1993).

O xeroderma pigmentoso é uma genodermatose rara, autossômica recessiva, com pelo menos sete subtipos, cada um deles com um gene responsável. As mutações nesses genes levam a defeito no reparo do DNA danificado pela radiação ultravioleta, resultando no risco 600 a 2.000 vezes mais alto de cânceres de pele, incluindo o MM. Esses tumores começam a surgir, classicamente, em idade precoce, habitualmente na primeira década de vida (DE VRIES; COEBERGH, 2004; JEN; MURPHY; GRANT-KELS, 2009; MARKS, 2000; PAEK *et al.*, 2008; SOBER *et al.*, 1991). A localização preferencial das neoplasias é na cabeça e no pescoço (DOWNARD; RAPKIN; GOW, 2007).

O nevo melanocítico congênito gigante (NMCG), definido quando a lesão atinge ≥ 20 cm em seu maior diâmetro em adultos, apresenta risco aumentado de MM, que varia entre 5 e 10% (SHAH, 2010). O tumor tende a ocorrer precocemente, principalmente nos primeiros cinco anos de vida, sendo 70% diagnosticados antes dos 10 anos de idade (JEN; MURPHY; GRANT-KELS, 2009; KOVALYSHYN; BRAUN; MARGHOOB, 2009; SHAH, 2010; SLUTSKY *et al.*, 2010; TROMBERG *et al.*, 2005). O MM, nesses casos, quando de localização cutânea, pode ter origem não-epidérmica, dificultando a detecção clínica e contribuindo para diagnóstico usualmente tardio. Os NMCGs em localização axial (paravertebral, cabeça e pescoço), especialmente se associados a múltiplas lesões satélites, possuem risco aumentado de melanocitose neurocutânea bem como de MM no sistema nervoso central (SNC) (MAKKAR; FRIEDEN, 2004; SHAH, 2010).

Nevos melanocíticos congênitos pequenos (< 1,5 cm) e médios (entre 1,5 e 19,9 cm) também são considerados fatores de risco de MM, mas com menor intensidade do que o NMCG (KRENGEL; HAUSCHILD; SCHAFER, 2006; SHAH, 2010). O MM associado ao nevo congênito pequeno e médio costuma ocorrer após a puberdade e tende a surgir mais superficialmente, na junção dermoepidérmica, facilitando sua detecção e, conseqüentemente, favorecendo o diagnóstico mais precoce (KOVALYSHYN; BRAUN; MARGHOOB, 2009; MARGHOOB, 2002).

A radiação ultravioleta foi identificada como fator de risco não apenas para o MM, como previamente citado, como também para os outros dois principais cânceres de pele - carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CCE) (ARMSTRONG; KRICKER, 2001). Um estudo identificou alto risco de MM em pacientes portadores de CBC e/ou CCE (MARGHOOB *et al.*, 1995), enquanto outros identificaram, de forma análoga, alto risco de CBC e/ou CCE em portadores de MM (GANDINI *et al.*, 2005c; KROMPONZOS *et al.*, 2000; VAN DER VELDEN *et al.*, 2009; WOLFF; WOLINA, 2000).

Outro tumor cutâneo com associação ao MM é a micose fungoide. Em estudo abrangendo 250 pacientes com essa neoplasia, encontrou-se risco 15 vezes mais alto de desenvolvimento de MM (PIELOP; BROWNELL; DUVIC, 2003). A literatura, contudo, é escassa e com dados controversos, com trabalhos descrevendo risco aumentado ou não de associação com a micose fungoide (HUANG *et al.*, 2007). São aventadas as possibilidades da exposição solar aumentar a chance de ocorrência de ambas neoplasias bem como compartilhamento de mutações no p16. A imunossupressão causada pelo linfoma e/ou pela quimioterapia poderia também elevar o risco de MM. Entretanto, estudos adicionais são necessários para melhor esclarecimento (AMICHAH *et al.*, 1998; HUANG *et al.*, 2007; MacCINTOSH *et al.*, 2010; TSAO; KWITKIWSKI; SOBER, 2002).

A imunossupressão devido ao câncer, seu tratamento ou à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) também tem sido associada ao MM (PSATY *et al.*, 2010).

O risco de MM está aumentado em pacientes com história de leucemia linfocítica crônica ou linfoma não-Hodgkin, independentemente do tratamento (BRENNAN *et al.*, 2000; LEVI *et al.*, 1996; McKENNA *et al.*, 2003).

Há relatos de aumento do risco de MM após transplante de órgãos, sendo esse tumor responsável por 6% dos cânceres pós-transplante em adultos e 15% em crianças (EUVRARD; KANITAKIS; CLAUDY, 2003; JENSEN *et al.*, 1999).

Downard, Rapkin e Gow (2007) referem que a imunossupressão como resultado de doença hematológica ou infecciosa ou, ainda, induzida por transplante de órgãos ou medula óssea aumenta o risco de MM, na população pediátrica, em três a seis vezes.

Em relação ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), Grulich *et al.* (2007), em metanálise, encontraram risco de MM em pacientes HIV-positivo 1,24 vez mais alto que a população geral. Já Patel *et al.* (2008) e Hessol *et al.* (2007) apuraram estimativas de risco mais alto que a referida, 2,6 e 2,4 vezes, respectivamente. Rodrigues *et al.* (2002) informaram que, entre os HIV-positivo com MM, o tempo livre de doença, bem como a sobrevida, eram significativamente menores que os dos controles, sugerindo que o MM pode ser mais agressivo nesses pacientes.

PARÂMETROS HISTOLÓGICOS

A espessura do tumor (índice de Breslow) é o fator mais importante na avaliação do risco de recorrência e metástases, bem como parâmetro crucial no manejo dos pacientes, uma vez que determina não apenas a margem da excisão cirúrgica como também a indicação para a realização da pesquisa de linfonodo sentinela (BALCH *et al.*, 1978; BRESLOW, 1970; VAN Der ESCH *et al.*, 1981; WAGNER *et al.*, 2000). Compreende a dimensão vertical, medida da parte mais profunda da invasão tumoral até o topo da camada granulosa ou a parte mais superficial de células abaixo da ulceração, por meio de ocular milimetrada (BRESLOW, 1970). A espessura tumoral é descrita em vários estudos, a partir de análise multivariada, como o fator prognóstico mais importante para o MM nos estádios I e II, já que está diretamente relacionada ao risco de metástases e, conseqüentemente, à sobrevida

(BALCH *et al.*, 2009; DE VRIES *et al.*, 2007; DE VRIES; COEBERGH, 2004; GARBE; EIGENTLER, 2007; LEITER *et al.*, 2004; METELITSA *et al.*, 2010; WAGNER *et al.* 2000).

Na literatura internacional tem prevalecido, como sugerido na última versão de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), a classificação dos MM, segundo o índice de Breslow, em finos (<1 mm), intermediários (1-4 mm) e espessos (>4 mm) (BALCH *et al.*, 2009; DE VRIES *et al.*, 2007; JEMAL *et al.*, 2001; LASITHIOTAKIS *et al.*, 2009; NAGORE *et al.*, 2006).

Alguns trabalhos referenciam, nos últimos anos, em vários países do mundo, aumento da incidência de MM finos e estabilização dos espessos (GARBE; LEITER, 2009; GELLER *et al.*, 2007; MACKIE; HAUSCHILD, 2009; METELITSA *et al.*, 2010). Em relação à literatura brasileira, alguns autores também encontraram alta proporção de MM finos, em concordância, portanto, com os achados da literatura internacional (BORGES *et al.*, 2007; CASTRO *et al.*, 1996; DIMATOS *et al.*, 2009; DONATO; YOKOMIZO; ROSA, 1997; PINHEIRO *et al.*, 2003) (QUADRO 6). A explicação plausível para a alta incidência de MM finos é a sua detecção mais precoce, em estádios iniciais, fato que também contribui para a melhora da sobrevida (ARMSTRONG; KRICKER, 1994; DE VRIES; COEBERGH, 2004; GARBE; EIGENTLER, 2007; PAEK *et al.*, 2008; SOBER *et al.*, 1991).

Observa-se que homens e idosos apresentam maior frequência de lesões espessas, assim como indivíduos não-brancos (CRESS; HOLLY, 1997; GARSAUD *et al.*, 1998; REINTGEN *et al.*, 1982; URIST; KARNELL, 1994). Já as mulheres e os jovens cursam com MM inicial em elevada proporção (BALCH *et al.*, 2001; BUETTNER *et al.*, 2005; LINDHOLM *et al.*, 2004).

O nível de Clark, ou nível de invasão tumoral, representa o grau de penetração das células neoplásicas nas camadas da pele. Compreende cinco níveis: I - lesões intraepidérmicas; II - acometimento da derme papilar; III - limite entre a derme papilar e a derme reticular; IV - invasão da derme reticular; V - invasão da hipoderme (CLARK JR. *et al.*, 1969). Era

considerado inicialmente fator prognóstico independente junto à espessura tumoral. Na versão de 2001 do estadiamento do AJCC, esse índice era incluído como parâmetro prognóstico para lesões com Breslow < 1 mm (BALCH *et al.*, 2001 e 2009; FERNANDES *et al.*, 2005; LEITER *et al.*, 2004). Atualmente, o nível de Clark é considerado no estadiamento do MM fino, apenas quando as informações sobre ulceração e índice mitótico não estiverem presentes (BALCH *et al.*, 2009)

A ulceração é outra característica histológica associada a marcante agressividade (ZETTERSTEN *et al.*, 2003), determinando pior sobrevida (BALCH *et al.*, 2009). Battisti *et al.* (2009) ressaltaram alta proporção de óbitos em pacientes com MM ulcerado em comparação com aqueles sem essa característica. Ferrari Jr. *et al.* (2008) registraram ulceração em 47,4% dos tumores invasivos, sendo que, em homens, 52% das lesões e, nas mulheres, 33,3% eram ulceradas. Lindholm *et al.* (2004) relataram sobrevida de 72% em cinco anos em pacientes portadores de MM ulcerado, enquanto a do MM sem ulceração era de 94%.

Estudos atuais consideram que a presença de mitoses piora o prognóstico dos pacientes com MM (BALCH *et al.*, 2009). Análise multivariada com 10.233 pacientes com MM indicou que o índice de mitoses é o segundo fator mais importante para o prognóstico, atrás da espessura tumoral. A correlação mais significativa com a sobrevida foi com pelo menos uma mitose por mm² (BALCH *et al.*, 2009).

Em análise multivariada com 4.861 MM finos, enfatizou-se que a espessura tumoral, o índice de mitoses e a ulceração são mais importantes para o prognóstico que o nível de invasão de Clark (BALCH *et al.*, 2009). Leiter *et al.* (2004) acreditam que o nível de Clark não parece ser um fator de risco ou fator prognóstico.

QUADRO 6

Espessura tumoral predominante de melanomas na literatura nacional e internacional de língua inglesa e não-inglesa

Autor (Ano)	Local	Nº de casos	Espessura tumoral mm (%)
Brasil			
Castro et al. (1996)	São Paulo – SP	20	in situ + ≤ 1 (75)
Ferreira, Macieira e Coelho (1997)	Rio de Janeiro – RJ	42	$> 1,5$ (59), 1,86 (média)
Donato, Yokomizo e Rosa (1997)	São Paulo – SP	58	$\leq 0,75$ (48,2)
Criado et al. (1999)	São Paulo – SP	222	0,75-3 (46,6)
Gon, Minelli e Guembarovsk (2001)	Londrina – PR	303	$> 0,75$ (75), 3,17 (média)
Lapa et al. (2002)	São Paulo – SP	115	$> 1,5$ (64)
Pinheiro et al. (2003)	Brasília – DF	32	$< 0,75$ (42,3)
Fernandes et al. (2005)	Rio de Janeiro – RJ	65	in situ+ < 1 (55,3)
Moreno (2005)	Chapecó – SC	118	3,09 (média)
Borges et al. (2007)	Passo Fundo- RS	229	≤ 1 (47,2)
Lebsa-Weber et al. (2007)	Florianópolis – SC	496	> 1 (82)
Ferrari Jr. et al. (2008)	São Paulo – SP	364	$> 1,0$ (60), 4,88 (média), F $\leq 1,0$ (42,1), M $> 4,0$ (40)
Battisti et al. (2009)	Florianópolis – SC	81	in situ+ ≤ 1 (70),2,63 (média)
Dimatos et al. (2009)	Florianópolis – SC	105	< 1 (69,4)
Brandão et al. (2011)	Belo Horizonte - MG	166	in situ + ≤ 1 (72,2)
Europa			
Mackie et al. (1992)	Escócia	3813	F $< 1,5$ (18,6) e M $> 3,5$ (14,6)
Garbe, McLeod e Buettner (2000)	Alemanha, Suíça, Áustria	7842	$\leq 0,75$ (45,7)
Lindholm et al. (2004)	Suécia	12533	≤ 1 (55,1)
Buettner et al. (2005)	Alemanha, Suíça, Áustria	45.483	≤ 1 (55,8)
Lasithiotakis et al. (2006)	Creta – Grécia	97	≤ 1 (37,2)
Lasithiotakis et al. (2006)	Alemanha	432	≤ 1 (62,4)
Nagore et al. (2006)	Valencia – Espanha	1571	≤ 1 (42), 1,3 (média)
De Vries et al. (2007)	Holanda	4016	≤ 1 M (32,2) e F (44,8)
Richtig et al. (2007)	Áustria	1082	0,75mm (média)
Lipsker et al. (2007)	França	2020	1,33 (média)
Pellacani et al. (2008)	Itália	4528	$\leq 0,75$ (33)
Austrália e Nova Zelândia			
Garbe, McLeod e Buettner (2000)	Queensland - Austrália	5284	$\leq 0,75$ (62,8)
Liang, Robinson e Martin (2010)	Nova Zelândia	8262	< 1 (63)
Estados Unidos e Canadá			
Urist e Karnell (1994)	Estados Unidos	8310	$\leq 0,75$ (48)
Chang, Karnell e Menck (1998)	Estados Unidos	84.836	$\leq 0,75$ (62,6)
Metelitsa et al. (2010)	Alberta – Canadá	3479	< 1 (67)
América Latina			
Cabrera et al. (1994)	Chile	113	$< 1,5$ (78,3)
Garsaud et al. (1998)	Martinica – Caribe	85	$> 1,5$ (66)
Loria e Matos (2001)	Argentina	101	$< 0,75$ (27,7)
Valentín et al. (2007)	Porto Rico	1568	In situ + < 1 (55,5)

M – masculino, F- feminino

METÁSTASES

Metástases denotam prognóstico reservado, com estimativas de sobrevida avaliadas em meses (BISHOP, 2010). Quanto maior a espessura tumoral, mais chances há de metástases (BALCH *et al.*, 2001).

O MM apresenta disseminação por via linfática e/ou hematogênica. A primeira ocorre muito precocemente na evolução do MM. Aproximadamente dois terços das metástases iniciais irão se limitar à área de drenagem dos linfonodos regionais. Assim, os linfonodos regionais são o sítio mais comum de metástase e determinam melhor sobrevida que as metástases à distância (BALCH *et al.*, 2009). Entre estas, existem as não-viscerais (cutânea à distância e linfonodal não-regional), que têm melhor prognóstico do que as viscerais, cujo local mais frequente é o pulmão (18 a 36%), seguido pelo fígado (14 a 20%), cérebro (12 a 20%), osso (11 a 17%) e trato gastrointestinal (1 a 7%) (PAEK *et al.*, 2008).

Quando há o diagnóstico de metástases à distância, o local destas, assim como os níveis de desidrogenase láctica (LDH) no sangue, interferem no prognóstico. Níveis dentro dos limites de normalidade de LDH e metástases não-viscerais possuem melhor sobrevida que níveis aumentados e metástases viscerais. Entre essas, o acometimento do pulmão possui sobrevida um pouco melhor que quando outros órgãos são afetados (BALCH *et al.*, 2009; GARBE; EIGENTLER, 2007; URIST; KARNELL, 1994).

O MM metastático de sítio primário desconhecido representa 2 a 5% dos MM. Em 60% dos casos, há o acometimento dos linfonodos. Outros locais afetados são a pele e o tecido subcutâneo, sendo menos frequente o envolvimento do pulmão, cérebro e trato gastrointestinal (PAEK *et al.*, 2008). A sobrevida é semelhante ao estágio equivalente dos MM com origem primária conhecida (PAEK *et al.*, 2008; BALCH *et al.*, 2009). Chang, Karnell e Menck (1998) encontraram 2,2% de MM de sítio primário desconhecido.

SOBREVIDA

Além da espessura tumoral, índice mitótico e ulceração, outros fatores associados à sobrevida são: sexo, idade, localização da lesão primária, tipo histológico, cor da pele e estadiamento.

Os homens têm pior sobrevida que as mulheres. Eles apresentam alta proporção de MM espessos (BALCH *et al.*, 2001; BUETTNER *et al.*, 2005; CHANG; KARNELL; MENCK, 1998; DE VRIES *et al.*, 2003 e 2007; DIMATOS *et al.*, 2009; GARSAUD *et al.*, 1998; LEITER *et al.*, 2004; LIANG; ROBINSON; MARTIN, 2010; LINDHOLM *et al.*, 2004; LIPSKER *et al.*, 2007; METELITSA *et al.*, 2010; NAGORE *et al.*, 2006; REINTGEN *et al.*, 1982).

Os pacientes mais idosos (acima de 60 anos) têm pior prognóstico. Também possuem alta proporção de MM espessos (BALCH *et al.*, 2001; CHANG; KARNELL; MENCK, 1998; DE VRIES *et al.*, 2007; DIMATOS *et al.*, 2009; HUI *et al.*, 2007; LEITER *et al.*, 2004; LIANG; ROBINSON; MARTIN, 2010; LINDHOLM *et al.*, 2004; LIPSKER *et al.*, 2007; METELITSA *et al.*, 2010; NAGORE *et al.*, 2006).

Balch *et al.* (2001) salientaram que, mesmo controlando variáveis confundidoras como sexo e espessura tumoral, a idade foi fator prognóstico independente no MM. Esse fato pode ser atribuído ao declínio na resposta imunológica que ocorre com o envelhecimento (BALCH *et al.*, 2001; HEDGE *et al.*, 2009; HUI *et al.*, 2007).

Quanto à localização, a maioria dos autores descreve o tronco como o local de pior prognóstico (DE VRIES *et al.*, 2003 e 2007; LEITER *et al.*, 2004; LINDHOLM *et al.*, 2004). Chang, Karnell e Menck (1998) encontraram tumores situados em cabeça e pescoço somados aos do tronco, configurando os MM axiais como de pior prognóstico em análise univariada. Porém, em análise multivariada essa relação não foi observada. Da mesma forma, Metelitsa *et al.* (2010), em análise univariada, encontraram as lesões de cabeça e pescoço como de pior prognóstico, porém na análise multivariada não foi detectada essa associação. Diferentemente, Nagore *et al.* (2006) verificaram, em análise multivariada, pior sobrevida nos pacientes com lesões localizadas em mãos e pés.

Em relação ao tipo histológico, em análise multivariada Chang, Karnell e Menck (1998) reconheceram pior sobrevida nos tipos MN e MLA. Esses achados também foram

compartilhados por De Vries *et al.* (2007) e Lindholm *et al.* (2004), que demonstraram pior prognóstico no MN, assim como por Leiter *et al.* (2004), que avaliando 12.728 pacientes com MM fino atribuíram ao MLA pior sobrevida.

Considerando a cor da pele, Chang, Karnell e Menck (1998) destacaram pior sobrevida de indivíduos não-brancos, tanto em estádios iniciais quanto tardios, porém essa associação não teve impacto na análise multivariada. Cress e Holly (1997) notificaram sobrevida em cinco anos de 70% para negros e 87% para brancos. Para Reintgen *et al.* (1982), mesmo controlando as variáveis confundidoras - como nível de Clark, estadiamento da doença, idade, localização e sexo -, os pacientes negros apresentaram pior prognóstico. Bellows *et al.* (2001) perceberam pior sobrevida entre os afro-americanos, com risco 3,6 vezes mais alto de doença avançada nesse grupo.

Tendo em vista a importância da detecção do MM em estádios iniciais para melhor prognóstico, o conhecimento de suas características clínicas e histopatológicas contribui para a melhor compreensão da doença e, conseqüentemente, aprimoramento em sua abordagem. O Brasil é um país de dimensão continental e composição étnica variada. A maioria dos nossos estudos é proveniente da região sul em que a maior parte da população é de origem caucasiana. Não foram encontradas na literatura publicações sobre a epidemiologia do MM no estado de Minas Gerais, que possui população e latitude distintas do sul do país.

3 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é analisar os dados epidemiológicos, clínicos e histopatológicos relacionados ao MM da casuística do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de janeiro de 1990 a janeiro de 2010, comparando-os com os da literatura nacional e internacional.

REFERÊNCIAS

ABBASI, N.R. *et al.* Early diagnosis of cutaneous melanoma. Revisiting the ABCD criteria. **JAMA**, v. 292, p. 2771-6, 2004.

ALTEKRUSE, S.F. *et al.* **Cancer statistics review, 1975-2007**. National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.

AMICHAÏ, B. *et al.* Small malignant melanoma in patients with mycosis fungoides. **J Eur Acad Dermatol**, v. 11, p. 155-157, 1998.

ARMSTRONG, B.K.; KRICKER, A. Cutaneous melanoma. **Cancer Surv**, v. 19, p. 219-240, 1994.

ARMSTRONG, B.K.; KRICKER, A. The epidemiology of UV induced skin cancers. **J Photochem Photobiol B**, v. 63, p. 8-18, 2001.

BAKOS, L. *et al.* Sol e melanoma: fatores de risco na população branca sul-riograndense. **An Bras Dermatol**, v. 73, Supl 1, p. 9-11, 1998.

