

ANA MARIA QUINTEIRO RIBEIRO

**FATORES PROGNÓSTICOS DE MELANOMA CUTÂNEO EM UM  
ESTUDO DE BASE POPULACIONAL EM GOIÂNIA**

Brasília  
2008

ANA MARIA QUINTEIRO RIBEIRO

**FATORES PROGNÓSTICOS DE MELANOMA CUTÂNEO EM UM  
ESTUDO DE BASE POPULACIONAL EM GOIÂNIA**

Tese apresentada à Universidade de Brasília  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências da Saúde na área de  
Imunodermatologia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Rosicler Rocha Aiza Alvarez

**Co-orientadora:** Profa. Dra. Maria Paula Curado

Brasília  
2008

A meus pais, Gabriel e Edite, por seus grandes ensinamentos que sempre me trazem harmonia e felicidade e me serão úteis para o resto da vida.

A meu querido esposo, Jales Filho, que está sempre ao meu lado como companheiro e amigo me ajudando a superar os obstáculos.

A meus filhos, Victor e Ana Gabriela, por serem estes iluminados e por trazerem tanta felicidade à nossa vida.

Aos pacientes portadores de melanoma, pela  
esperança e força com as quais lutam contra sua  
doença.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Profa. Dra. Rosicler Rocha Aiza Alvarez, por ter nascido com o dom de ensinar, com muito amor e dedicação, às pessoas não apenas o conteúdo da dermatologia, mas princípios de honestidade, amor ao próximo e humildade tão esquecidos nos tempos atuais.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Maria Paula Curado por sua dedicação aos pacientes com câncer e por ser a base do Registro de Câncer em Goiás que contribui e contribuirá para grandes pesquisas neste país.

A todo grupo do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia - Dr. José Carlos de Oliveira, Carleane Maciel Bandeira e Silva, Edésio Martins, Elcivone Cirineu de Sousa, Luciano Pereira Gomes, Matinair Siqueira Mineiro, Anderson Gomes de Oliveira, pelo apoio e colaboração.

Ao Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG), pelo apoio didático.

Ao Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge, ao Laboratório Atalaia, ao Laboratório CAPC (Centro de Anatomia Patológica e Citologia) e a todas as outras fontes do registro que contribuíram com os dados dessa pesquisa.

A Unidade Oncológica de Anápolis da ACCG, onde trabalhei oito anos, encontrei muitos amigos e motivações para realização desta pesquisa.

Aos profissionais do Hospital Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi por acreditarem e incentivarem o crescimento de seus funcionários.

Ao Sistema de Prevenção da ACCG, por me acolher e me incentivar na busca do aperfeiçoamento profissional.

Aos colegas e amigos que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho se tornasse uma realidade.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vii
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	ix
<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....	x
<b>RESUMO</b> .....	xi
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	01
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	07
2.1 HISTÓRICO .....	08
2.2 FATORES DE RISCO .....	09
2.3 INCIDÊNCIA E MORTALIDADE .....	12
2.4 FATORES PROGNÓSTICOS .....	12
2.4.1 Sócio-demográficos.....	13
2.4.2 Clínico-patológicos .....	14
2.4.3 Moleculares .....	27
2.4.4 Tratamento .....	29
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	30
3.1 Tipo de estudo.....	31
3.1.2 Variáveis selecionadas incluídas no estudo .....	34
3.1.2.1 Sócio demográficas .....	34
3.1.2.2 Clínico-patológicas .....	34
3.2 Análise estatística .....	35
<b>4 RESULTADOS</b> .....	37
4.1 Incidência .....	40
4.2 Sexo e idade .....	40
4.3 Localização do tumor .....	42
4.4 Morfologia e extensão .....	43
4.5 Mortalidade e fatores prognósticos .....	44
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	54
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	64
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	68
<b>APÊNDICE</b> .....	79

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Índice ultravioleta no Brasil para o dia 21 de março 2008.....	10
Figura 2 – Precauções recomendadas pela Organização Mundial de Saúde para cada índice ultravioleta exposto.....	11
Figura 3 – Representação esquemática do Breslow e Clark.....	15
Figura 4 – Aspecto clínico do melanoma extensivo superficial (foto à esquerda .....	17
Figura 5 – Histopatológico do melanoma extensivo superficial (foto à direita). ...	17
Figura 6 – Clínica do melanoma lentigo maligno (foto à esquerda.....	18
Figura 7 – Histologia do Melanoma lentigo maligno (foto à direita .....	18
Figura 8 – Aspecto clínico do melanoma nodular (foto à esquerda.....	19
Figura 9 – Histopatologia do melanoma nodular (foto à direita .....	19
Figura 5 – Aspecto clínico do melanoma lentiginoso acral (foto à esquerda.....	20
Figura 11 – Histopatologia do melanoma lentiginoso acral (foto à direita .....	20
Figura 12 – Fluxograma de operacionalização do Registro de Câncer de Base Populacional do município de Goiânia, estado de Goiás, Brasil .....	32
Figura 13 – Triagem para levantamento de dados.....	33
Figura 14 – Incidência de melanoma no sexo feminino, masculino e geral em Goiânia -1998 – 2003.....	40
Figura 15 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo o sexo em Goiânia de 1998 a 2003.....	41
Figura 16 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo conforme o sexo e faixa etária em Goiânia de 1998 a 2003 .....	41
Figura 17 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo de acordo com o sexo e faixa etária ao longo dos anos de estudo (1998 a 2003) em Goiânia.....	42
Figura 18 – Distribuição dos casos segundo o sexo, localização anatômica e faixa etária em Goiânia de 1998 a 2003 .....	43
Figura 19 – Proporção de casos de melanoma de acordo com estado vital, localização e o sexo em Goiânia de 1998 a 2003.....	45
Figura 20 – Distribuição dos casos conforme o sexo e o	

nível de invasão de Clark em Goiânia de 1998 a 2003 .....	46
Figura 21 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo registrados em Goiânia segundo o sexo e a espessura de Breslow de 1998 a 2003.....	47
Figura 22 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo em Goiânia de acordo com o gênero, espessura de Breslow e faixa etária 1998 a 2003 .....	47
Figura 23 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo em Goiânia de acordo com o tipo histogênico e a espessura de Breslow em milímetro de 1998 a 2003 .....	48
Figura 24 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo em Goiânia de acordo com a localização anatômica e a espessura de Breslow em milímetro de 1998 a 2003 .....	48
Figura 25 – Sobrevida doença específica de pacientes com melanoma cutâneo e sexo em Goiânia de 1998 a 2003 .....	49
Figura 26 – Sobrevida e localização anatômica de pacientes com melanoma cutâneo em Goiânia de 1998 a 2003.....	50
Figura 27 – Sobrevida e tipo histológico de pacientes com melanoma cutâneo em Goiânia de 1998 a 2003.....	50
Figura 28 – Sobrevida e espessura de Breslow em milímetros de pacientes com melanoma cutâneo em Goiânia de 1998 a 2003 .....	51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação do melanoma cutâneo .....	24
Tabela 2 – Agrupamento por estágios da classificação tnm do melanoma.....	25
Tabela 3 – Distribuição de pacientes e características do melanoma cutâneo em Goiânia - 1998 – 2003.....	39
Tabela 4 – Percentual de sobrevida global e doença específica em 5 anos de melanoma em Goiânia - 1998 – 2003.....	52
Tabela 5 – Razão de hazard para o risco de morte doença específica ajustado para os