BAKOS, L. *et al.* Sunburn, sunscreen, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. **Int J Dermatol**, v. 41, p. 557-562, 2002.

BAKOS, L. Melanomas malignos e etnia. **An Bras Dermatol**, v. 66, p. 299-302, 1991.

BALCH, C.M. *et al.* A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. **Ann Surg**, v. 188, p. 732-742, 1978.

BALCH, C.M. *et al.* Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. **J Clin Oncol**, v. 27, p. 6199-206, 2009.

BALCH, C.M. *et al.* Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. **J Clin Oncol**, v. 19, p. 3622-3634, 2001.

BANDIERA, D.C.; PRUDENTE, A. Melanoma maligno. In: ROXO NOBRE, M.O.; JUNQUEIRA, A.C.C. **Cancerologia Prática**. São Paulo: Fundo Editorial Prociencx, p. 228-240, 1967.

BARNHILL, R.L.; GUPTA, K. Unusual variants of malignant melanoma. **Clin Dermatol**, v. 27, p. 564-587, 2009.

BATTISTI, R. *et al.* Avaliação do perfil epidemiológico e da mortalidade dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário no município de Florianópolis-SC, Brasil. **An Bras Dermatol**, v. 84, p. 335-42, 2009.

BAUER, J.; GARBE, C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. **Pigment Cell Res**, v. 16, p. 297-306, 2003.

BELFORT, F.A.; WAINSTEIN, A.J.A. Etiopatogenia – Melanócito ao melanoma. In: BELFORT, F.A.; WAINSTEIN, A.J.A. (editors). **Melanoma: diagnóstico e tratamento**. Lemar, 1. edição, p. 37-45, 2010.

BELLOWS, C.F. *et al.* Melanoma in African-Americans: Trends in biological behavior and clinical characteristics over two decades. **J Surg Oncol**, v. 78, p. 10-16, 2001.

BERWICK, M.; WIGGIN, C. The current epidemiology of cutaneous malignant melanoma. **Front Biosci**, v. 11, p. 1244-1254, 2006.

BERWICK, M.; ERDEI, E.; HAY, J. Melanoma epidemiology and public health. **Dermatol Clin**, v. 27, p. 205-214, 2009.

BEVONA, C. *et al.* Cutaneous melanoma associated with nevi. **Arch Dermatol**, v. 139, p. 1620-1624, 2003.

BISHOP, J.A.N. Lentigos, melanocytic naevi and melanoma. In: BURNS, T. *et al.* (editors). **Rook's Textbook of Dermatology**. Wiley-Blackwell 8. edition, Op.54.1-57, 2010.

BORGES, S.Z. *et al.* Distribution of clinical-pathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. **Int J Dermatol**, v. 46, p. 679-686, 2007.

BOSBOUS, M.W.; DZWIERZYNSKI, W.W.; NEUBURG, M. Lentigo maligna: diagnosis and treatment. **Clin Plast Surg**, v. 37, p. 35-46, 2010.

BRANDÃO, M. *et al.* Melanoma cutâneo: descrição de 76 casos. Grupo Brasileiro de Melanoma. **Boletim Informativo do GBM**, v. 1, p. 2, 1998.

BRENNAN, P. *et al.* Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. **Br J Cancer**, v. 82, p. 1344-1347, 2000.

BRESLOW, A. Thickness, cross-sectional areas and depth in the prognoses of cutaneous melanoma. **Ann Surg**, v. 172, p. 902-908, 1970.

BUETTNER, P.G. *et al.* Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 Years. An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. **Cancer**, v. 103, p. 616-624, 2005.

CABRERA, R. *et al.* Clinical study of 113 cases of malignant melanoma. **Rev Med Chil**, v. 122, p. 900-906, 1994.

CASTRO, L.G.M. *et al.* Câncer de pele em clínica particular em São Paulo – SP. **An Bras Dermatol**, v. 71, p. 471-476, 1996.

CHANG, A.E.; KARNELL, L.H.; MENCK, H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. **Cancer**, v. 83, p. 1664-1678, 1998.

CHEN, Y.J. *et al.* Clinicopathologic analysis of malignant melanoma in Taiwan. **J Am Acad Dermatol**, v. 41, p. 945-9, 1999.

CLARK JR., W.H. *et al.* The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. **Cancer Res**, v. 29, p. 705-727, 1969.

CRESS, R.D.; HOLLY, E.A. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic Whites, Hispanics, Asians, and Blacks: analysis of California Cancer Registry data, 1988-93. **Cancer Causes Control**, v. 8, p. 246-252, 1997.

CRIADO, P.R. *et al.* Melanoma maligno cutâneo primário: estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. **Rev Assoc Med Brasil**, v. 45, p. 157-62, 1999.

DE VRIES, E.; COEBERGH, J.W. Cutaneous malignant melanoma in Europe. **Eur J Cancer**, v. 40, p. 2355-2366, 2004.

DE VRIES, E. *et al.* Changing epidemiology of malignant Melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. **Int J Cancer**, v. 107, p. 119-126, 2003.

DE VRIES, E. *et al.* Up-to-date survival estimates and historical trends of cutaneous malignant melanoma in the south-east of The Netherlands. **Ann Oncol**, v. 18, p. 1110-1116, 2007.

DENNIS, L.K. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. **Arch Dermatol**, v. 135, p. 275-280, 1999.

DESMOND, R.A.; SOONG, S.J. Epidemiology of malignant melanoma. **Surg Clin N Am**, v. 83, p. 1-29, 2003.

DICK, W.O. *et al.* Melanoma maligno: idade x estadiamento: estudo retrospectivo de 161 casos. **An Bras Dermatol**, v. 64, n. 3, p. 151-153, 1989.

DIMATOS, D.C. *et al.* Melanoma cutâneo no Brasil. **Arq Cat Méd**, v. 38, supl 1, p. 14-19, 2009.

DONATO, C.A.; YOKOMIZO, V.; ROSA, IP. Melanoma maligno: avaliação de 58 casos em um período de 11 anos (jan/85 – dez/95). **Med Cut Iber Lat Am**, v. 25, p. 265-269, 1997.

DOWNARD, C.D.; RAPKIN, L.B.; GOW, K.W. Melanoma in children and adolescents. **Surg Oncol**, v. 16, p. 215-220, 2007.

EK, E.W. *et al.* Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we? **ANZ J Surg**, v. 75, p. 415-20, 2005.

ELDER, D.E. Dysplastic naevi: an update. **Histopathology**, v. 56, p. 112-20, Jan. 2010.

ELWOOD, J.M.; JOPSON, J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. **Int J Cancer**, v. 73, p. 198-203, 1997.

EUVRARD, S.; KANITAKIS, J.; CLAUDY, A. Skin cancers after organ transplantation. **N Engl J Med**, v. 348, p. 1681-1691, 2003.

FERNANDES, N.C. *et al.* Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 anos. **An Bras Dermatol**, v. 80, p. 25-34, 2005.

FERNANDES, N.C. *et al.* Melanoma: estudo retrospectivo de 47 casos. **An Bras Dermatol**, v. 71, p. 381-385, 1996.

FERRARI JR, N.M. *et al.* Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study. **São Paulo Med J**, v. 126, p. 41-47, 2008.

FERREIRA, C.M.; MACEIRA, J.M.P.; COELHO, J.M.C.O. Análise imunopatológica, clínica e evolutiva dos melanomas. **An Bras Dermatol**, v. 72, p. 117-126, 1997.

FITZPATRICK, T.B. The validity and practicality of the Sun reactive skin types I through VI. **Arch Dermatol**, v. 124, p. 869-871, 1988.

FORMAN, S.B. *et al.* Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? **J Am Acad Dermatol**, v. 58, p. 1013-1020, 2008.

FRIEDMAN, R.J.; RIGEL, D.S.; KOPF, A.W. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. **CA Cancer J Clin**, v. 35, p. 130-151, 1985.

FRIEDMAN, R.J. *et al.* The “dysplastic” nevus. **Clin Dermatol**, v.27, p. 103-151, 2009.

GANDINI, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. **Eur J Cancer**, v. 41, p. 45-60, 2005a.

GANDINI, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. **Eur J Cancer**, v. 41, p. 28-44, 2005b.

GANDINI, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage, and phenotypic factors. **Eur J Cancer**, v. 41, p. 2040-2059, 2005c.

GARBE, C.; EIGENTLER, T.K. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of art 2006. **Melanoma Res**, v. 17, p. 117-127, 2007

GARBE, C.; LEITER, U. Melanoma epidemiology and trends. **Clin Dermatol**, v. 27, p. 3-9, 2009.

GARBE, C.; McLEOD, G.R.; BUETTNER, P.G. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. **Cancer**, v. 89, p. 1269-1278, 2000.

GARSAUD, P. *et al.* Epidemiology of cutaneous melanoma in the French West Indies (Martinique). **Am J Epidemiol**, v. 147, p. 66-68, 1998.

GELLER, A.C. *et al.* Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000-2006) and future directions. **J Am Acad Dermatol**, v. 57, p. 555-572, 2007.

GOGGINS, W.; GAO, W.; TSAO, H. Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. **Int J Cancer**, v. 111, p. 792-794, 2004.

GON, A.S.; MINELLI, L.; GUEMBAROVSKI, A.L. Melanoma cutâneo primário em Londrina. **An Bras Dermatol**, v. 76, p. 413-426, 2001.

GREENE, M.H. Genetics of cutaneous melanoma and nevi. **Mayo Clin Proc**, v. 72, p. 467-74, 1997.

GRULICH, A. *et al.* Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. **Lancet**, v. 370, p. 59-67, 2007.

HALL, H.I. *et al.* Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. **J Am Acad Dermatol**, v. 40, p. 35-42, 1999.

HAMRE, M.R. *et al.* Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. **Ped Hematol Oncol**, v. 19, p. 309-317, 2002.

HEDGE, U.P. *et al.* Melanoma in the elderly patient: relevance of the aging immune system. **Clin Dermatol**, v. 27, p. 537-544, 2009.

HEMMINKI, K.; LÖNNSTEDT, I.; VAITTINEN, P. A population-based study of familial cutaneous melanoma. **Melanoma Res**, v. 11, p. 133-40, Apr. 2001.

HESSOL, N.A. *et al.* The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. **Am J Epidemiol**, v. 165, p. 1143-1153, 2007.

HUANG, K.P. *et al.* Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Evidence from population-based and clinical cohorts. **Arch Dermatol**, v. 143, p. 45-50, 2007.

HUI, S.K. *et al.* Cutaneous melanoma: a population-based epidemiology report with 989 patients in Hong Kong. **Clin Exp Dermatol**, v. 32, p. 265-267, 2007.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2010**: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: [//www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5). Acesso em 20.11.2010.

ISHIHARA, K.; SAIDA, T.; YAMAMOTO, A. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan. **Int J Clin Oncol**, v. 6, p. 109-116, 2001.

JEMAL, A. *et al.* Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. **J Natl Cancer Inst**, v. 93, p. 678-683, 2001.

JEN, M.; MURPHY, M.; GRANT-KELS, J. Childhood melanoma. **Clin Dermatol**, v. 27, p. 529-536, 2009.

JENSEN, P. *et al.* Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. **J Am Acad Dermatol**, v. 40, p. 177-186, 1999.

KATALINIC, A.; KUNZE, U.; SCHAFER, T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). **Br J Dermatol**, v. 149, p. 1200-1206, 2003.

KATSAMBAS, A.; NICOLAIDOU, E. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure. Recent developments in epidemiology. **Arch Dermatol**, v. 132, p. 444-450, 1996.

KELLY, J.W. Following lentigo maligna may not prevent the development of life-threatening melanoma. **Arch Dermatol**, v. 128, p. 657-60, May 1992.

KOVALYSHYN, I.; BRAUN, R.; MARGHOOB, A. Congenital melanocytic naevi. **Australas J Dermatol**, v. 50, p. 231-242, 2009.

KRENGEL, S.; HAUSCHILD, A.; SCHAFER, T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. **Br J Dermatol**, v. 155, p. 1-8, 2006.

KROMPONZOS, G. *et al.* Risk of basal cell and squamous cell carcinoma in persons with prior cutaneous melanoma. **Dermatol Surg**, v. 26, p. 547-550, 2000.

LAPA, M.S. *et al.* Melanomas malignos cutâneos tratados no Hospital do Câncer de São Paulo. Estudo retrospectivo para a avaliação de distribuição, fatores prognósticos e sobrevida. **An Bras Dermatol**, v. 77, p. 313-320, 2002.

LASITHIOTAKIS, K. *et al.* Comparative analysis of incidence and clinical features of cutaneous malignant melanoma in Crete (Greece) and southern Germany (central Baden-Wurttemberg). **Br J Dermatol**, v. 156, , p. 1123-1127, 2006.

LEBSA-WEBER, A. *et al.* Avaliação de 496 laudos anatomopatológicos de melanoma diagnosticados no município de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. **An Bras Dermatol**, v. 82, p. 227-32, 2007.

LEITER, U. *et al.* Prognostic factors of thin melanoma: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. **J Clin Oncol**, v. 22, p. 3660-3667, 2004.

LENS, M.B.; DAWES, M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. **Br J Dermatol**, v. 150, p. 179-185, 2004.

LEVI, F. *et al.* Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. **Br J Cancer**, v. 74, p. 1847-1850, 1996.

LEVY-LAHAD, E.; FRIEDMAN, E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Br J Cancer**, v. 96, p. 11-5, 2007.

LIANG, J.J.; ROBINSON, E.; MARTIN, R.C. Cutaneous melanoma in New Zealand: 2000-2004. **ANZ J Surg**, v. 80, p. 312-316, 2010.

LINDHOLM, C. *et al.* Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. **Cancer**, v. 101, p. 2067-2078, 2004.

LIPSKER, D. *et al.* Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. **B J Dermatol**, v. 157, p. 338-343, 2007.

LORIA, D.; MATOS, E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. **Int J Dermatol**, v. 40, p. 106-114, 2001.

LUCAS, E.A. *et al.* Melanoma maligno: estudo casuístico retrospectivo de 1982 a 1992, no Hospital Universitário da UFES. **Arq Bras Méd**, v. 68, p. 67-70, 1994.

MACINTOSH, B.C. *et al.* Metachronous primary melanoma and lymphoma. **Ann Plast Surg**, v. 64, p. 229-232, 2010.

MACKIE, R. *et al.* Cutaneous malignant melanoma, Scotland, 1979-89. The Scottish Melanoma Group. **Lancet**, v. 339, p. 971-975, 1992.

MACKIE, R.M. *et al.* Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. **Lancet**, v. 360, p. 587-591, 2002.

MACKIE, R.M.; HAUSCHILD, A.; EGGERMONT, A.M.M. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. **Ann Oncol**, v. 20(Supplement 6), p. vi1-7, 2009.

MAIA, M. *et al.* Reflexões em relação à epidemiologia do melanoma cutâneo no Brasil. **An Bras Dermatol**, v. 77, p. 163-170, 2002.

MAKKAR, H.S.; FRIEDEN, I.J. Neurocutaneous melanocytosis. **Semin Cutan Med Surg**, v. 23, p. 138-144, 2004.

MARGHOOB, A.A. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. **Dermatol Clin**, v. 20, p. 607-616, 2002.

MARGHOOB, A.A. *et al.* Basal cell and squamous cell carcinoma are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. **Cancer**, v. 75, Suppl, p. 707-714, 1995.

MARKOVIC, S.N. *et al.* Malignant melanoma in the 21st century. Part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. **Mayo Clin Proc**, v. 82, p. 364-380, 2007.

MARKS, R. Epidemiology of melanoma. **Clin Exp Dermatol**, v. 25, p. 459-463, 2000.

MARRET, L.D.; NGUYEN, H.L.; ARMSTRONG, B.K. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South Wales, 1983-1996. **Int J Cancer**, v. 92, p. 457-462, 2001.

MASBACK, A. *et al.* Cutaneous malignant melanoma in South Sweden 1965, 1975, and 1985. A histopathologic review. **Cancer**, v. 73, p. 1625-1630, 1994.

McKENNA, D.B. *et al.* Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. **Br J Cancer**, v. 88, p. 74-78, 2003.

METELITSA, A.I. *et al.* A population-based study of cutaneous melanoma in Alberta, Canada (1993-2002). **J Am Acad Dermatol**, v. 62, p. 227-232, 2010.

MINELLI, L.; PEREIRA, V.L. Melanoma: estudo casuístico do Instituto de Câncer de Londrina. **An Bras Dermatol**, v. 58, p. 81-84, 1993.

MORENO, M. Perfil dos pacientes com melanoma no oeste de Santa Catarina, Brasil. Grupo Brasileiro de Melanoma. **Boletim Informativo do GBM**, v. 3, n. 31, p. 3, 2005. Disponível em: <http://www.gbm.org.br/gbm/boletim/2005/infor31.aspx>. Acesso em novembro de 2010.

NAGORE, E. *et al.* Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanoma in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. **Acta Derm Venerol**, v. 86, p. 50-56, 2006.

NASSER, N. Epidemiologia do melanoma maligno em Blumenau-SC. **An Bras Dermatol**, v. 68, p. 17-20, 1993.

NEGIN, B.P. *et al.* Symptoms and signs of primary melanoma. Important indicators of Breslow Depth. **Cancer**, v. 98, p. 344-348, 2003.

NESTLE, F.O.; HALPERN, A.C. Melanoma. In: CALLEN, J.P. *et al.* (editors). **Dermatology**. Mosby Elsevier 2th edition, p. 1745-1769, 2008.

NEUHAUSEN, S.L. *et al.* Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. **Am J Hum Genet**, v. 62, p. 1381-8, 1998.

NEWNHAM, A.; MOLLER, H. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanomas in the south east of England, 1960-1998. **J Public Health Med**, v. 24, p. 268-275, 2002.

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON EARLY MELANOMA. Diagnosis and treatment of early melanoma. **JAMA**, v. 268, p. 1314-1319, 1992

PAEK, S.C. *et al.* Cutaneous melanoma. In: WOLF, K. *et al.* (editors). **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine**. New York: Mc Graw Hill; p. 1134-1157, 2008.

PATEL, P. *et al.* Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with general population in the United States, 1992-2003. **Ann Intern Med**, v. 148, p. 728-736, 2008.

PELLACANI, G. *et al.* Melanoma epidemic across the millenium: time trends of cutaneous melanoma in Emilia-Romagna (Italy) from 1997 to 2004. **J Eur Acad Dermatol**, v. 22, p. 213-218, 2008.

PERDUE, MP. *et al.* Etiologic and others factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14, p. 2015-2022, 2005.

PIELOP, J.A.; BROWNELL, I.; DUVIC, M. Mycosis fungoides associated with malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome. **Int J Dermatol**, v. 42, p. 116-122, 2003.

PINHEIRO, A.M.C. *et al.* Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999. **An Bras Dermatol**, v. 78, p. 179-186, 2003.

PONZIO, H.A. *et al.* Frequência de melanoma maligno no Serviço de Dermatologia da ISCMPA/UFRGS. **An Bras Dermatol**, v. 73, Supl 1, p. 8, 1998.

PRUTHI, D.K. *et al.* Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005. **J Am Acad Dermatol**, v. 61, p. 44-50, 2009.

PSATY, E.L. *et al.* Defining the patient at high risk for melanoma. **Int J Dermatol**, v. 49, p. 362-376, 2010.

RAHNAMA, Z.; SHAMSI, S.S.; NASIRI, N. Cutaneous melanoma in a desert climate zone: a retrospective study of 125 cases. **Int J Dermatol**, v. 49, p. 406-409, 2010.

REINTGEN, D.S. *et al.* Malignant melanoma in black American and white American populations: A comparative review. **JAMA**, v. 248, p. 1856-1859, 1982.

RICHTIG, E. *et al.* Clinical epidemiology of invasive cutaneous malignant melanoma in the Austrian province Styria in the years 2001-2003 and its relationship with local geographical, meteorological and Economic data. **Dermatology**, v. 214, p. 246-252, 2007.

RIES, L.A. *et al.* The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. **Cancer**, v. 88, p. 2398-2424, 2000.

RIGEL, D.S. *et al.* ABCDE: An evolving concept in the early detection of melanoma. **Arch Dermatol**, v. 141, p. 1032-4, 2005.

RIGEL, D.S.; FRIEDMAN, R.J.; KOPF, A.W. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. **J Am Acad Dermatol**, v. 34, p. 839-847, 1996.

RODRIGUES, L.K. *et al.* Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients. **Arch Dermatol**, v. 138, p. 765-770, 2002.

SAIDA, T. Malignant melanoma on the Sole: How to detect the early lesions efficiently. **Pigment Cell Res**, v. 13, Suppl. 8, p. 135-139. 2000.

SCHAFFER, J.V.; BOLOGNIA, J.L. The clinical spectrum of pigmented lesions. **Clin Plast Surg**, v. 27, p. 391-408, 2000.

SHAH, K.N. The risk of melanoma and neurocutaneous melanosis associated with congenital melanocytic nevi. **Semin Cutan Med Surg**, v. 29, p. 159-164, 2010.

SHOO, B.A.; KASHANI-SABET, M. Melanoma arising in African-, Asian-, Latino- and Native-American populations. **Semin Cutan Med Surg**, v. 28, p. 96-102, 2009.

SLUTSKY, J.B. *et al.* Large congenital melanocytic nevi: associated risks and management considerations. **Semin Cutan Med Surg**, v. 29, p. 79-84, 2010.

SOBER, A.J. *et al.* Epidemiology of cutaneous melanoma. An update. **Dermatol Clin**, v. 9, p. 617-629, 1991.

SORTINO-RACHOU, A.M.; CURADO, M.P.; LATORRE, M.R.D.O. Melanoma cutâneo: estudo de base populacional em Goiânia, Brasil de 1988 a 2000. **An Bras Dermatol**, v. 81, p. 449-455, 2006.

THE BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. **J Natl Cancer Inst**, v. 91, p. 1310-1316, 1999.

TROMBERG, J. *et al.* Congenital melanocytic nevi needing treatment. **Dermatol Ther**, v. 18, p. 136-150, 2005.

TSAO, H.; KWITKIWSKI, K.; SOBER, A.J. A single-institution case series of patients with cutaneous melanoma and non-Hodgkin's lymphoma. **J Am Acad Dermatol**, v. 46, p. 55-61, 2002.

TUCKER, M.A. *et al.* Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. **JAMA**, v. 277, p. 1439-44, 1997.

TUCKER, M.A. *et al.* Familial and cutaneous features of dysplastic nevi: a case-control study. **J Am Acad Dermatol**, v. 28, p. 558-64, 1993.

URIST, M.M.; KARNELL, L.H. The Nacional Cancer Data Base. Report on melanoma. **Cancer**, v. 74, p. 782-8, 1994.

VALENTÍN, S.M. *et al.* Epidemiology of melanoma in Puerto Rico, 1987-2002. **P R Health Sci J**, v. 26, p. 343-348, 2007.

VAN DER ESCH, E.P. *et al.* Stage I melanoma of the skin: evaluation of prognosis according to histologic characteristics. **Cancer**, v. 48, p. 1668-1673, 1981.

VAN DER VELDEN, H.M. *et al.* Clinical characteristics of cutaneous melanoma and second primary malignancies in a Dutch hospital-based cohort of cutaneous melanoma patients. **Dermatol Res Pract**, p. 1-8, 2009.

VEIEROD, M.B. *et al.* A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. **J Natl Cancer Inst**, v. 95, p. 1530-38, 2003.

VENEGAS, L.F. *et al.* Melanoma maligno cutâneo no Rio Grande do Sul: estudo de 101 casos. **Rev Assoc Med Brás**, v. 38, p. 122-126, 1992.

WAGNER, J.D. *et al.* Current therapy of cutaneous melanoma. **Plast Reconstr Surg**, v. 105, p. 1774-1799, 2000.

WOLFF, J.; WOLLINA, U. Second malignancies in melanoma patients in Thuringia. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 14, p. 479-483, 2000.

ZETTERSTEN, E. *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous melanoma. **Surg Clin N Am**, v. 83, p. 61-75, 2003.

ARTIGO - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO MELANOMA NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 1990-2010

Autores: Flávia Vieira Brandão, , Bernardo Gontijo, Ana Francisca Junqueira Ribeiro Pereira, Flávia Vasques Bittencourt

RESUMO

Fundamentos: A incidência do melanoma tem aumentado sistematicamente nas últimas décadas. Embora represente apenas 3% dos tumores cutâneos, é responsável por 75% dos óbitos.

Métodos: Avaliaram-se 166 pacientes no período de janeiro de 1990 a janeiro de 2010 quanto às variáveis clínicas e histopatológicas e suas correlações. Adotou-se nível de significância de 5%.

Resultados: A maioria dos pacientes eram brancos (74%), mulheres (61%), com média de idade ao diagnóstico de 55 anos. O tipo histológico predominante foi o lentigo maligno/ lentigo maligno melanoma (35,7%) e a localização mais frequente foi a cabeça e o pescoço (30,7%). Entre os não-brancos, a região acral foi a mais acometida. A maioria dos melanomas era ou *in situ* (41,1%) ou finos (31,1%). O crescimento da lesão foi a queixa mais frequente (58,1%) e o sangramento associou-se mais a melanomas com espessura > 4 mm e níveis de Clark IV e V. Ocorreram sete óbitos (4,2%), com alto risco de morte em homens, não-brancos, com menos de 20 anos, Breslow > 2 mm, melanoma lentiginoso acral e naqueles com história de crescimento e sangramento. No entanto, após análise multivariada, permaneceu o risco aumentado apenas para os menores de 20 anos e história de sangramento.

Conclusão: Esta amostra difere da maioria dos estudos em relação à localização predominante (cabeça e pescoço), ao tipo histológico (lentigo maligno/ lentigo maligno melanoma) e ao maior risco de óbito em menores de 20 anos; o que pode ser devido à variação regional. Estudos mais amplos são necessários para validação destes resultados.

Palavras-chave: Neoplasias cutâneas. Melanoma cutâneo. Lentigo maligno.

ABSTRACT

Background: Incidence of melanoma has steadily risen in the past decades. Although it accounts for only 3% of all skin cancers, is responsible for 75% of the deaths.

Methods: A total of 166 patients were analyzed between January 1990 and January 2010 for clinical and histological variables and correlations between them. A level of significance of 5% was adopted.

Results: The majority of patients were Caucasians (74%), females (61%), with mean age at diagnosis of 55 years. Predominant histological type was lentigo maligna/lentigo maligna melanoma (35.7%) and the most affect site was head and neck (30.7%). Among non-Caucasians, acral region was more affected. Most tumors were *in situ* (41.1%) or thin (31.1%). Growth of the lesion was the most frequent complaint (58.1%) and bleeding was more associated to melanomas with depth > 4mm and Clark's level IV and V. There were seven deaths (4.2%), with high risk among men, non-Caucasians, age under 20 years, Breslow > 2mm, lentiginous acral melanoma and patients with history of growing and bleeding.

Conclusions: Our sample differs from the most of the studies in predominant localization (head and neck), histological type (lentigo maligna/ lentigo maligna melanoma) and the great risk of death under age 20, which could be with a reflex of regional variation. Larger studies are necessary for validation of the results.

Key words: Skin neoplasms. Melanoma. Lentigo maligna.

INTRODUÇÃO

A incidência do melanoma (MM) tem mostrado contínuo aumento nas últimas décadas em todo o mundo¹ e de forma mais intensa do que a maioria das outras neoplasias.² Possível explicação para esse fato é a mudança de hábito de exposição solar com alto número de atividades recreativas ao ar livre e vestuário mais reduzido.³⁻⁷ Apesar disso, o MM ainda é o menos frequente dos cânceres de pele, mas destaca-se por ser responsável pela maioria dos óbitos, constituindo um relevante problema de saúde pública.^{5,8,9}

As mais altas taxas de incidência, 40 a 60 casos em 100.000 habitantes, encontram-se na Austrália e Nova Zelândia, onde pessoas de pele clara, a maioria de ascendência européia, vivem próximo da linha do Equador.¹⁰⁻¹² Nos EUA, a incidência do MM em indivíduos brancos não hispânicos passou de 8,7 para 26,5 em 100.000 habitantes, no período de 1975 a 2007, representando aumento de 300%, mais significativo acima dos 55 anos.¹³ Já no Brasil, a estimativa de incidência do MM para 2010 segundo o Instituto

Nacional do Câncer (INCA) oscila de 3,04 a 3,72 para 100.000 homens e 2,92 a 3,04 para 100.000 mulheres, sendo que as mais altas taxas se encontram na região Sul do país^{14,15}, com variação de 7,21 a 8,52 para 100.000 homens e 6,84 a 8,03 para 100.000 mulheres.¹⁵

Dados da literatura sugerem que a incidência e a mortalidade estejam estabilizando ou mesmo decrescendo em jovens e mulheres em alguns países como Austrália, Nova Zelândia, EUA, Escócia e Canadá.^{5,16}

Estima-se que, em 2010, o MM seja o quinto e o sétimo câncer mais frequente, respectivamente, nos homens e nas mulheres nos EUA.¹⁷ E, no Brasil, as estimativas do INCA para 2010 são que o MM seja o oitavo câncer mais comum tanto em homens quanto em mulheres.¹⁵

Contrastando com o câncer de pele não-melanoma, o MM afeta indivíduos mais jovens, com idade média de aparecimento de 55 anos e com 50% dos casos diagnosticados em idade inferior a essa.¹⁰ No Reino Unido, em menores de 35 anos representa o terceiro tumor mais comum na mulher e o quinto no homem.² Nos últimos anos, houve melhora da sobrevida, provavelmente devido ao diagnóstico mais precoce.^{11,15,16,18} Dois terços de todos os MM diagnosticados nos EUA entre 1988 e 1999 possuíam espessura tumoral < 1 mm, enquanto a proporção de MM \geq 2 mm permaneceu estável.¹⁹ Os MM com espessura > 1 mm apresentam pior sobrevida, uma vez que, até o momento, não há cura para a doença avançada.²⁰

Vários fatores de risco ambientais e constitucionais estão associados ao MM. Entre os primeiros, a exposição solar intermitente, em especial a que resulta em queimaduras com bolhas na infância, tem sido referida como a mais relevante.^{4,5,15,21-23} Como fatores de risco constitucionais, destacam-se os fototipos mais claros (tipos I e II de Fitzpatrick), nevo congênito, múltiplos nevos melanocíticos adquiridos comuns ou atípicos, história pessoal e/ou familiar de MM, xeroderma pigmentoso, história pessoal de outros cânceres de pele e imunossupressão.^{21,24,25}

O conhecimento mais refinado das características epidemiológicas e histológicas do MM pode refletir no aprimoramento de sua abordagem, favorecendo, especialmente o seu diagnóstico precoce.

A maioria dos estudos no Brasil, país de dimensão continental e composição étnica variada, são provenientes da região sul, em que predomina a população de origem

caucasiana. Não identificamos na literatura estudos epidemiológicos sobre o MM no estado de Minas Gerais, localidade que possui população e latitude distintas do sul do país. Encontramos uma publicação com nove casos de MM no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de 1979-1989.²⁶

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 166 pacientes do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 1990 a janeiro de 2010 de forma retrospectiva até 2008 e prospectiva de 2008 a 2010. Iniciou-se a coleta de dados a partir do exame anatomopatológico e através de revisão de prontuário e/ou atendimento dos pacientes analisou-se as seguintes variáveis clínicas: sexo, idade ao diagnóstico (<20, 21-40, 41-60 e > 60 anos), cor da pele (brancos e não-brancos), localização (cabeça e pescoço, tronco, membro superior, membro inferior, acral e outros), nevos atípicos (nenhum, < 10 e > 10), câncer de pele não-melanoma, câncer não-cutâneo, história familiar de MM, sintomas (sangramento, prurido, dor e ardor) e/ou alterações da lesão (clareamento, escurecimento e eritema; crescimento), metástases e óbitos relacionados ao MM. Foram considerados atípicos os nevos que apresentavam uma ou mais das características de A (assimetria), B (bordas irregulares), C (cor heterogênea) e D (diâmetro > 6 mm), sendo considerado como parâmetro principal o tamanho. As variáveis histológicas analisadas foram: tipo histológico (melanoma extensivo superficial [MES], melanoma nodular [MN], melanoma lentiginoso acral [MLA], lentigo maligno/ lentigo maligno melanoma [LM/LMM] e outros), profundidade de invasão tumoral (*in situ*, ≤1 mm, 1,01-2 mm, 2,01-4 mm e >4 mm) e o nível de invasão ou nível de Clark (*in situ* ou I, II, III, IV e V).

Nos pacientes com múltiplos MM, apenas o primeiro foi avaliado. As possíveis correlações entre as variáveis foram analisadas nos *softwares* R versão 2.7.1 e EpiInfo versão 6,04. Foi considerado nível de significância de 5%. As variáveis categóricas foram comparadas a partir do teste do Qui-Quadrado e as quantitativas pelo teste t-Student.

A evolução para o óbito foi avaliada a partir de técnicas de análise de sobrevivência. Apenas os óbitos decorrentes do MM foram considerados. A análise univariada foi feita pelo teste de *log-rank* e acompanhada pelas curvas de *Kaplan-Meier*. A análise

multivariada foi realizada utilizando-se o modelo de *Cox*. O tempo de acompanhamento aos pacientes foi definido como intervalo entre a data do diagnóstico e a última consulta.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer nº ETIC 19/08 de 2008) (ANEXO A), com participação voluntária dos indivíduos na pesquisa e obtenção de termo de consentimento livre e informado (APÊNDICE B).

RESULTADOS

Na casuística avaliada, 101 pacientes (61%) eram mulheres e 65 (39%) homens, o que equivale à proporção de 1,6:1.(APÊNDICE C) A média de idade ao diagnóstico foi de 55 anos, com o mínimo de um ano e máximo de 92 anos; 124 pacientes (75%) possuíam menos de 69 anos(APÊNDICE D). A amostra consistia de 120 brancos (74%) e 42 não-brancos (26%) (APÊNDICE E). Estes últimos englobavam os pardos e negros e não foram identificados pacientes amarelos ou de origem asiática. Em quatro pacientes essa informação não estava disponível (Tabela 1). A maioria dos pacientes eram procedentes da região da grande Belo Horizonte, Minas Gerais.

Quanto à localização, 30,7% dos pacientes apresentaram MM na cabeça e pescoço, 21,1% no tronco, 19,3% na região acral, 15,1% nos membros superiores, 9,6% nos membros inferiores, 1,2% nas nádegas, 0,6% na genitália e 2,4% com sítio primário indeterminado (Tabela 1) (APÊNDICE F). Comparando-se com o sexo, os homens apresentaram maior proporção de MM em cabeça e pescoço (35,3%), seguido pelo tronco (29,2%). Entre as pacientes do sexo feminino, as extremidades (membros superiores e inferiores) foram o sítio mais frequente (34,7%), seguido de cabeça e pescoço (27,7%). As mulheres apresentaram mais acometimento dos membros inferiores (13,9%) que os homens (3,1%), enquanto nestes o MM afetou mais o tronco (29,2%) do que nas mulheres (15,8%). Os pacientes brancos tiveram mais proporção de MM na cabeça e pescoço (35,9%), seguido pelo tronco (25,8%) (APÊNDICE G). Entre os não-brancos, a localização acral correspondeu a 50% dos casos. Nos pacientes com mais de 60 anos, os MM em cabeça e pescoço (33,8%) e acrais (23,5%) foram mais frequentes, enquanto naqueles com menos de 60 houve mais proporção de lesão no tronco (24,5%) em relação aos mais velhos (16,2%),

porém na comparação entre idade e localização não ocorreu significância estatística (Tabela 2).

Entre os tipos histológicos, o LM/LMM foi encontrado em 35,7% dos casos, seguido pelo MES em 35,1%, MLA em 17,2% e pelo MN em 6% (APÊNDICE H). Dois pacientes apresentaram outros tipos de MM, sendo um spitzoide e um de células balonizantes; quatro desenvolveram MM metastático de sítio primário desconhecido, em três detectou-se a variedade amelanótica e em 15 (9%) o tipo histológico não estava especificado (Tabela 1). Comparando com a localização, o LM/LMM foi o tipo histológico mais frequente em cabeça e pescoço. O MLA estava presente em 88,5% dos MM localizados em região acral, enquanto o MES foi mais comum em tronco (34%) (Tabela 2) (APÊNDICE I).

Correlacionando com a cor da pele, os pacientes brancos apresentaram predomínio de MES (43,5%), seguido pelo LM/LMM (35,2%). Entre os não-brancos, 40% possuíam MLA, seguido pelo LM/LMM (37,5%) (Tabela 3). Todos os nove casos de MN ocorreram em brancos. Assim, os tipos MES e MN foram encontrados em indivíduos de cor branca em maior proporção do que o tipo MLA (Figura 1).

Cerca de 20% dos pacientes eram portadores de nevos atípicos, sendo que 16,5% os apresentavam em quantidade inferior a 10 e 3,4% superior a 10.

Em nossa série, 44 (27,7%) dos pacientes possuíam história de outro câncer de pele não-melanoma e 10 (6,3%) tinham cânceres extracutâneos: câncer de mama (n=2), leucemia linfocítica crônica (n=2), carcinoma de próstata (n=2), adenocarcinoma de cólon (n=1), hepatocarcinoma (n=1), linfoma gástrico (n=1) e linfoma de grandes células do sistema nervoso central (SNC) (n=1). Não foram encontrados pacientes com história progressiva de câncer de pâncreas.

A história familiar para MM estava presente em 16 (10%) dos pacientes.

Quanto à profundidade do tumor, 41,1% eram *in situ*, 31,1% apresentavam espessura tumoral ≤ 1 mm, 11,3% entre 1,01 e 2 mm, 9,9% entre 2,01 e 4 mm, 6,6% > 4 mm (Tabela 1)(APÊNDICE J). Comparando com o tipo histológico, o LM/LMM foi o mais frequente entre os MM *in situ* ou com espessura tumoral ≤ 1 mm (92,3%), seguido pelo MES (73,1%) (APÊNDICE K). Entre os LM/LMM, 65% eram *in situ* (LM) e 30% eram invasivos (LMM); em 5% não havia informação sobre a profundidade de invasão. Não

houve diferença estatisticamente significativa nas correlações entre espessura tumoral e sexo, cor da pele, idade e localização (Tabela 4).

Em relação ao nível de Clark, 42% dos pacientes possuíam nível I ou *in situ*, 13% nível II, 20% nível III, 21% nível IV e 4% nível V (APÊNDICE L). O tipo histológico LM/LMM foi mais comum em níveis de Clark I e II (84%). Já entre os MM com nível V, o MLA foi o mais encontrado (11,5%) (Tabela 5) (APÊNDICE M). Sintomas e/ou alterações da lesão primária foram relatados por 96 (70,6%) pacientes. Entre eles, a queixa mais frequente foi o crescimento da lesão, presente em 58,1% dos pacientes, seguida pela alteração de cor em 22%, alteração de sensibilidade em 14,7% e o sangramento em 5,2% (APÊNDICE N). O tipo de alteração de cor mais comum foi o escurecimento e o de sensibilidade, o prurido. O relato de sangramento foi mais frequente em níveis de Clark IV e V (83,3%), assim como em espessuras tumorais >4 mm (60%). O crescimento foi mais comum no nível I de invasão tumoral (50%) (APÊNDICE O). As alterações de sensibilidade e cor foram associadas a MM *in situ* e finos (Breslow ≤ 1 mm), com 61,1% e 63,3% dos casos, respectivamente, mas para essas duas últimas características não houve significância estatística (Tabelas 4 e 5) (APÊNDICE P).

Metástases foram detectadas em 19 (13,4%) dos pacientes, porém essa informação não estava disponível em 24 (14,5%) indivíduos. Metástases linfonodais foram encontradas em 12 (40%) pacientes, cutâneas em sete (24%), cerebrais em cinco (17%), pulmonares em quatro (13%), hepáticas em um (3%) e ósseas também em um paciente (3%). Um paciente apresentava quatro locais de metástases, três com três sítios e três com dois.

O tempo médio de seguimento foi de 64 meses, sendo que 75% dos casos foram acompanhados por até 89 meses (APÊNDICE P). Sete pacientes faleceram em decorrência do MM, sendo duas com MM associado a nevo melanocítico congênito gigante (NMCG). Uma delas, com MM sacral sobre NMCG em calção-de-banho, faleceu aos 15 meses, enquanto outra, também portadora em nevo em calção-de-banho, foi a óbito aos quatro anos com MM vaginal. A sobrevida em 94% dos pacientes foi maior de 27 meses. Em análise univariada, houve mais chances de óbito para os homens, menores de 20 anos, não-brancos, Breslow > 2 mm, tipo histológico MLA e naqueles com história de crescimento e sangramento. Contudo, após análise multivariada, apenas a idade menor que 20 anos e a

história de sangramento permaneceram com alto risco relativo de óbito, aproximadamente 13 e oito vezes mais alto, respectivamente (Tabela 6) (APÊNDICE Q).

DISCUSSÃO

Nos países com menor incidência do MM, como a Europa e o Brasil, há predomínio do sexo feminino e, em oposição, nos países de maior incidência, como Austrália, Nova Zelândia e EUA, há predomínio do sexo masculino ou igualdade entre os sexos.^{3,11,16,27-39}

No presente estudo, 61% dos pacientes eram do sexo feminino, dado condizente com a maioria dos trabalhos no Brasil.^{14,26,40-54} Alguns autores, entretanto, encontraram igualdade entre os sexos⁵⁵⁻⁵⁷, enquanto outros, predomínio do sexo masculino.^{58,59}

Em relação à idade, o MM caracteriza-se por afetar indivíduos mais jovens, distintamente da maioria dos tumores sólidos. A média de idade ao diagnóstico encontra-se em torno de 52 anos, 10 anos mais jovem que os cânceres mais comuns como mama, pulmão e próstata.⁶⁰ No presente estudo, encontrou-se média de idade de 55 anos, sendo que 75% dos pacientes possuíam menos de 69 anos, dados consoantes com a literatura nacional e internacional.^{16,32,34,39,40,47,48,50,52,61-63} O único trabalho encontrado na literatura sobre o MM em Minas Gerais com nove casos no período de 1979 a 1989 identificou 44% dos pacientes com idade ao diagnóstico entre 60 e 69 anos.²⁶

O MM é raro na infância e adolescência, ocorrendo em 1 a 4% dos pacientes antes de 20 anos e 0,3 a 0,4% antes da puberdade. Por ser raro, o diagnóstico é usualmente mais tardio, com tendência a espessuras tumorais maiores e prognóstico reservado.⁶⁴⁻⁶⁶ Dois estudos no Brasil, Borges e colaboradores⁴⁶, no estado do Rio Grande do Sul, e Ferrari Júnior e colaboradores⁵⁴, no estado de São Paulo, encontraram, respectivamente, 2,2 e 0,4% de pacientes com menos de 20 anos. Na presente casuística, sete (4,2%) pacientes tinham menos de 20 anos ao diagnóstico, quatro eram crianças e três adolescentes. Entre as quatro crianças, duas eram portadoras de NMCG, com idades de 1,3 e quatro anos de idade, e duas portadoras de xeroderma pigmentoso, ambas com seis anos. Entre os três adolescentes, dois apresentavam a síndrome do nevo atípico e apenas um deles não possuía fator predisponente. Neles, o diagnóstico de MM foi realizado aos 16, 17 e 18 anos,

respectivamente. Verificaram-se mais casos na infância do que na adolescência, diferindo do que é descrito na literatura.⁶⁷ Uma possível explicação seria o fato de o nosso serviço ser referência em dermatologia pediátrica, com melhores possibilidades de afluxo de condições predisponentes como o NMCG e o xeroderma pigmentoso.

Entre os fatores de risco de MM, destacam-se os traços fenotípicos, como pele, cabelos e olhos claros, com estudos indicando risco de desenvolvimento dessa neoplasia 10 vezes mais alto em caucasianos do que em outras etnias^{64,66,68-72}, o que provavelmente está relacionado à sensibilidade da pele clara à exposição solar.^{1,7} Cress e colaboradores acreditam que a baixa incidência de MM em hispânicos, asiáticos e negros residentes nos EUA pode ser atribuída ao efeito protetor da pele com mais pigmentação melânica.⁷³

Desta forma, na população branca existe evidência de correlação entre exposição solar e MM, enquanto nos não-brancos esse fator de risco é menos estabelecido.^{9,31,74,}

Na região sul do país, a maioria dos estudos se refere à população de cerca de 100% de brancos.^{14,39-42,44,58} Nas outras regiões, ocorre proporção mais baixa de indivíduos brancos.^{52,53,55,75} No presente estudo, 74% dos pacientes eram brancos e 26% não-brancos, sendo incluídos nesse grupo os pardos e negros. Essa frequência de não-brancos é maior que a encontrada na literatura.^{50,53,54,56,76} Existe dificuldade em classificar os indivíduos quanto à cor da pele. A partir de análise subjetiva, muitos brancos poderiam ter sido definidos como não-brancos, e vice-versa, super ou subvalorizando uma ou outra categoria. Outras formas de avaliação da cor da pele seriam os fototipos (avaliando a susceptibilidade a queimaduras solares e habilidade de bronzear, classificados por Fitzpatrick nos subtipos I a VI)⁷⁷, que aparentemente têm a reprodutibilidade baixa⁷⁸, a fotografia do antebraço ou, ainda, o método quantitativo da espectrofotometria.⁷⁹

Quanto ao tipo histológico, a literatura internacional referencia que em indivíduos de cor branca predomina o MES, variando de 37,7% no Chile a 43,6% na Argentina, 60% na Espanha, 62% na Suécia e 73,6% na Austrália.^{29,36,37,62,80} Em estudos envolvendo indivíduos não-brancos, o MLA é o mais prevalente.^{3,7,69,73} Forman e colaboradores, nos EUA, contudo, encontraram 56% de LM/LMM e questionam se essa diferença em relação aos outros estudos se deve à mudança nos fatores de risco ou à diferença regional.⁸¹

O MES é mais frequente em tronco e membros, o MLA em regiões palmoplantares e subungueais, o MN no tronco e o LMM em áreas cronicamente expostas ao sol, como cabeça e pescoço.^{1,64}

Na literatura nacional, na região sul, onde há maior prevalência de indivíduos de pele clara, as proporções de MES variam de 35,3 a 68,9%.^{40,41,43,45-47,59,70,82-84} Em outras regiões do Brasil, onde há proporção maior de indivíduos não-brancos, a porcentagem de MES é menor.^{50,51,54,56} Lapa e colaboradores e Pinheiro e colaboradores encontraram maior frequência de MN.^{53,85} Fernandes e colaboradores encontraram predomínio de LM/LMM (29,8%)⁵⁶, assim como o presente estudo. Apesar da diferença de proporção entre o LM/LMM (35,7%) e MES (35,1%) encontrada nesta casuística ter sido pequena, a frequência do LM/LMM ainda é mais alta que a relatada na literatura (5 a 10%), assim como o MES é menos frequente em comparação aos estudos nos quais predomina a população branca (70%) (APÊNDICE R). Tal diferença pode decorrer da frequência de não-brancos encontrada neste estudo (26%) e do padrão de exposição solar.

Na presente casuística, o MES foi mais frequente no tronco e nas extremidades e o MLA foi responsável por quase 90% dos MM de localização acral. O LM/LMM foi o tipo histológico mais comum em cabeça e pescoço, sendo concordante com a literatura. Encontrou-se maior proporção de MLA (17,2%) e, uma vez mais, a justificativa mais plausível é a elevada frequência de não-brancos desta amostra.

A localização mais comum varia com o sexo e com o tipo histológico. Na maioria dos estudos, bem como em grande parte dos países, o MM ocorre com maior frequência no dorso dos homens e nas pernas das mulheres.^{3,8,11,16,29-31,34-36,62,78,86,87}

Lucas e colaboradores, no sudeste do Brasil, e Nasser, no sul do país, encontraram predomínio dos MM na cabeça e pescoço, assim como o presente estudo.^{59,88} Na nossa casuística, os homens apresentaram mais MM em cabeça e pescoço, seguido pelo tronco, enquanto as mulheres possuíam mais MM em extremidades, seguido por cabeça e pescoço. Os brancos tiveram mais MM em cabeça e pescoço, enquanto nos não-brancos a localização acral foi mais frequente. Esses achados são semelhantes aos da literatura referida. As diferenças podem refletir o padrão de exposição solar. Os homens sofrem exposição solar crônica de forma mais frequente que as mulheres e o LM/LMM está associado a esta forma de exposição, justificando o fato de o MM ser mais comum em

cabeça e pescoço naquele gênero. Nos brancos, a exposição solar é considerada importante fator de risco, já nos não-brancos, como o MM é mais frequente na região acral, que sofre menos exposição solar, essa relação é menos estabelecida, podendo existir outros fatores de risco envolvidos, como a susceptibilidade genética.^{9,31,74,75}

O risco de MM é aumentado na presença de nevo melanocítico atípico.^{24,64} Este é caracterizado por diâmetro ≥ 6 mm e pelo menos dois dos seguintes aspectos: variação de cor, assimetria e bordas irregulares⁸⁹. Gandini e colaboradores, em estudo de metanálise, ressaltaram que o encontro de um nevo atípico aumenta o risco de MM em 2,4 vezes, enquanto 10 ou mais nevos atípicos aumentam o risco em 32 vezes.²⁴

No presente estudo, aproximadamente 20% dos pacientes apresentavam nevos atípicos, índice semelhante ao descrito na literatura.^{40,90}

O risco de MM é mais alto nos pacientes portadores de câncer de pele não-melanoma, incluindo o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CCE), uma vez que as três neoplasias são relacionadas à exposição solar.⁹¹ Enquanto Marghoob e colaboradores (1995), em estudo caso-controle, encontraram uma das maiores estimativas de risco (17 vezes) em pacientes com CBC e/ou CCE⁹², outra pesquisa de metanálise identificou risco apenas quatro vezes mais alto, mas ainda significativo.²⁵ No presente estudo, o achado de quase 28% de história de câncer de pele não-melanoma é maior que o encontrado na literatura.⁹³⁻⁹⁵ Uma possível explicação seria o padrão de exposição solar dos pacientes avaliados, predominando exposição crônica ao sol, o que também justifica a elevada frequência de MM em cabeça e pescoço. Um outro tumor cutâneo relatado como tendo associação com o MM é a micose fungoide, embora os dados sejam escassos e controversos.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Encontrou-se, nesta amostra, apenas um caso de MM em paciente com micose fungoide, o que por si só impede conclusões.

História familiar de MM é um fator de risco importante. Pacientes com MM em parentes de primeiro grau têm cerca de duas vezes mais risco¹⁰¹, enquanto três ou mais familiares com MM podem aumentar o risco em 35 a 70 vezes.⁶⁴ Observou-se história de MM na família em 10% dos casos, semelhante ao descrito pela maioria dos autores.^{21,62,64,66,87}

Os dois principais genes associados ao MM familiar são o CDKN2A e CDK4. O primeiro é identificado em aproximadamente 25% dos casos de MM familiar, enquanto o

segundo é encontrado em frequência menor.¹⁰² No entanto, em mais de 50% dos pacientes o gene responsável não é identificado.^{27,103} Além do MM, mutações no CDKN2A também conferem risco aumentado de câncer de pâncreas e astrocitoma.^{1,64,103,104}

Recentemente, alterações no gene receptor da melanocortina 1 (MC1R) também foram associadas ao MM. Mutações nesse gene apresentam forte relação com cabelos ruivos, pele branca e olhos claros, efélides e sensibilidade ao sol, justamente o fenótipo de mais risco para o MM e também são mais frequentes que aquelas ocorridas no CDKN2A.^{1,21,27,64,105}

Mutações em outros genes supressores tumorais, como, por exemplo, BRCA2 e NF1, podem também estar relacionados à predisposição hereditária ao MM.¹⁰⁵ As do BRCA2 se relacionam à alta susceptibilidade para câncer de mama e parecem se associar a risco aumentado em quase três vezes de MM.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

A síndrome do nevo atípico e MM familiar caracterizam-se pela existência de dois ou mais parentes de primeiro grau com múltiplos nevos atípicos e história de MM. Mutações no CKN2A são frequentes nesses indivíduos, que costumam desenvolver MM precocemente, bem como múltiplos MM primários.^{64,66,72,85,104,106} Pacientes com essa síndrome possuem risco quase 100 vezes mais alto de desenvolver MM e quase metade deles apresenta MM até a idade de 50 anos.¹⁰⁹

No presente trabalho, seis pacientes de uma mesma família apresentavam MM, sendo cinco deles portadores de MM múltiplos primários. O estudo genético desses indivíduos não identificou alterações nos genes CDKN2A e CDK4. Duas pacientes exibiam a síndrome do nevo atípico. Não foi encontrado caso algum de câncer de pâncreas ou astrocitoma. Observaram-se dois casos de câncer de mama, mas a pesquisa de mutação do gene BRCA não foi realizada.

O xeroderma pigmentoso é uma genodermatose rara, autossômica recessiva, com pelo menos sete subtipos, cada um deles com um gene responsável. As mutações nesses genes levam a um defeito no reparo do DNA danificado pela radiação ultravioleta, resultando em alta frequência de MM, principalmente em idades mais jovens.^{64-66,68,72} Pacientes acometidos possuem risco 600 a 1000 vezes maior de cânceres de pele, incluindo o MM.^{21,64,75,104} Os três pacientes deste estudo portadores de xeroderma pigmentoso desenvolveram os MM na infância e um deles faleceu na adolescência devido à neoplasia.

A imunossupressão, seja provocada pelas neoplasias malignas, seu tratamento ou pela síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), tem sido associada ao MM.^{66,104,110,111} O risco de MM está aumentado em pacientes com história de leucemia linfocítica crônica ou linfoma não-Hodgkin, independentemente do tratamento.¹¹² O risco é aumentado também em pacientes submetidos a transplante de órgãos, sendo o MM responsável por 6% dos cânceres pós-transplante em adultos e 15% em crianças.^{102,113,114} Downard e colaboradores encontraram risco elevado de MM em três a seis vezes na população pediátrica com história de imunossupressão por doença hematológica, infecciosa ou secundária ao transplante de órgãos.⁶⁵ Em relação ao HIV/SIDA, alguns estudos encontraram alto risco de MM nessa população.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Outros autores destacam a possibilidade de apresentação clínica atípica, eventualmente simulando o sarcoma de Kaposi¹¹⁹ e, ainda, a tendência a pior prognóstico nesse grupo.¹²⁰

Na presente caústica, um paciente era portador de SIDA, um transplantado renal, um transplantado hepático, dois portadores de leucemia linfocítica crônica, um de linfoma gástrico e outro de linfoma do SNC, sendo esse número de casos muito reduzido para se estabelecer associação.

O nevo melanocítico congênito gigante (NMCG) apresenta risco aumentado de MM, que varia entre 5 e 10% e 70% dos MM que se associam ao NMCG ocorrem antes dos 10 anos de idade.^{66,121-124} O MM, quando de origem cutânea, acomete dois terços dos pacientes em localização não-epidérmica, tornando sua detecção clínica mais tardia, e consequentemente, carreando prognóstico mais reservado. O paciente portador de NMCG em localização axial (paravertebral, cabeça e pescoço) e associado a múltiplas lesões satélites possui risco aumentado de melanocitose neurocutânea e MM no SNC.¹²²⁻¹²⁵ Duas pacientes deste estudo apresentavam NMCG axial (em calção-de-banho) e múltiplas lesões satélites. Em ambas, o diagnóstico do MM foi realizado já com doença avançada, aos quatro anos e 15 meses de idade, com evolução rápida para o óbito, cerca de dois meses, refletindo o prognóstico usualmente reservado do MM associado ao NMCG.

A espessura do tumor (índice de Breslow) é o fator mais importante na avaliação do risco de recorrência e metástases, bem como parâmetro crucial no manejo dos pacientes, uma vez que determina a margem da excisão cirúrgica como também a indicação para a realização da pesquisa de linfonodo sentinela.¹²⁶⁻¹²⁹ A espessura tumoral é descrita em

vários estudos, muitos deles com base em análise multivariada, como o fator prognóstico mais importante para o MM.^{31,75,84,130-132}

De acordo a última versão de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), os MM são classificados, considerando-se o índice de Breslow, como finos (≤ 1 mm), intermediários (1,01-4 mm) e espessos (>4 mm).^{23,28,30,38,130} Alguns trabalhos mencionam, nos últimos anos, em vários países do mundo, aumento da incidência de MM finos e estabilização da incidência dos espessos.^{5,16,22,23,29,36-38,61,86} Em relação à literatura brasileira, alguns autores também encontraram alta proporção de MM finos, em concordância, portanto, com os achados na literatura internacional.^{14,46,49,53,58} A explicação plausível para o aumento de incidência dos MM finos é a sua detecção mais precoce, em estádios iniciais, o que também justifica o aumento da incidência numa proporção maior que a mortalidade, bem como a melhora na sobrevida.^{64,72,75,130,133}

Homens e idosos apresentam maior frequência de lesões espessas, enquanto mulheres e jovens apresentam MM inicial em elevada proporção.^{16,29,31,37,44,54,134} Indivíduos não-brancos também tendem a apresentar lesões mais espessas.^{3,69,73,135}

Na casuística apresentada, 72% dos MM estavam ou restritos à epiderme (*in situ*) ou possuíam espessura tumoral ≤ 1 mm. Não houve, ainda, diferenças estatisticamente significativas comparando-se a espessura tumoral com o sexo, a idade e a cor da pele. Uma possível justificativa para a predominância de MM em estádios iniciais decorre da realização do diagnóstico, na maioria dos casos, por dermatologistas, o que contribui para a identificação mais precoce do tumor.¹³⁶⁻¹³⁸

O nível de Clark, ou nível de invasão tumoral era considerado inicialmente um fator prognóstico independente, assim como a espessura tumoral. Já na versão de 2002 de estadiamento da AJCC, esse índice era computado para avaliação do prognóstico de lesões com índice de Breslow < 1 mm.¹³¹ Atualmente, o nível de Clark é considerado no estadiamento do MM fino apenas quando as informações sobre ulceração e índice mitótico não estiverem presentes.¹³¹

No presente estudo, 55,1% pacientes apresentaram níveis de Clark I e II, como os dados da literatura internacional, que revelam o predomínio de lesões com menores níveis de invasão.^{16,34,36} Entre os MM com espessura tumoral ≤ 1 mm, a maioria apresentava Clark II (41%) ou III (45%), indicando melhor prognóstico (APÊNDICE S). Em único

trabalho encontrado na literatura sobre o MM em Minas Gerais entre 1979 e 1989 com nove casos, 55% desses apresentavam Clark V, indicando diagnóstico tardio.²⁶

A ulceração é outra característica histológica associada a forte agressividade.¹³⁹ A sobrevida de pacientes com MM ulcerado é proporcionalmente pior que daqueles sem ulceração.¹³¹ Estudos atuais consideram que a presença de mitoses agrava o prognóstico dos pacientes com MM.^{47,131} Análise multivariada com 10.233 pacientes com MM reportou que o índice de mitoses é o segundo fator prognóstico mais importante, atrás da espessura tumoral. A correlação mais significativa com a sobrevida foi com pelo menos uma mitose por mm².¹³¹

Não foi possível, neste estudo, avaliar as variáveis histológicas: ulceração e índice mitótico.

Alteração da cor e crescimento de uma lesão prévia e surgimento de lesão nova são as características mais precoces notadas pelos pacientes e que contribuem para o diagnóstico. Entre estas, o crescimento tem sido destacado como o sinal clínico mais frequente, seguido pela alteração de cor.^{29,62,140} Enquanto em alguns estudos o crescimento associava-se a espessuras tumorais maiores^{62,140}, em outro essa associação não foi detectada.²⁹

A alteração de cor foi relacionada a MM mais finos e o sangramento a lesões mais espessas.^{29,62,140} Há divergência entre os autores em relação às alterações de sensibilidade, principalmente o prurido. Para alguns, se correlaciona a menores espessuras tumorais^{62,64}, enquanto para outros se associa a MM mais espessos.^{29,140}

Nesta pesquisa, 70,6% dos pacientes referiram sintomas e/ou alterações da lesão. A queixa mais comum foi o crescimento da lesão, seguida pela alteração de cor, alteração de sensibilidade e, menos frequentemente, sangramento. Este sangramento estava associado a MM mais espessos, sendo semelhante aos estudos mencionados. As alterações de cor, sensibilidade e crescimento foram mais frequentes em MM mais finos, porém sem significância estatística.

As metástases denotam pior prognóstico, com estimativas de sobrevida avaliadas em meses. Quanto maior a espessura tumoral, mais chances há de metástase.¹³⁴ Os MM diagnosticados com Breslow < 1,5 mm exibem sobrevida em 10 anos superior a 90%.² O MM apresenta disseminação por via linfática ou hematogênica. A primeira ocorre muito

precocemente na evolução do MM. Cerca de dois terços das metástases iniciais irão se limitar à área de drenagem dos linfonodos regionais, fazendo destes o sítio mais comum de metástase e de melhor sobrevida do que as metástases à distância.^{126,131} As metástases à distância podem ser de caráter não-visceral, acometendo pele, subcutâneo e linfonodo não-regional, assim como visceral, afetando mais frequentemente o pulmão (18-36%), seguido pelo fígado (14-20%), cérebro (12-20%), osso (11-17%) e trato gastrointestinal (1-7%). As metástases não-viscerais usualmente carregam melhor prognóstico quando comparadas às viscerais.^{64,126}

Na casuística avaliada, metástases foram encontradas em 19 (13,4%) pacientes, sendo linfonodais em 12 (40%), cutâneas em sete (24%), cerebrais em cinco (17%), pulmonares em quatro (13%), hepáticas em um (3%) e ósseas também em um paciente (3%) (APÊNDICE T). Em 80% desses pacientes portadores de doença metastática, a espessura tumoral era > 1,5 mm (APÊNDICE U).

O MM metastático de sítio primário desconhecido representa 2 a 5% dos MM e em 60% dos casos há o acometimento dos linfonodos. Outros locais afetados são a pele e o tecido subcutâneo, sendo menos frequente o envolvimento do pulmão, cérebro e trato gastrointestinal.⁶⁴ A sobrevida é semelhante ao estágio equivalente dos MM com origem primária conhecida.^{64,131} Chang e colaboradores encontraram 2,2% de MM de sítio primário desconhecido.⁶¹ No presente estudo, 2,4% dos casos eram de MM de sítio primário indeterminado, correspondendo à frequência descrita na literatura.

Houve melhora da sobrevida do MM nos últimos anos, o que é atribuído ao seu diagnóstico mais precoce.^{5,11,16,23,68} Além da espessura tumoral, ulceração e presença de mitoses, outros fatores associados à sobrevida são: sexo, idade, localização primária, tipo histológico, cor da pele e o estadiamento.

Os homens apresentam maior proporção de MM espessos que as mulheres, culminando em pior sobrevida.^{3,11,14,16,29,31,34,37,61,69,86,132,134,141}

Os pacientes acima de 60 anos também têm pior prognóstico, com elevada proporção de MM espessos.^{11,14,29,31,34,37,61,74,86,132,134,140} Balch e colaboradores registraram que, mesmo controlando variáveis confundidoras como sexo e espessura tumoral, a idade foi fator prognóstico independente no MM.¹³² Esse fato pode ser atribuído ao declínio na resposta imunológica que ocorre com o envelhecimento.^{74,132,142}

Quanto à localização, a maioria dos autores considera o tronco o local de pior prognóstico.^{14,31,37,130,141} Chang e colaboradores (1998) encontraram tumores localizados em cabeça e pescoço somados aos do tronco, configurando-se os MM axiais como de pior prognóstico. Assim também Metelitsa e colaboradores (2010) apuraram que as lesões de cabeça e pescoço possuíam pior prognóstico.^{61,86} Diferentemente, Nagore (2006) e colaboradores referem pior sobrevida nos pacientes portadores de lesões localizadas em mãos e pés.²⁹

Em relação ao tipo histológico, algumas investigações obtiveram pior sobrevida com o MN^{31,37,61}, enquanto outras verificaram o MLA associado a pior prognóstico.^{61,134}

Considerando a cor da pele, Chang e colaboradores constataram pior sobrevida para indivíduos não-brancos tanto em estádios iniciais quanto tardios, porém essa associação não teve impacto na análise multivariada.⁶¹ Cress e colaboradores preconizaram sobrevida em cinco anos de 70% para negros e 87% para brancos.⁷³

Nesta amostra encontraram-se mais chances de óbito em homens, menores de 20 anos, não-brancos, tipo histológico MLA, Breslow > 2 mm e história de crescimento e sangramento. No entanto, por meio de análise multivariada, apenas os pacientes com menos de 20 anos de idade e história de sangramento permaneceram com alto risco. Conforme se discutiu aqui, as crianças e adolescentes têm menos frequência de MM do que os adultos, o que pode retardar o diagnóstico, piorando a sobrevida. Os dois casos diagnosticados nas crianças ocorreram em portadoras de NMCG, que sabidamente carregam pior prognóstico, uma vez que dois terços dos MM em NMCG possuem origem não-epidérmica, tornando o diagnóstico tardio, e conseqüentemente, reduzindo a sobrevida. O adolescente que faleceu neste estudo, era portador de xeroderma pigmentoso, condição que aumenta o risco de MM em até 2000 vezes. O sangramento é mais comum em MM espessos de acordo com a literatura e os resultados encontrados neste estudo, o que denota pior prognóstico.

Concluindo, na presente casuística o MM foi mais comum em mulheres e a média de idade ao diagnóstico foi de 55 anos. Brancos representaram a maioria dos pacientes, mas a proporção de não-brancos foi maior que de outros estudos brasileiros, podendo justificar maior frequência de MLA do que a relatada em outros trabalhos. O tipo histológico mais frequente foi o LM/LMM, o que pode se dever a fatores regionais e é concordante com a localização mais prevalente em cabeça e pescoço. Comparando-se gênero e local da lesão

primária, o MM foi mais comum na cabeça/pescoço e tronco dos homens e nas extremidades das mulheres. Felizmente, e de acordo com a tendência mundial e nacional, a maioria dos MM era ou *in situ* ou finos. O número de óbitos foi baixo, confirmando-se em análise multivariada mais chances nos menores de 20 anos e na história de sangramento da lesão.

Assim, mais atenção deve ser dada ao exame das crianças e adolescentes, principalmente aqueles com condições predisponentes como NMCG, xeroderma pigmentoso e nevo atípicos, pois embora o MM seja pouco frequente nessa população, o diagnóstico do MM com espessuras tumorais ≤ 1 mm ainda constitui a melhor chance de cura para o mais letal dos cânceres de pele.

Esta amostra analisada é pequena e proveniente de uma única instituição, não se podendo generalizar os achados para toda a população do estado de Minas Gerais. Mais estudos são necessários para a validação dos resultados encontrados. No entanto, representa a maior casuística, assim como o maior tempo de estudo, de pacientes com melanoma neste estado.

REFERÊNCIAS

1. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weoenig RH, Pockaj BA, Bardia A, *et al.* Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:364-80.
2. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150:179-85.
3. Garsaud P, Boisseau-Garsaud AM, Ossono M, Azaloux H, Escarmant P, Mab GL, *et al.* Epidemiology of cutaneous melanoma in the French West Indies (Martinique). *Am J Epidemiol* 1998; 147:66-68.
4. 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; 135:275-80.
5. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:35-42.
6. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:839-47.

7. Katsambas A, Nicolaidou E. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure. Recent developments in epidemiology. *Arch Dermatol* 1996; 132:444-50.
8. Valentín SM, Sánchez JL, Figueroa LD, Nazario CM. Epidemiology of melanoma in Puerto Rico, 1987-2002. *P R Health Sci J* 2007; 26:343-48.
9. Shoo BA, Kashani-Sabet M. Melanoma arising in African-, Asian-, Latino- and Native-American populations. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28:96-102.
10. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27:3-9.
11. Liang JJ, Robinson E, Martin RC. Cutaneous melanoma in New Zealand: 2000-2004. *ANZ J Surg* 2010; 80:312-16.
12. Marret LD, Nguyen HL, Armstrong BK. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South Wales, 1983-1996. *Int J Cancer* 2001; 92:457-62.
13. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, *et al.* (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
14. Dimatos DC, Duarte FO, Machado RS, Vieira VJ, Vasconcelos ZAA, Bins-Ely J, *et al.* Melanoma cutâneo no Brasil. *Arq Cat Med* 2009; 38 (supl 1):14-19.
15. Inca.gov.br. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: [//www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5). Acesso em: 20/11/2010.
16. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 Years. An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 2005; 103:616-24.
17. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277-300.
18. Mackie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, *et al.* Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002; 360:587-91.
19. Desmierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol* 2005; 141:745-50.
20. Berwick M, Erdei E, Hay J. Melanoma epidemiology and public health. *Dermatol Clin* 2009; 27:205-14.

21. Belfort FA, Waisntein AJA. Etiopatogenia: melanócito ao melanoma. In: Belfort FA, Waisntein AJA, editors. Melanoma: diagnóstico e tratamento. Lemar 1. edição, 2010; p. 37-45.
22. Geller AC, Swetter SM, Brooks K, Demierre MF, Yaroch AL. Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000-2006) and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:555-72.
23. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:678-83.
24. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41:28-44.
25. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage, and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41:2040-59.
26. Gobbi H, Gonçalves EC, Santos MAR, Guedes ACM. Diagnóstico clínico do melanoma cutâneo: dermatologistas x não-dermatologistas. *Rev Méd Minas Gerais* 1994; 4:91-93.
27. Mackie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20(Supplement 6):vi1-7.
28. Rahnama Z, Shamsi SS, Nasiri N. Cutaneous melanoma in a desert climate zone: a retrospective study of 125 cases. *Int J Dermatol* 2010; 49:406-9.
29. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanoma in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venerol* 2006; 86:50-6.
30. Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; 149:1200-6.
31. De Vries E, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Nijsten T, van de Schans SA, Eggermont AM, *et al.* Up-to-date survival estimates and historical trends of cutaneous malignant melanoma in the south-east of The Netherlands. *Ann Oncol* 2007; 18:1110-16.
32. Mackie R, Hunter JA, Aitchison TC, Hole D, MMLaren K, Rankin R, *et al.* Cutaneous malignant melanoma, Scotland, 1979-89. The Scottish Melanoma Group. *Lancet* 1992; 339:971-75.
33. Richtig E, Berghold A, Schwanzler G, Ott A, Wolfelmaier F, Karner B, *et al.* Clinical epidemiology of invasive cutaneous malignant melanoma in the Austrian province Styria in

the years 2001-2003 and its relationship with local geographical, meteorological and Economic data. *Dermatology* 2007; 214:246-52.

34. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *B J Dermatol* 2007; 157:338-43.

35. Newnham A, Moller H. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanomas in the south east of England, 1960-1998. *J Public Health Med* 2002; 24:268-75.

36. Garbe C, MMeled GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 2000; 89:1269-78.

37. Lindholm C, Anderson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Moller T, *et al.* Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. *Cancer* 2004; 101:2067-78.

38. Pellacani G, Lo Scocco G, Vincenti M, Albertini G, Raccagni AA, Baldassari L. Melanoma epidemic across the millenium: time trends of cutaneous melanoma in Emilia-Romagna (Italy) from 1997 to 2004. *J Eur Acad Dermatol* 2008; 22:213-18.

39. Lasithiotakis K, Leiter U, Kruger-krasagakis S, Tosca A, Garbe C. Comparative analysis of incidence and clinical features of cutaneous malignant melanoma in Crete(Greece) and southern Germany (central Baden-Wurtemberg). *Br J Dermatol* 2006; 156:1123-27.

40. Bakos L, Wagner M, Bakos R, Leite CSM, Sperhacker CL, Dzekaniak KS, *et al.* Sunburn, sunscreen, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol* 2002; 41:557-62.

41. Bakos L. Melanomas malignos e etnia. *An Bras Dermatol* 1991; 66:299-302.

42. Venegas LF, Flores C, Blacher GG, Daudt AW, Cerski CT. Melanoma maligno cutâneo no Rio Grande do Sul: estudo de 101 casos. *Rev Assoc Med Bras* 1992; 38:122-6.

43. Ponzio HA, Bernadi CDV, Favaretto AL, Brancher MM. Frequência de melanoma maligno no Serviço de Dermatologia da ISCMPA/UFRGS. *An Bras Dermatol* 1998; 73(Supl 1): 8.

44. Gon AS, Minelli L, Guembarovski AL. Melanoma cutâneo primário em Londrina. *An Bras Dermatol* 2001; 76:413-26.

45. Moreno M. Perfil dos pacientes com melanoma no oeste de Santa Catarina, Brasil. Grupo Brasileiro de Melanoma. *Boletim informativo do GBM* 2005; 3(31): 3. Disponível em: <http://www.gbm.org.br/gbm/boletim/2005/infor31.aspx>.

46. 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; 46:679-86.
47. Battisti R, Nunes DH, Weber A, Schweitzer LC, Sgrott I. Avaliação do perfil epidemiológico e da mortalidade dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário no município de Florianópolis – SC, Brasil. *An Bras Dermatol* 2009; 84:335-42.
48. Ferreira CM, Maceira JMP, Coelho JMMO. Análise imunopatológica, clínica e evolutiva dos melanomas. *An Bras Dermatol* 1997; 72: 117-26.
49. Donato CA, Yokomizo V, Rosa IP. Melanoma maligno: avaliação de 58 casos em um período de 11 anos (jan/85 – dez/95). *Med Cut Iber Lat Am* 1997; 25:265-69.
50. Brandão M, Filardi F, Domenech J, Acioli J, Noya M, Sampaio C, *et al.* Melanoma cutâneo: descrição de 76 casos. Grupo Brasileiro de Melanoma. *Boletim Informativo do GBM* 1998; 1:2.
51. Criado PR, Vasconcellos C, Sittart JAS, Valente NYS, Moura BPS, Barbosa GL, *et al.* Melanoma maligno cutâneo primário: estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. *Rev Assoc Med Brasil* 1999; 45: 157-62.
52. Maia M, Ferrari N, Russo C, Ribeiro MMSA, Santos ABO. Reflexões em relação à epidemiologia do melanoma cutâneo no Brasil. *An Bras Dermatol* 2002; 77: 163-70.
53. Pinheiro AMM, Cabral ALSV, Friedman H, Rodrigues HA. Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999. *An Bras Dermatol* 2003; 78: 179-86.
54. Ferrari Júnior NM, Muller H, Ribeiro M, Maia M, Sanches Junior JA. Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study. *Sao Paulo Med J* 2008; 126:41-7.
55. Bandiera DC, Prudente A. Melanoma maligno. In: Roxo Nobre MO, Junqueira ACC. *Cancerologia Prática*. São Paulo: Fundo Editorial Prociencx, 1967; 228-240.
56. Fernandes NC, Calmon R, Maceira JP, Cuzzi T, Silva CSC. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 anos. *An Bras Dermatol* 2005; 80:25-34.
57. Sortino-Rachou AM, Curado MP, Latorre MRDO. Melanoma cutâneo: estudo de base populacional em Goiânia, Brasil de 1988 a 2000. *An Bras Dermatol* 2006; 81:449-55.
58. Castro LGM, Toyama CL, Gomes AP, Freire MA, Brito TF. Câncer de pele em clínica particular em São Paulo – SP. *An Bras Dermatol* 1996; 71:471-76.
59. Nasser N. Epidemiologia do melanoma maligno em Blumenau-SC. *An Bras Dermatol* 1993; 68:17-20.

60. Berwick M, Wiggins C. The current epidemiology of cutaneous malignant melanoma. *Front Biosci* 2006; 11:1244-54.
61. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83:1664-78.
62. Cabrera R, Silva S, Días de Medina J, Hoell I, Gugliemetti A, Rohmann I. Clinical study of 113 cases of malignant melanoma. *Rev Med Chil* 1994; 122:900-6.
63. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM *et al.* The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000; 88:2398-424.
64. Paek SC, Sober AJ, Tsao HT, Mihm Jr MM, Johnson TM. Cutaneous melanoma. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: MM Graw Hill;2008.p1134-57.
65. Downard CD, Rapkin LB, Gow KW. Melanoma in children and adolescents. *Surg Oncol* 2007; 16:215-20.
66. Jen M, Murphy M, Grant-Kels J. Childhood melanoma. *Clin Dermatol* 2009; 27:529-36.
67. Hamre MR, Chuba P, Bakhshi S, Severson RK. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19:309-17.
68. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:459-63.
69. Reintgen DS, MMcCarthy KM, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma in black American and white American populations. A comparative review. *JAMA*. 1982; 248:1856-59.
70. Dick WO, Santos MLR, Santos FAR, Frischenbruder JA, Costa PG, Rocha VHB. Melanoma maligno: idade x estadiamento: estudo retrospectivo de 161 casos. *An Bras Dermatol* 1989; 64:151-53.
71. Tanaka H, Tsukuma H, Tomita S, Ajiki W, Kitagawa T, Kinoshita N, *et al.* Time trends of incidence for cutaneous melanoma among the Japanese population: an analysis of Osaka Cancer Registry data, 1964-95. *J Epidemiol* 1999; 9(Suppl6): S129-S135.
72. Sober AJ, Lew RA, Koh HK, Barnhill RL. Epidemiology of cutaneous melanoma. An update. *Dermatol Clin* 1991; 9:617-29.

73. Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic Whites, Hispanics, Asians, and Blacks: analysis of California Cancer Registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control* 1997; 8:246-52.
74. Hui SK, Tang WY, Wong TW, Lau KH, Lee S, Lo KK. Cutaneous melanoma: a population-based epidemiology report with 989 patients in Hong Kong. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:265-67.
75. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004; 40:2355-66.
76. Fernandes NC, Cardoso ICL, Maceira J, Perez M. Melanoma: estudo retrospectivo de 47 casos. *An Bras Dermatol* 1996; 71: 381-85.
77. Rampen FH, Fleuren BA, de Boo TM, Lemmens WA. Unreliability of self-reported burning tendency and tanning ability. *Arch Dermatol* 1988; 124:885-8.
78. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of the Sun reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124:869-71.
79. Yun IS, Lee WJ, Rah DK, Kim YO, Park BY. Skin color analysis using a spectrophotometer in Asians. *Skin Res Technol* 2010; 16:311-5.
80. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol* 2001; 40:106-14.
81. Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, Dalton SR, Sasaki GT, Libow LF, *et al.* Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:1013-20.
82. Minelli L, Pereira VL. Melanoma. Estudo casuístico do Instituto de Câncer de Londrina. *An Bras Dermatol* 1983; 58: 81-4.
83. Bakos L, Gleisner AL, Dziekaniak K, Leite CM, Pisani AC, Duarte R, *et al.* Sol e melanoma: fatores de risco na população branca sulriograndense. *An Bras Dermatol* 1998; 73(Supl 1): 9-11.
84. Lebsa-Weber A, Nunes DH, Filho JJS, Pinto CJC. Avaliação de 496 laudos anatomopatológicos de melanoma diagnosticados no município de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. *An Bras Dermatol* 2007; 82: 227-32.
85. Lapa MS, Guedes KF, Schalch FO, Landman G. Melanomas malignos cutâneos tratados no Hospital do Câncer de São Paulo. Estudo retrospectivo para a avaliação de distribuição, fatores prognósticos e sobrevida. *An Bras Dermatol* 2002; 77: 313-20.

86. Metelitsa AI, Dover DC, Smylie M, de Gara CJ, Lauzon GJ. A population-based study of cutaneous melanoma in Alberta, Canada (1993-2002). *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:227-32.
87. Pruthi DK, Guilfoyle R, Nugent Z, Wiseman MM, Demers AA. Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:44-50.
88. Lucas EA, Deps PD, Lima JGB, Toriblo R, Gomes CC. Melanoma maligno: estudo casuístico retrospectivo de 1982 a 1992, no Hospital Universitário da UFES. *Arq Bras Med* 1994; 68:67-70.
89. 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; 277:1439-44.
90. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, *et al.* Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005; 294:1647-54.
91. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancers. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:8-18.
92. Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS. Basal cell and squamous cell carcinoma are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer* 1995; 75(2 Suppl):707-14.
93. Wolff J, Wollina U. Second malignancies in melanoma patients in Thuringia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:479-83.
94. van der Velden HM, van Hossum NM, Blokk WA, Boezeman JB, Gerritsen MJ. Clinical characteristics of cutaneous melanoma and second primary malignancies in a dutch hospital-based cohort of cutaneous melanoma patients. *Dermatol Res Pract* 2009; 1-8.
95. Kromponzos G, Konstadoulakis MM, Cabral H, Karakousis CP. Risk of basal cell and squamous cell carcinoma in persons with prior cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 2000; 26:547-50.
96. Pielop JA, Brownell I, Duvic M. Mycosis fungoides associated with malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome. *Int J Dermatol* 2003;42:116-22.
97. Huang KP, Weinstock MA, Clarke CA, MMillan A, Hoppe RT, Kim YH. Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Evidence from population-based and clinical cohorts. *Arch Dermatol* 2007; 143:45-50.

98. MacIntosh BC, Ariyan S, Esch G, Zelterman D, Narayan D. Metachronous primary melanoma and lymphoma. *Ann Plast Surg* 2010; 64:229-32.
99. Tsao H, Kwitkiwski K, Sober AJ. A single-institution case series of patients with cutaneous melanoma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:55-61.
100. Amichai B, Grunwald MH, Goldstein J, Finkelstein E, Halevy S. Small malignant melanoma in patients with mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol* 1998; 11:155-7.
101. Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, *et al.* Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995; 62: 377-81.
102. Kefford R, Bishop JN, Tucker M, Bressac-de Paillerets B, Bianchi-Scarrá G, Bergman W, *et al.* Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol* 2002; 3:653-4.
103. Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:383-95.
104. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010; 49:362-76.
105. Carvalho CA, Cunha ME, Giugliani R, Bakos L, Ashton-Prolla P. Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no sul do Brasil. *An Bras Dermatol* 2004;79:53-60.
106. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1310-16.
107. Goggins W, Gao W, Tsao H. Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2004; 111:792-94.
108. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2007; 96:11-5.
109. Tucker MA, Crutcher WA, Hartge P, Sagebiel RW. Familial and cutaneous features of dysplastic nevi: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:558-64.
110. Brennan P, Coates M, Armstrong B, Colin D, Boffeta P. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br J Cancer* 2000; 82:1344-47.
111. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer* 1996; 74:1847-50.
112. McKenna DB, Stockton D, Brewster DH, Doherty VR. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer* 2003; 88:74-8.

113. Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivstad T, Pfeiffer P, Geiran O, *et al.* Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:177-86.
114. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348:1681-91.
115. Grulich A, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59-67.
116. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, *et al.* Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:728-36.
117. Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1143-53.
118. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, Toro JR, Fraumeni Jr JF, Engels EA. Epidemiology of nonkeratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. *AIDS* 2009; 23:385-93.
119. Webster RM, Sarwar N, Price H, Bunker CB, Brock CS. A case series of HIV-positive patients with malignant melanoma. *J HIV Ther* 2007; 12:75-8.
120. Rodrigues LK, Klencke BJ, Vin-Christian K, Berger TG, Crawford RI, Miller JR, *et al.* Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients. *Arch Dermatol* 2002; 138:765-70.
121. Shah KN. The risk of melanoma and neurocutaneous melanosis associated with congenital melanocytic nevi. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29:159-164.
122. Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A. Congenital melanocytic naevi. *Australas J Dermatol* 2009; 50:231-42.
123. Slutsky JB, Barr JM, Femia AN, Marghoob AA. Large congenital melanocytic nevi: associated risks and management considerations. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29:79-84.
124. Tromberg J, Bauer B, Benvuto-Andrade C, Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi needing treatment. *Dermatol Ther* 2005; 18:136-50.
125. Makkar HS, Frieden IJ. Neurocutaneous melanocytosis. *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23:138-44.

126. Wagner JD, Gordon MS, Chuang T, Coleman JJ. Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:1774-99.
127. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth in the prognoses of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172:902-8.
128. 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; 48:1668-73.
129. 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; 188:732-42.
130. Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of art 2006. *Melanoma Res* 2007; 17:117-27.
131. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, *et al.* Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-206.
133. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin melanoma: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Clin Oncol* 2004; 22:3660-67.
133. Armstrong BK, Kricger A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; 19:219-40.
134. 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; 19:3622-34.
135. Urist MM, Karnell LH. The Nacional Cancer Data Base. Report on melanoma. *Cancer* 1994; 74:782-8.
136. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, *et al.* Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 2003; 139:607-12.
137. Chen SC, Pennie ML, Kolm P, Warshaw EM, Weisberg EL, Brown KM, *et al.* Diagnosing and managing cutaneous pigmented lesions: primary care physicians versus dermatologists. *J Gen Intern Med* 2006 Jul; 21:678-82.
138. Fisher NM, Schaffer JV, Berwick M, Bolognia JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:393-406.

139. Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin N Am* 2003; 83:61-75.

140. Negin BP, Riedel E, Oliveria SA, Berwick M, Coit DG, Brady MS. Symptoms and signs of primary melanoma. Important indicators of Breslow Depth. *Cancer* 2003; 98:344-48.

141. De Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107:119-26.

142. Hedge UP, Chakraborty N, Kerr P, Grant-Kels JM. Melanoma in the elderly patient: relevance of the aging immune system. *Clin Dermatol* 2009; 27:537-44.

Tabela 1. Distribuição de frequência das variáveis clínicas e histológicas dos pacientes portadores de melanoma no serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Característica	N	%
Idade (anos)		
0-20	7	4,2
21-40	28	16,8
41-60	63	38,0
>60	68	41,0
Gênero		
Feminino	101	61,0
Masculino	65	39,0
Cor da pele		
Branca	120	74,0
Não-branca	42	26,0
Sem informação	4	---
Nevos atípicos		
<10	24	16,5
>10	5	3,4
Nenhum	117	80,1
Sem informação	20	---
Câncer de pele não-melanoma		
Sim	44	27,7
Não	115	72,3
Sem informação	7	---
Câncer não-cutâneo		
Sim	10	6,3
Não	149	93,7
Sem informação	7	---
História familiar de melanoma		
Sim	16	10,0
Não	140	90,0
Sem informação	10	---
Localização		
Cabeça e pescoço	51	30,7
Tronco	35	21,1
Acral	32	19,3
Membro superior	25	15,1
Membro inferior	16	9,6
Nádegas	2	1,2
Genitália	1	0,6
Indeterminada	4	2,4
Tipo histológico		
Lentigo maligno/ Lentigo maligno melanoma	54	35,7
Melanoma extensivo superficial	53	35,1

Continua TABELA. 1

Característica	N	%
Melanoma lentiginoso acral	26	17,2
Melanoma nodular	9	6,0
Outros	9	6,0
Não especificado	15	---
Espessura tumoral		
<i>In situ</i>	62	41,1
≤ 1 mm	47	31,1
1,01-2 mm	17	11,3
2,01-4mm	15	9,9
> 4mm	10	6,6
Sem informação	15	---
Nível de invasão (Clark)		
I ou <i>in situ</i>	62	42,0
II	19	13,0
III	25	20,0
IV	32	21,0
V	6	4,0
Sem informação	19	---
Sintomas e/ou alterações da lesão		
Sim	96	70,6
Não	40	29,4
Sem informação	30	---
Metástase		
Sim	19	13,4
Não	123	86,6
Sem informação	24	---

Tabela 2. Comparação entre a localização e sexo, cor da pele, idade ao diagnóstico, tipo histológico e sintomas e/ou alterações

Características	Localização												Valor-p
	Cabeça e pescoço		Acral		Tronco		Membro superior		Membro inferior		Outros		
	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	N	%	
Gênero													
Masculino	23	35,3	13	20,0	19	29,2	4	6,2	2	3,1	4	6,2	0,006
Feminino	28	27,7	19	18,8	16	15,8	21	20,8	14	13,9	3	3,0	
Cor da pele													
Branca	43	35,9	10	8,3	31	25,8	21	17,5	12	10,0	3	2,5	<0,001
Não-branca	7	16,7	21	50,0	4	9,5	4	9,5	4	9,5	2	4,8	
Idade ao diagnóstico													
1)<20	1	14,2	1	14,3	2	28,6	2	28,6	0	0,0	1	14,3	...
Entre 21 e 40	8	28,5	5	17,9	7	25,0	4	14,3	1	3,6	3	10,7	
Entre 41 e 60	19	30,1	10	15,9	15	23,8	9	14,3	8	12,7	2	3,2	
>60	23	33,8	16	23,5	11	16,2	10	14,7	7	10,3	1	1,5	
2)≤40	9	25,7	6	17,1	9	25,7	6	17,1	1	2,9	4	11,5	0,125
>40	42	32,1	26	19,8	26	19,8	19	14,5	15	11,5	3	2,3	
3)≤60	28	28,6	16	16,3	24	24,5	15	15,3	9	9,2	6	6,1	0,453
>60	23	33,8	16	23,5	11	16,2	10	14,7	7	10,3	1	1,5	
Tipo histológico													
1)LM/LMM	29	53,7	3	5,6	8	14,8	10	18,5	4	7,4	0	0,0	...
MES	14	26,4	0	0,0	18	34,0	12	22,6	8	15,1	1	1,9	
MN	3	33,4	0	0,0	2	22,2	2	22,0	2	22,2	0	0,0	
MLA	0	0,0	23	88,5	2	7,7	0	0,0	1	3,8	0	0,0	
Outros	1	11,1	2	22,2	1	11,1	0	0,0	0	0,0	5	56,6	
2)LM/LMM	29	53,7	3	5,6	8	14,8	10	18,5	4	7,4	0	0,0	<0,001
Outros	18	18,6	25	25,8	23	23,7	14	14,4	11	11,3	6	6,2	
Sintomas e/ou alterações													
Sim	31	32,3	21	21,8	16	16,7	14	14,6	11	11,5	3	3,1	0,144
Não	13	32,5	3	7,5	14	35,0	6	15,0	3	7,5	1	2,5	
Sangramento													
Sim	1	14,3	3	42,8	1	14,3	1	14,3	0	0,0	1	14,3	0,164
Não	43	33,3	21	16,3	29	22,5	19	14,7	14	10,9	3	2,3	
Alteração de sensibilidade													
Sim	5	25,0	4	20,0	5	25,0	3	15,0	2	10,0	1	5,0	0,908
Não	39	33,6	20	17,2	25	21,6	17	14,7	12	10,3	3	2,6	
Alteração de cor													
Sim	10	33,3	4	13,3	5	16,7	7	23,4	4	13,3	0	0,0	0,569
Não	34	32,0	20	18,9	25	23,6	13	12,3	10	9,4	4	3,8	
Alteração de tamanho													
Sim	29	36,7	19	24,0	10	12,7	10	12,7	9	11,4	2	2,5	0,013
Não	15	26,3	5	8,8	20	35,1	10	17,5	5	8,8	2	3,5	

Tabela 3. Comparação entre o tipo histológico e a cor da pele e idade ao diagnóstico

Características	Tipo histológico										Valor-p
	Lentigo maligno/LMM		Extensivo superficial		Nodular		Lentiginoso Acral		Outros		
	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%	
Cor da pele											
Branca	38	35,2	47	43,5	9	8,3	10	9,3	4	3,7	<0,001
Não-branca	15	37,5	6	15,0	0	0,0	16	40,0	3	7,5	
Idade ao diagnóstico											
1) <20	2	33,3	2	33,3	0	0,0	1	16,7	1	16,7	...
Entre 21 e 40	5	19,2	11	42,3	2	7,7	5	19,2	3	11,5	
Entre 41 e 60	19	33,9	20	35,7	5	8,9	8	14,3	4	7,1	
>60	28	44,4	20	31,8	2	3,2	12	19,1	1	1,6	0,238
2) ≤40	7	21,9	13	40,6	2	6,3	6	18,8	4	12,5	
>40	47	39,5	40	33,6	7	5,9	20	16,8	5	4,2	0,103
3) ≤60	26	29,5	33	37,5	7	8,0	14	15,9	8	9,1	
>60	28	44,4	20	31,7	2	3,2	12	19,0	1	1,6	

Tabela 4. Comparações entre a espessura tumoral e gênero, cor da pele, idade ao diagnóstico, tipo histológico e sintomas e alterações

Características	Espessura tumoral (mm)										Valor-p
	<i>In situ</i>		<1,0		1,01-2,0		2,01- 4,0		>4,0		
	n	%	N	%	n	%	N	%	N	%	
Gênero											
Masculino	20	35,7	18	32,1	10	17,9	5	8,9	3	5,4	0,355
Feminino	42	44,2	29	30,5	7	7,4	10	10,5	7	7,4	
Cor da pele											
Branca	40	36,1	39	35,1	14	12,6	10	9,0	8	7,2	0,293
Não-branca	21	55,3	8	21,1	3	7,8	4	10,5	2	5,3	
Idade ao diagnóstico (anos)											
1)<20	4	66,6	1	16,7	0	0,0	0	0,0	1	16,7	...
Entre 21 e 40	11	42,3	9	34,6	2	7,7	4	15,4	0	0,0	
Entre 41 e 60	19	34,5	21	38,2	8	14,5	4	7,3	3	5,5	
>60	28	43,8	16	25,0	7	10,9	7	10,9	6	9,4	0,688
2)≤40	15	46,9	10	31,2	2	6,3	4	12,5	1	3,1	
>40	47	39,5	37	31,1	15	12,6	11	9,2	9	7,6	
3)≤60	34	39,1	31	35,6	10	11,5	8	9,2	4	4,6	0,563
Tipo histológico											
1)mês	12	23,1	26	50,0	9	17,3	4	7,7	1	1,9	...
LM/LMM	35	67,3	13	25,0	1	1,9	3	5,8	0	0,0	
MN	0	0,0	1	14,3	1	14,3	3	42,8	2	28,6	<0,001
MLA	13	52,0	4	16,0	3	12,0	3	12,0	2	8,0	
2)LM/LMM	35	67,3	13	25,0	1	1,9	3	5,8	0	0,0	
Outros	25	29,1	31	36,0	14	16,3	10	11,6	6	7,0	
Localização											
1)Cabeça e pescoço	24	52,2	11	23,9	5	10,9	5	10,9	1	2,2	...
Acral	13	44,8	5	17,3	3	10,3	3	10,3	5	17,3	
Tronco	12	36,3	11	33,3	5	15,2	3	9,1	2	6,1	
Membro superior	9	36,0	12	48,0	1	4,0	2	8,0	1	4,0	
Membro inferior	4	26,7	7	46,6	3	20,0	1	6,7	0	0,0	
Outros	0	0,0	1	33,3	0	0,0	1	33,3	1	33,3	
2)Cabeça e pescoço	24	52,2	11	23,9	5	10,9	5	10,9	1	2,2	0,293
Outros	38	36,2	36	34,3	12	11,4	10	9,5	9	8,6	
Sintomas e/ou alterações											
Sim	37	41,1	27	30,0	10	11,1	10	11,1	6	6,7	0,287
Não	15	40,5	17	46,0	3	8,1	2	5,4	0	0,0	
Sangramento											
Sim	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1	20,0	3	60,0	<0,001
Não	52	42,6	43	35,2	13	10,7	11	9,0	3	2,5	
Alteração de sensibilidade											
Sim	5	27,8	6	33,3	3	16,7	4	22,2	0	0,0	0,174
Não	47	43,1	38	34,9	10	9,2	8	7,3	6	5,5	
Alteração de cor											
Sim	10	33,3	9	30,0	5	16,7	3	10,0	3	10,0	0,284
Não	42	43,3	35	36,1	8	8,2	9	9,3	3	3,1	
Alteração de tamanho											
Sim	36	48,6	22	29,7	5	6,8	6	8,1	5	6,8	0,099
Não	16	30,2	22	41,5	8	15,1	6	11,3	1	1,9	

Tabela 5. Comparações do nível de Clark em relação ao gênero, cor da pele, idade ao diagnóstico, tipo histológico, sintomas e/ou alterações e localização

Características	Nível de Clark										Valor-p
	I		II		III		IV		V		
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
Gênero											
Masculino	20	37,0	8	14,8	12	22,2	11	20,4	3	5,6	0,754
Feminino	42	45,2	11	11,8	16	17,2	21	22,6	3	3,2	
Cor da pele											
Branca	41	38,0	14	13,0	25	23,1	25	23,1	3	2,8	0,097
Não-branca	21	53,8	5	12,8	3	7,7	7	18,0	3	7,7	
Idade ao diagnóstico (anos)											
1)<20	4	80,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	...
Entre 21 e 40	11	44,0	1	4,0	8	32,0	5	20,0	0	0,0	
Entre 41 e 60	19	34,6	11	20,0	11	20,0	13	23,6	1	1,8	
>60	28	45,1	6	9,7	9	14,5	14	22,6	5	8,1	0,384
2)≤40	15	50,0	2	6,6	8	26,7	5	16,7	0	0,0	
>40	47	40,2	17	14,5	20	17,1	27	23,1	6	5,1	
3)≤60	34	40,0	13	15,3	19	22,3	18	21,2	1	1,2	0,186
Tipo histológico											
1)MES	13	26,0	6	12,0	18	36,0	13	26,0	0	0,0	...
LM/LMM	34	68,0	8	16,0	5	10,0	1	2,0	2	4,0	
MN	0	0,0	0	0,0	1	12,5	7	87,5	0	0,0	
MLA	13	50,0	3	11,5	2	7,8	5	19,2	3	11,5	
2)LM/LMM	34	68,0	8	16,0	5	10,0	1	2,0	2	4,0	
Outros	26	30,6	9	10,6	22	25,9	25	29,4	3	3,5	
Sintomas e/ou alterações											
Sim	37	42,5	11	12,6	17	19,6	17	19,6	5	5,7	0,530
Não	15	41,6	6	16,7	10	27,8	5	13,9	0	0,0	
Sangramento											
Sim	0	0,0	0	0,0	1	16,7	3	50,0	2	33,3	0,002
Não	52	44,5	17	14,5	26	22,2	19	16,2	3	2,6	
Alteração de sensibilidade											
Sim	5	29,4	3	17,7	3	17,7	6	35,2	0	0,0	0,309
Não	47	44,4	14	13,2	24	22,6	16	15,1	5	4,7	
Alteração de cor											
Sim	10	33,3	5	16,7	7	23,3	6	20,0	2	6,7	0,703
Não	42	45,2	12	12,9	20	21,5	16	17,2	3	3,2	
Alteração de tamanho											
Sim	36	50,0	9	12,5	12	16,7	10	13,9	5	6,9	0,039
Não	16	31,4	8	15,7	15	29,4	12	23,5	0	0,0	
Localização											
1)Cabeça e pescoço	23	50,0	7	15,2	5	10,9	9	19,5	2	4,4	...
Acral	13	43,4	4	13,3	1	3,3	8	26,7	4	13,3	
Tronco	13	43,3	2	6,7	7	23,3	8	26,7	0	0,0	
Membro superior	9	36,0	5	20,0	7	28,0	4	16,0	0	0,0	
Membro inferior	4	26,7	1	6,6	7	46,7	3	20,0	0	0,0	
Outros	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	
2)Cabeça e pescoço	23	50,0	7	15,2	5	10,9	9	19,5	2	4,4	0,424
Outros	39	38,6	12	11,9	23	22,8	23	22,8	4	3,9	

Tabela 6. Modelo multivariado de Cox – Evolução ao óbito

Modelo final	Coefficiente	Erro-padrão	Valor-p	Risco relativo	IC95%
Idade ao diagnóstico (anos)					
<20	2,6	1,3	0,043	13,1	1,1 a 156,5
Entre 21 e 40	0,6	1,4	0,690	1,8	0,1 a 28,7
Entre 41 e 60	-0,4	1,4	0,790	0,7	0,04 a 11,1
>60				1,0	
Sangramento					
Sim	2,1	1,0	0,029	8,3	1,2 a 54,9
Não				1,0	

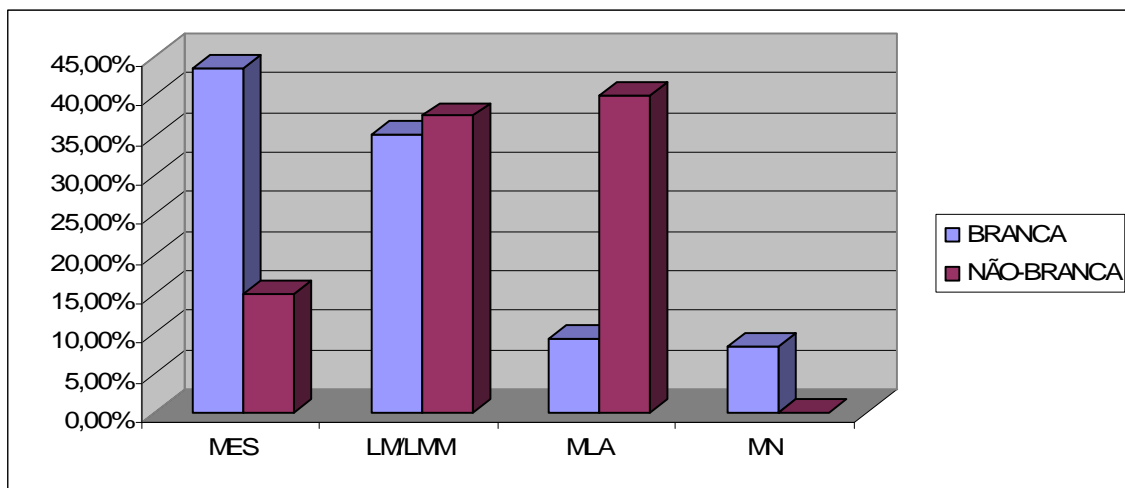


Figura 1. Gráfico de barras do tipo histológico pela cor da pele.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como a amostra analisada é pequena, comparando-se com estudos em grandes centros ou de base populacional, as informações encontradas não podem ser generalizadas para toda a população de Minas Gerais. Mais trabalhos são necessários para confirmarem-se os dados encontrados.

O MM não possui notificação compulsória no estado de Minas Gerais e no Brasil, prejudicando a formação de um banco de dados no estado e no país. Esforços devem ser direcionados para a criação de um banco de registro, idealmente estadual e nacional, mas pelo menos englobando várias instituições, como é feito em muitos países.

O GBM, desde sua criação em 1996, procura contribuir com dados de frequências relativas, que são apresentados pelo Registro Brasileiro de Notificação sobre o Melanoma, sendo este voluntário; e o Registro Brasileiro de Melanoma do GBM, que são dados de base hospitalar. No entanto, como a notificação não é compulsória, há subnotificação, sendo que os dados disponíveis ainda não refletem a realidade brasileira.

Outras limitações do presente estudo foram a ausência de parâmetros histológicos que atualmente são considerados importantes fatores prognósticos, que são a ulceração e o índice mitótico. Os próximos trabalhos desta instituição devem considerar essas variáveis, permitindo, assim, melhor comparação com a literatura internacional.

A cor da pele é uma variável difícil de ser analisada. Muitos indivíduos considerados não-brancos podem ter sido considerados como brancos, e vice-versa, se avaliados apenas de forma subjetiva, como foi o caso deste estudo. Outra forma de avaliação seria um questionário para o paciente, porém, em virtude de questões sociais, a categoria de brancos também poderia ter sido supervalorizada. Outras formas de análise que poderiam ter sido utilizadas seriam a fotografia do antebraço ou a espectrofotometria, sendo este último um método quantitativo.

Para alguns pacientes, os dados foram obtidos de registro em prontuário, nem sempre se encontrando todas as variáveis analisadas, bem como o exame do paciente não sendo realizado pelos pesquisadores deste estudo, podendo haver algumas dúvidas, como, por exemplo, na avaliação dos nevos atípicos.

Alguns vieses podem ter ocorrido. O viés de memória pode estar presente na variável sobre a história de sinais e sintomas da lesão, fazendo com que alguns casos que ocorreram em data remota, os pacientes tenham dificuldade em se lembrar dessas características. Um provável viés é o de seleção, uma vez que se trata de um serviço dermatológico de referência para todo o estado de Minas Gerais, bem como para estados vizinhos como a Bahia. Assim, é possível que aqueles casos mais avançados, incluindo os metastáticos, tenham sido encaminhados para os serviços especializados de cirurgia e/ou oncologia e não para a dermatologia. Também, mais casos de algumas condições predisponentes para o MM em idades mais jovens podem ter sido direcionados para este serviço, como NMCG e xeroderma pigmentoso, o que justifica alta porcentagem de MM em menores de 20 anos, assim como mais casos na infância que na adolescência, quando a literatura mostra o contrário. Vieses de aferição ou classificação (*misclassification bias*) podem ter ocorrido na coleta das variáveis cor da pele e número de nevos atípicos, uma vez que a avaliação destas possui um caráter subjetivo e mais de um examinador participou desta coleta, uma ou outra categoria pode ter sido sub ou supervalorizada.

Estudos maiores são necessários para caracterizar o melanoma no estado de Minas Gerais, que possui população distinta do sul do país, onde se concentra a maioria dos trabalhos nacionais.

6 CONCLUSÃO

Nesta casuística, houve predominância do sexo feminino (61%) e a média de idade ao diagnóstico foi de 55 anos. Brancos representaram a maioria (74%) dos pacientes. A história familiar era positiva em 10% dos casos e os nevos atípicos estavam presentes em quase 20% dos pacientes. O câncer de pele não-melanoma foi relatado por 27,7% dos pacientes. O tipo histológico mais frequente foi o LM/LMM, sendo concordante com a localização prevalente em cabeça e pescoço. Comparando-se gênero e local da lesão primária, o MM foi mais comum na cabeça/pescoço e tronco dos homens e nas extremidades das mulheres. A maioria dos MM era ou *in situ* (41,1%) ou finos (31,1%). A queixa de crescimento da lesão foi a mais frequente (58,1%) e o sangramento estava presente nas mais espessas. Ocorreram sete óbitos (4,2%), a maioria em homens, menores de 20 anos, com espessuras tumorais > 2 mm, associados a melanoma lentiginoso acral e na constatação de crescimento e sangramento da lesão.

Esta amostra difere da maioria dos estudos em relação à localização predominante (cabeça e pescoço), ao tipo histológico mais frequente (LM/LMM) à proporção de câncer de pele não-melanoma (27,7%) e ao maior risco de óbito em menores de 20 anos de idade, o que pode decorrer de variação regional ou da diferença de padrão de exposição solar. É coerente com a maioria dos autores em relação ao sexo prevalente (feminino), idade (média 55 anos), frequência de nevos atípicos (cerca de 20%) e história familiar de MM (10%). Felizmente, e de acordo com a tendência mundial e nacional, a maioria dos MM foi diagnosticada precocemente (72%), o que justifica o reduzido número de óbitos (4,2%).

APÊNDICES E ANEXO

Apêndice A –Folha de dados

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO MELANOMA NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HC/UFMG NO PERÍODO DE 1990 A 2010

Data do preenchimento _____ ID _____
 Nome paciente _____ PTR _____
 Data nascimento: _____ Idade: _____

Data da 1ª consulta _____

Sexo: 1. Masc 2. Fem 9. ?
 Cor da pele: 1. Branca 2. Parda 3. Preta 4. Amarela ou indígena 9. ?

Nevos Displásicos (>6mm): 1. > 10 2. < 10 3. Nenhum 9. ?

HP de câncer de pele não-melanoma: 1. Não 2. Sim 9. ?

Se sim, qual? _____

HP de câncer não-cutâneo: 1. Não 2. Sim 9. ?

Se sim, qual? _____

HF de melanoma (pai, mãe, irmão, filho) 1. Não 2. Sim 9. ?

Se sim, quem _____

Data do diag melanoma: _____ 9. ? Idade diag _____ 9. ?

Local: _____ 9. ?

Tipo histológico: _____ 9. ?

Índice de Breslow: 1. Não 2. Sim 9. ?

Se sim, qual? _____

Nível de Clark: 1. Não 2. Sim 9. ?

Se sim, qual? _____

Presença de sintoma: 1. Não 2. Sim 9. ?

Se sim, qual? _____

Alteração na lesão: 1. Não 2. Sim 9. ?

Se sim, qual? _____

Metástase: 1. Não 2. Sim 9. ?

Se sim, onde? _____

Data última consulta: _____/_____/_____/_____
 _____/_____/_____/_____

Seguimento em anos: _____

Apêndice B - Termo de consentimento livre e esclarecido

Embora o melanoma represente o tipo menos frequente de câncer de pele, é o mais perigoso, podendo ser fatal quando não reconhecido precocemente. Nos últimos anos, esse tumor tem se tornado mais frequente em todo o mundo, incluindo nosso país. Com isso, tem surgido 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 aspectos epidemiológicos do melanoma, a ser realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O objetivo deste estudo é conhecer melhor as características do melanoma, 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, profissão, cor dos seus cabelos, seus olhos e sua pele, do número de pintas presentes no seu corpo, história de queimadura de sol na infância, relato de outros cânceres de pele, 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.

Não há riscos para você e sua participação é voluntária. Não será realizado exame complementar exclusivo para a pesquisa, apenas os habituais necessários para o seu acompanhamento e controle.

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

Participando do estudo, você não obterá 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) de que poderei esclarecê-la com a pesquisadora, Dr^a. Flávia, no telefone (31) (31)3248-9560, ou com o Comitê de Ética da UFMG (COEP/ UFMG), que se situa no *Campus* 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:

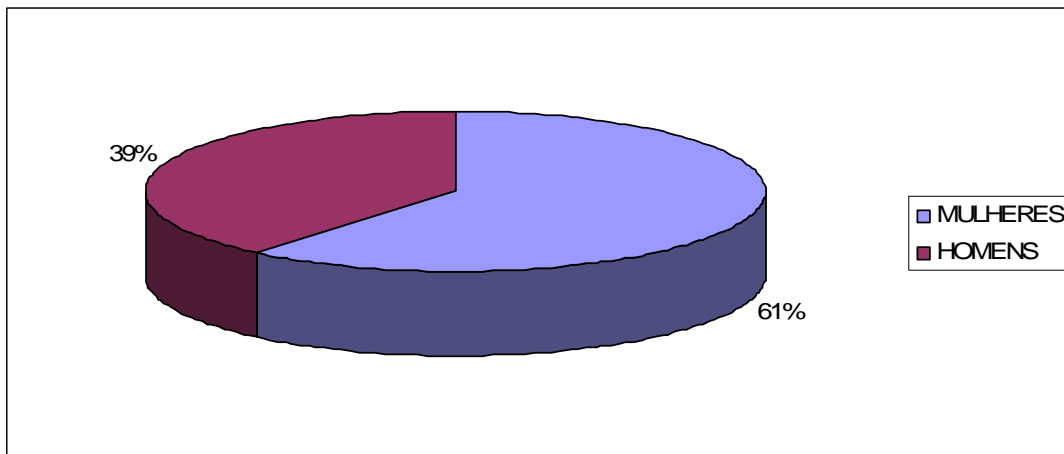
Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao paciente menor de idade e ao seu/sua responsável legal.

Assinatura da pesquisadora

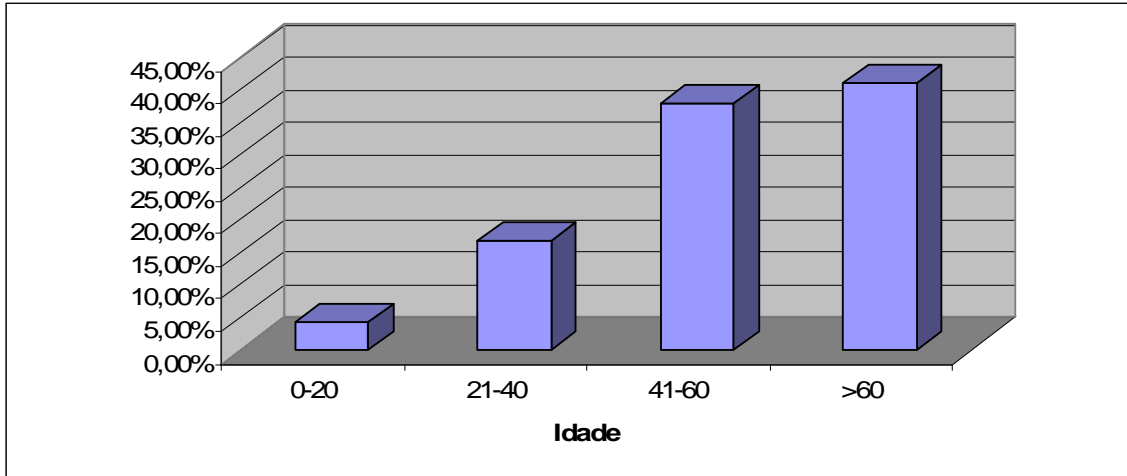
Data:

Pesquisadora responsável: Flávia Vasques Bittencourt
 Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG
 Alameda Álvaro Celso, 55 - Santa Efigênia - Belo Horizonte – MG
 Telefone: 31 – 3409 9560

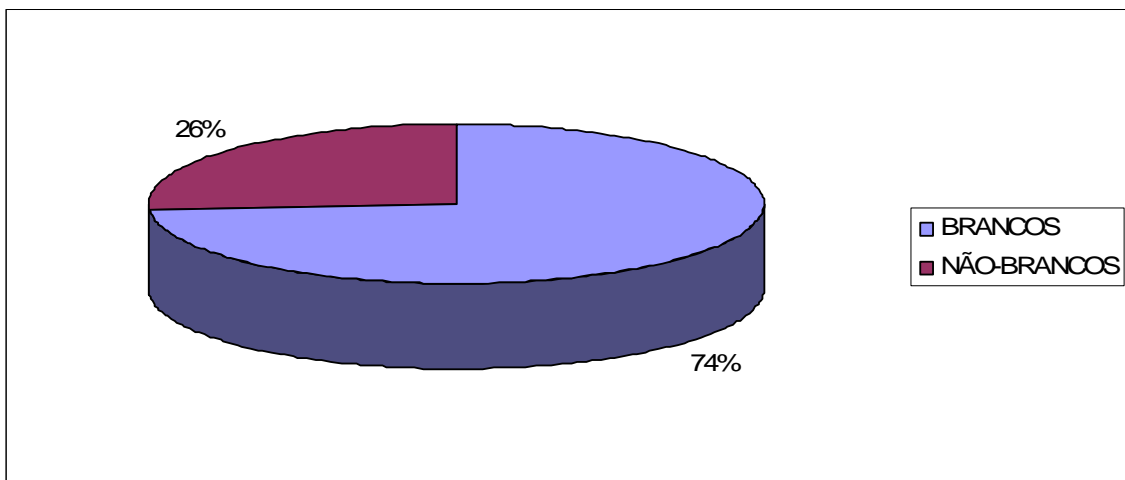
Apêndice C – Gráfico de distribuição dos pacientes quanto ao sexo



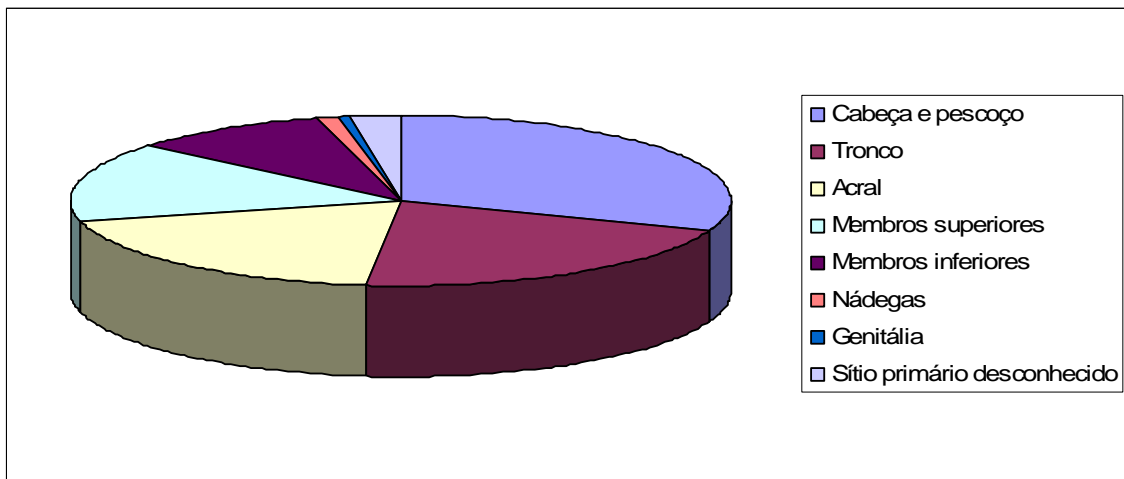
Apêndice D – Gráfico de distribuição dos pacientes quanto à idade



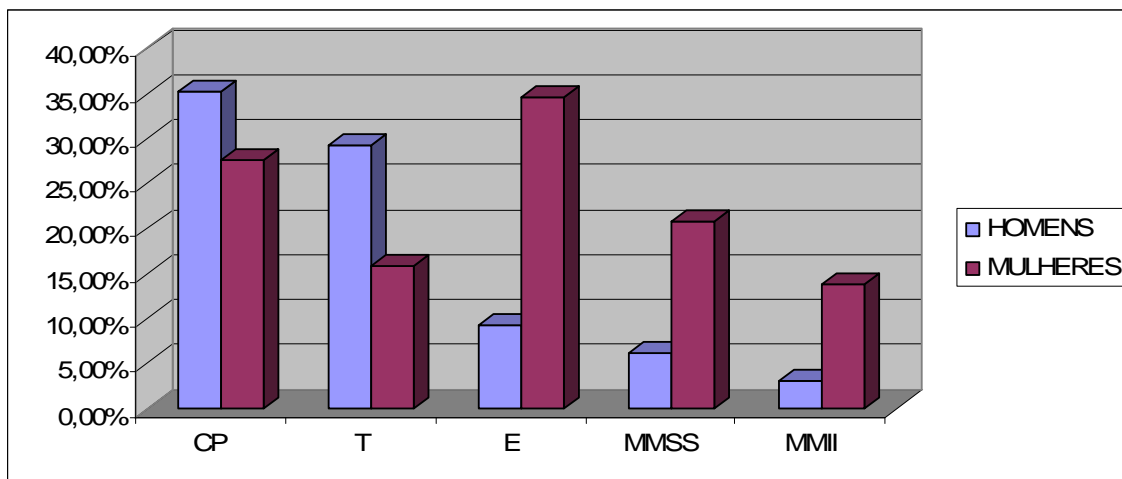
Apêndice E – Distribuição dos pacientes quanto à cor da pele



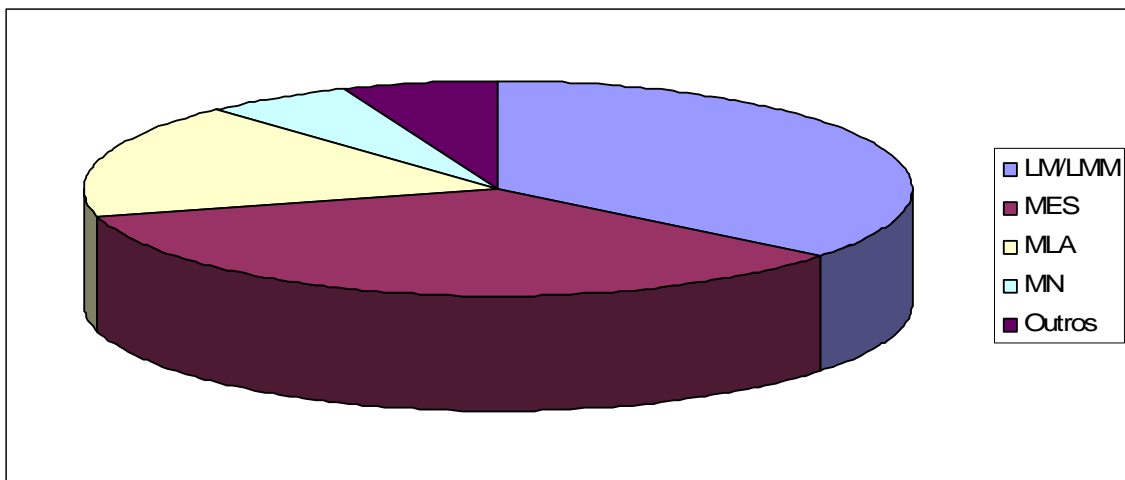
Apêndice F – Distribuição dos pacientes quanto à localização do melanoma



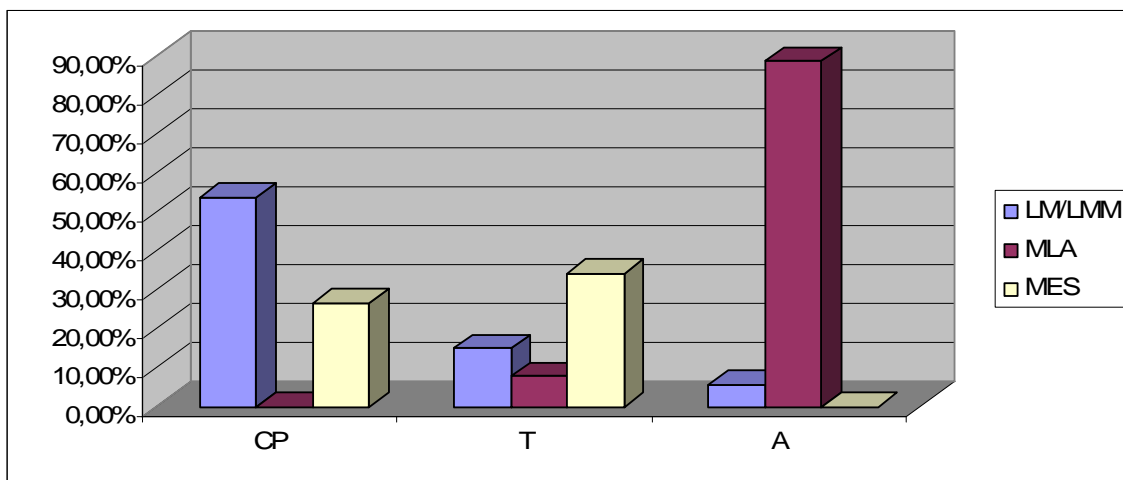
Apêndice G – Comparação entre a localização do melanoma e o sexo



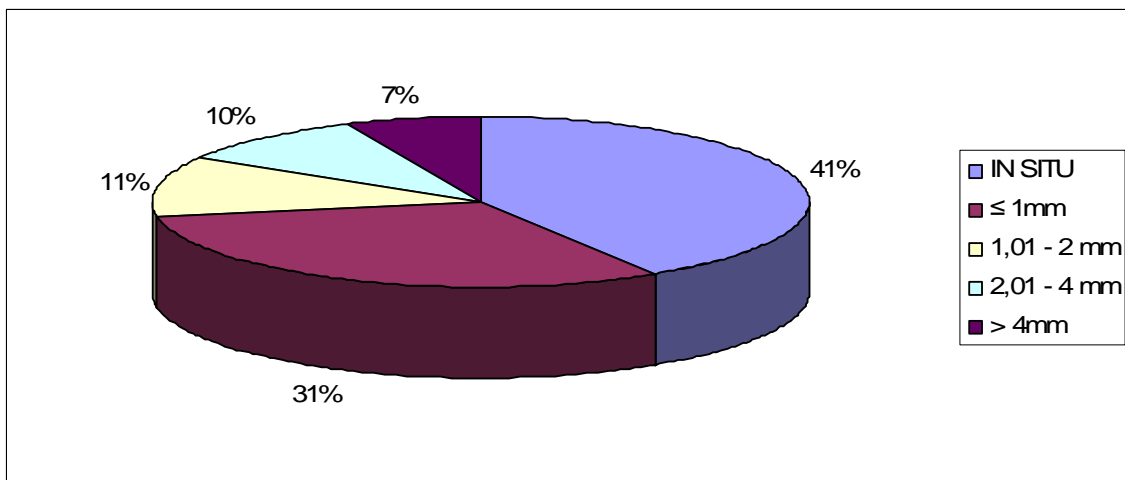
Apêndice H – Distribuição dos pacientes quanto ao tipo histológico



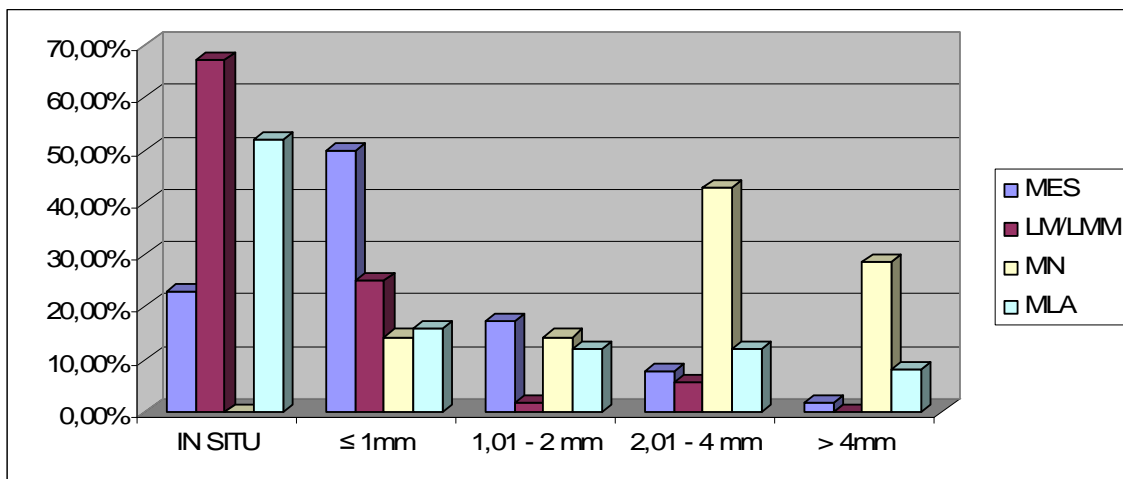
Apêndice I – Comparação entre tipo histológico e localização



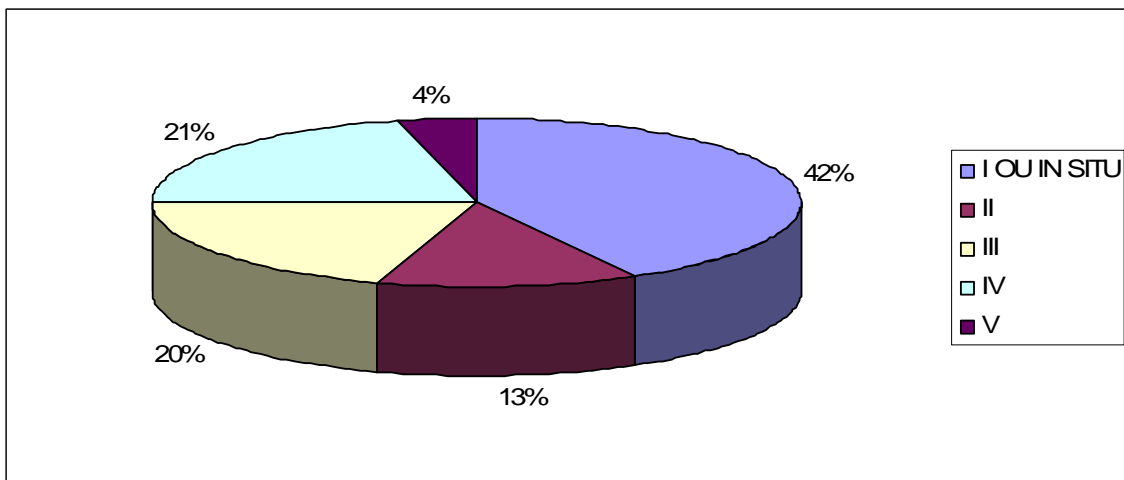
Apêndice J – Distribuição da espessura tumoral nos pacientes com melanoma.



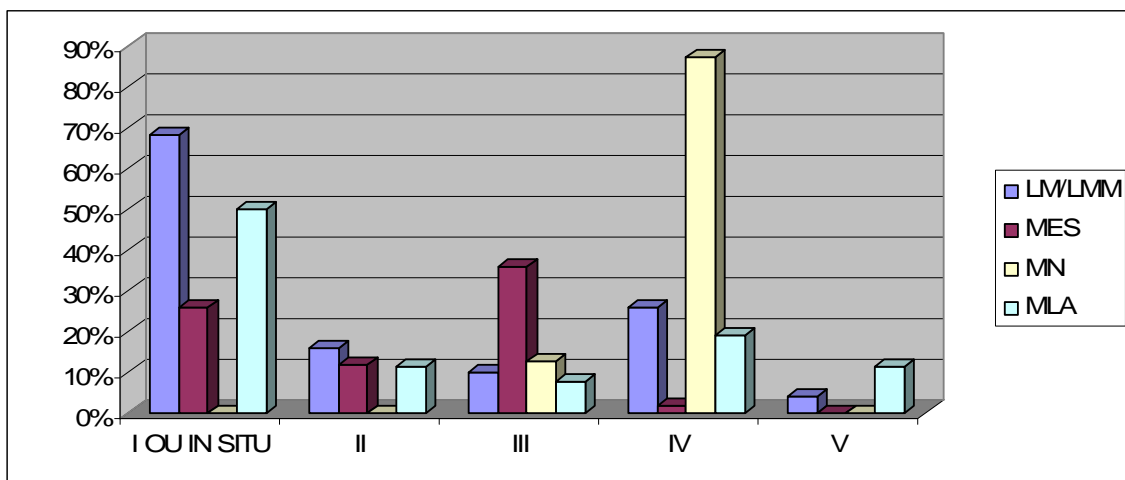
Apêndice K – Comparação entre o tipo histológico e a espessura tumoral



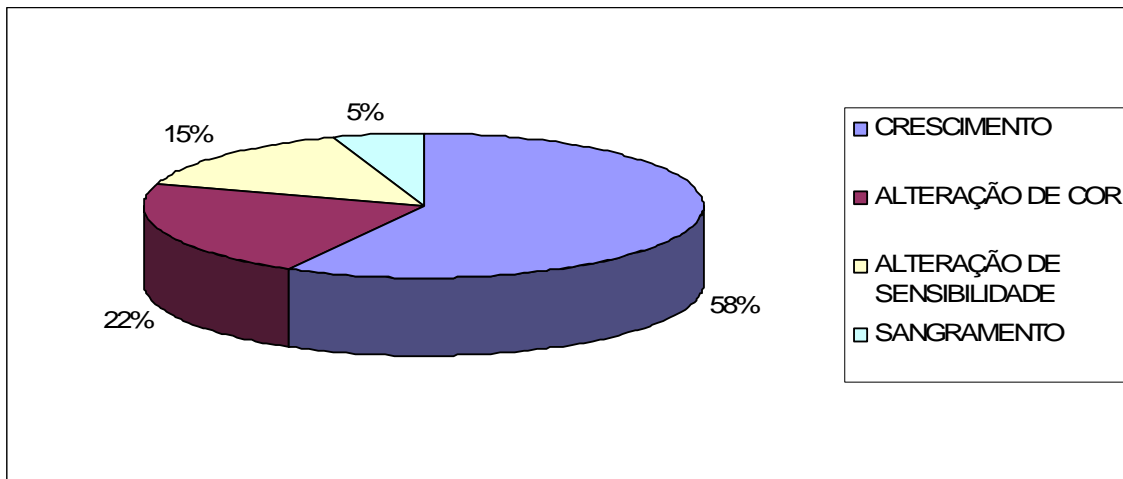
Apêndice L – Distribuição dos pacientes quanto ao nível de Clark



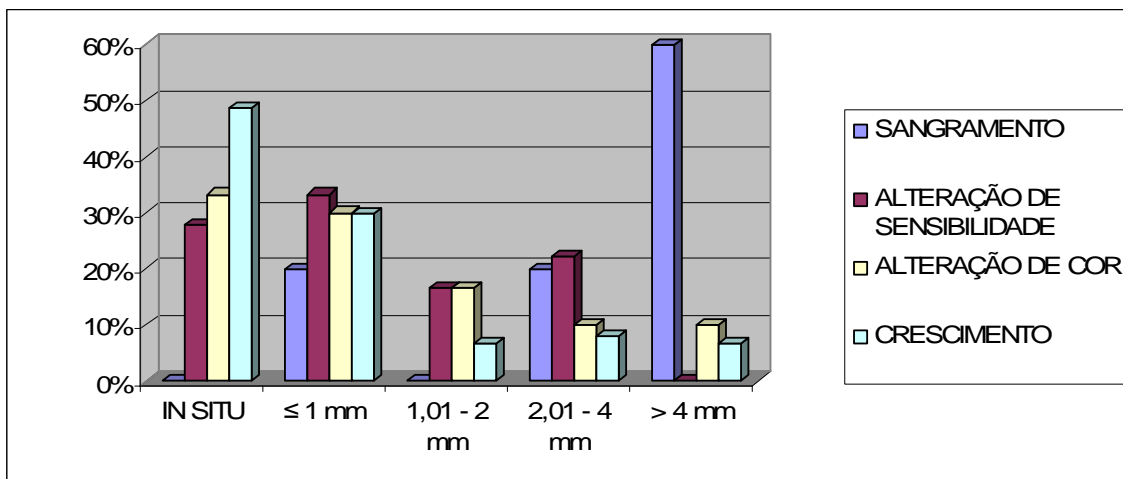
Apêndice M – Comparação entre o nível de Clark e o tipo histológico



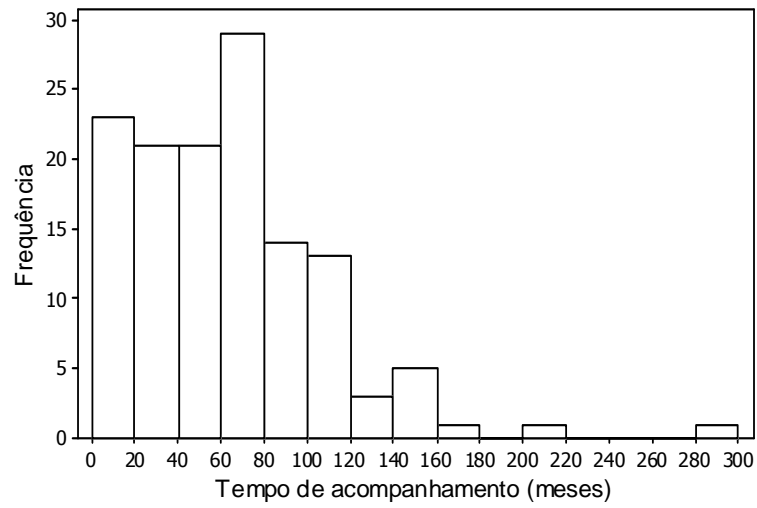
Apêndice N – Distribuição dos sintomas/e ou alterações da lesão nos pacientes com melanoma

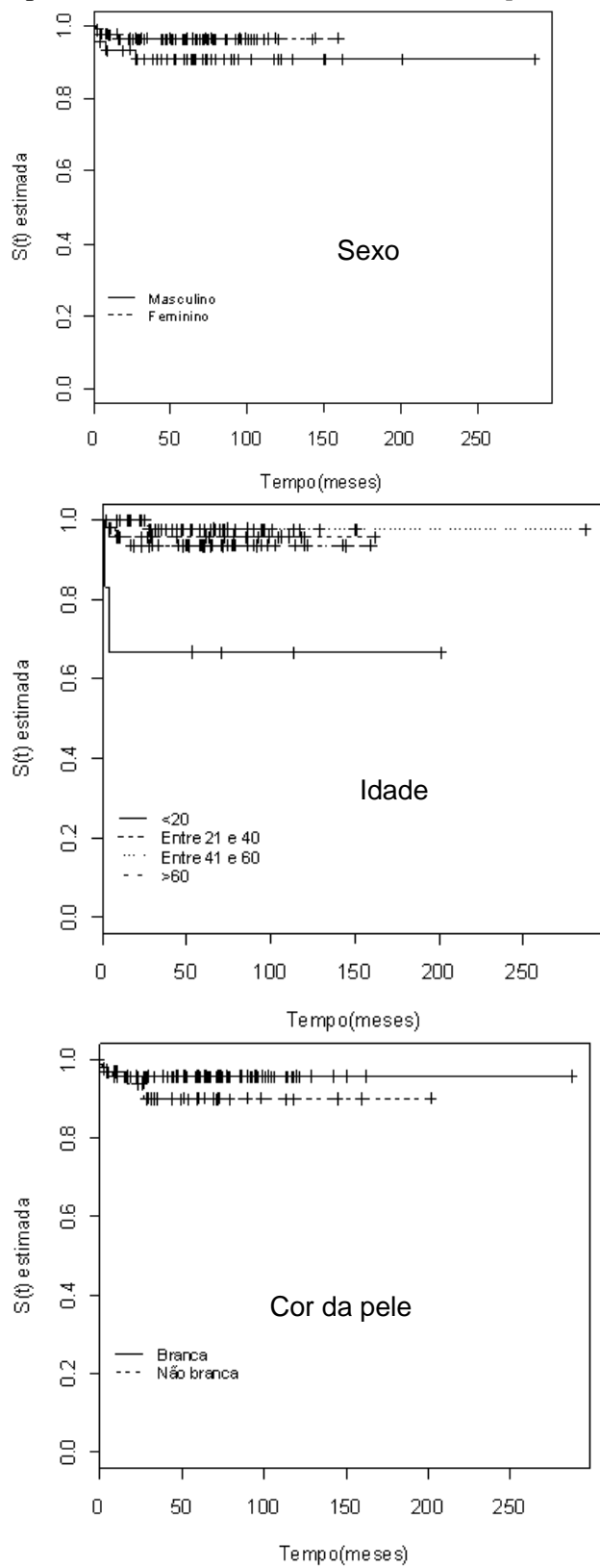


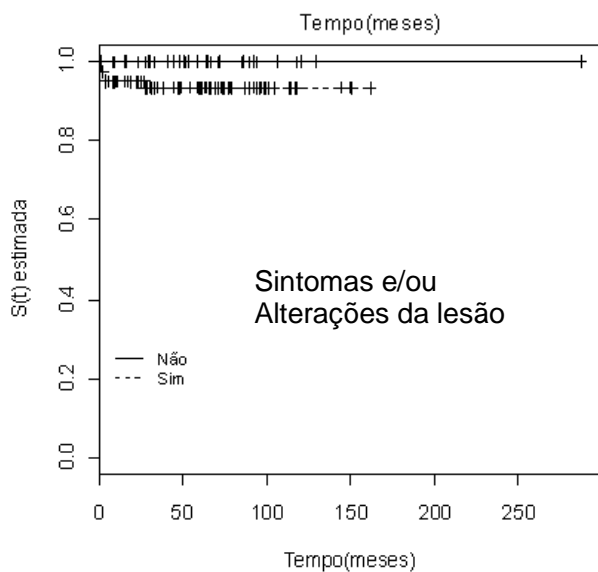
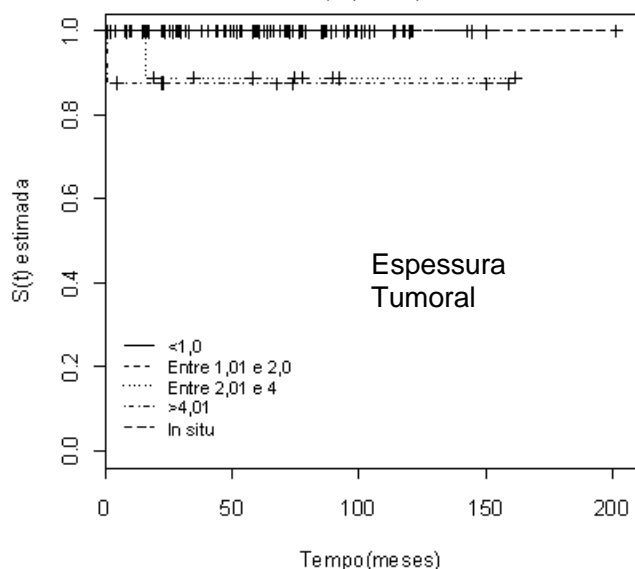
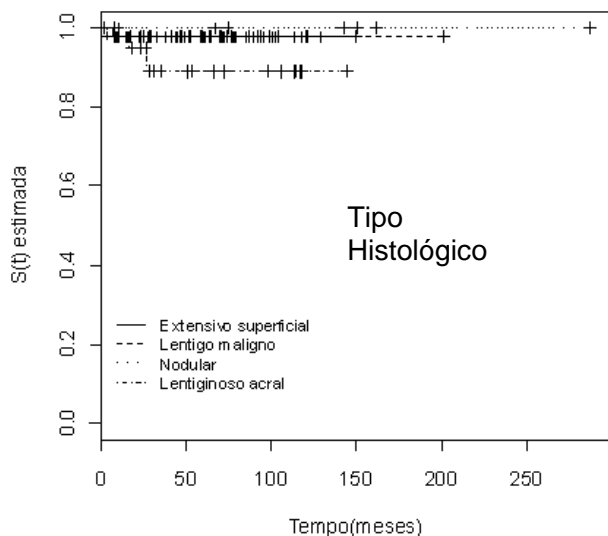
Apêndice O – Comparação entre sintomas e/ ou alterações da lesão e a espessura tumoral

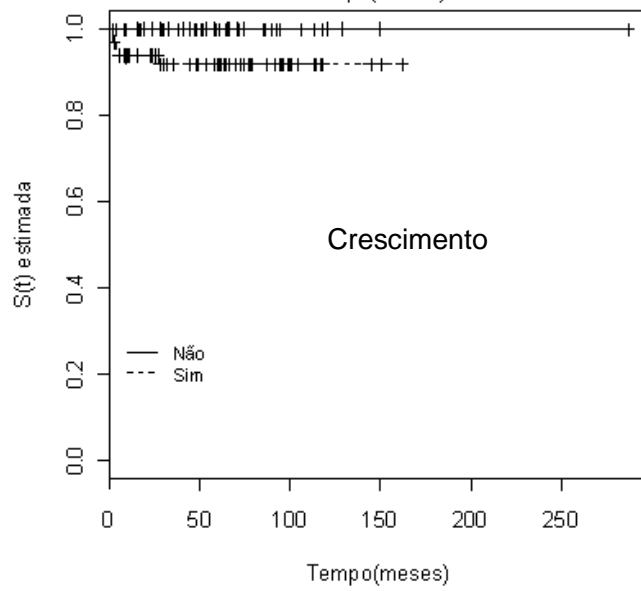
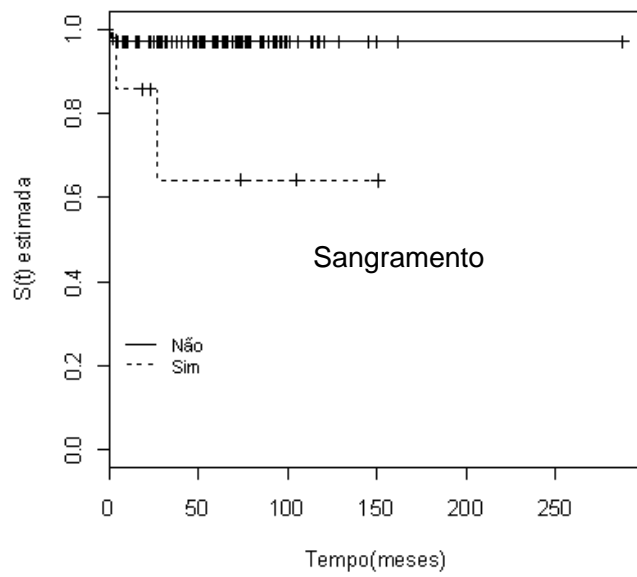


Apêndice P – Tempo de acompanhamento dos pacientes com melanoma

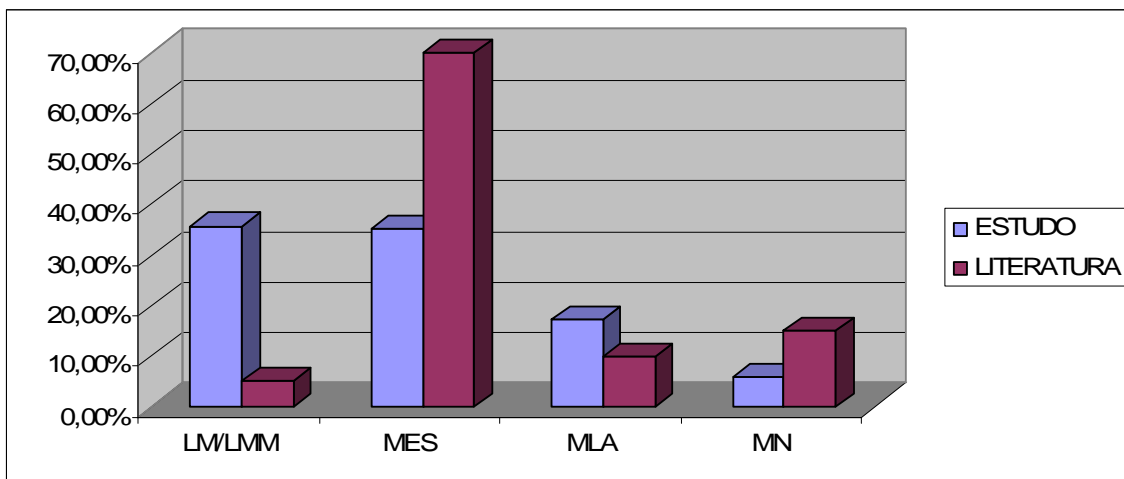


Apêndice Q – Curvas de sobre vida de *Kaplan – Meyer*

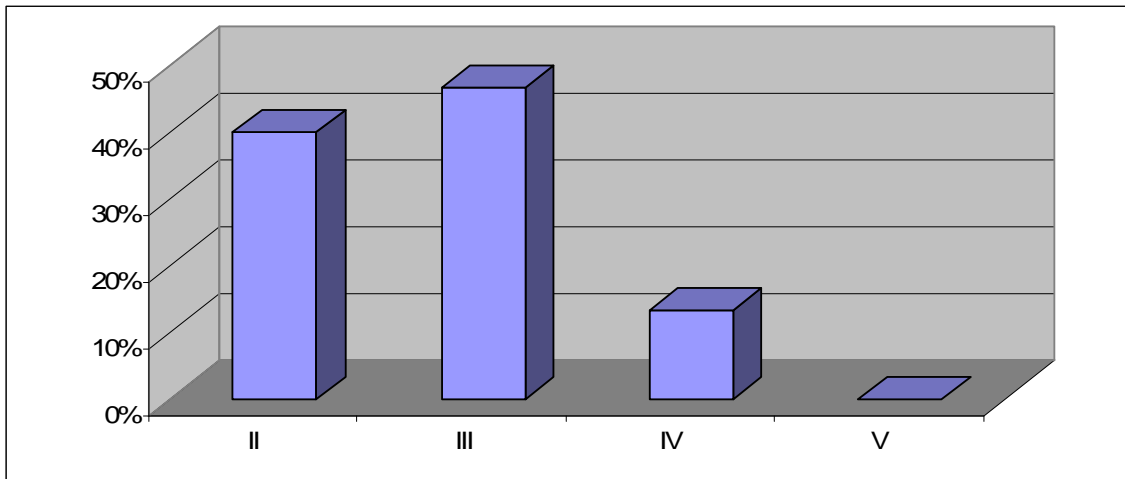


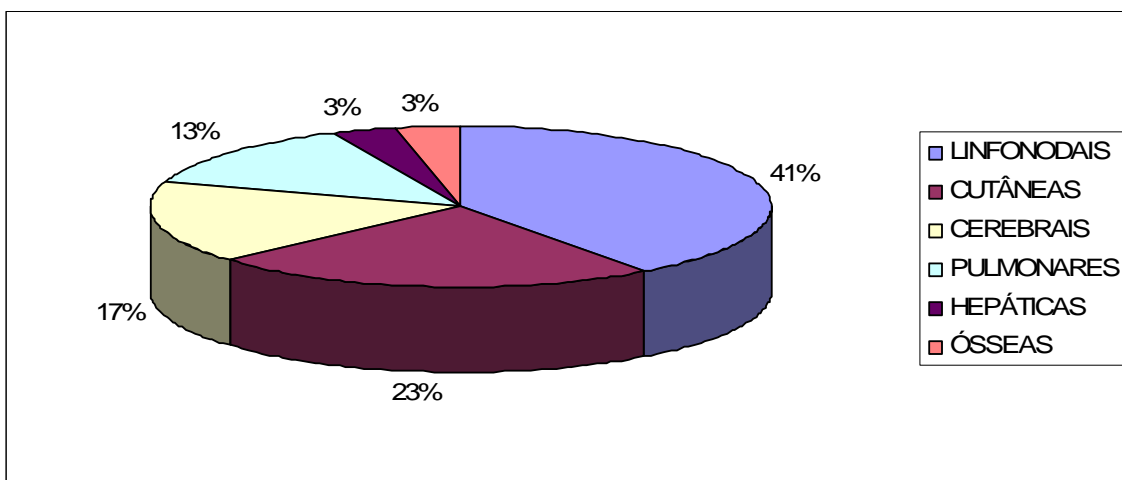


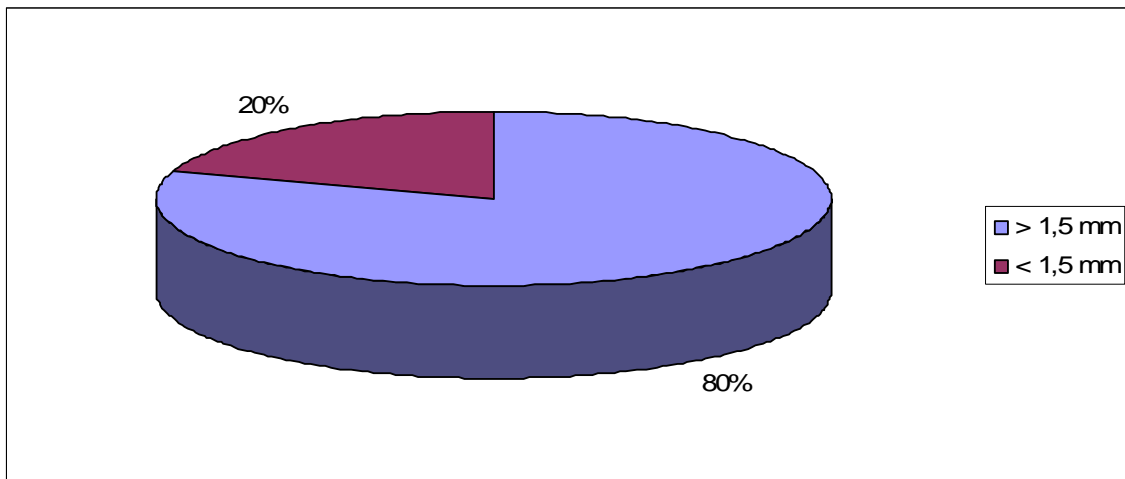
Apêndice R – Comparação entre a frequência dos tipos histológicos neste estudo e àquelas observadas na literatura



Apêndice S – Distribuição dos melanomas finos entre os níveis de Clark



Apêndice T – Distribuição dos locais de metástases nos pacientes com melanoma

Apêndice U – Distribuição da espessura tumoral nos pacientes com metástases

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética

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

Parecer nº. ETIC 19/08

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

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 19 de março de 2008, o projeto de pesquisa intitulado "**Aspectos epidemiológicos do melanoma cutâneo no serviço de dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais**" 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**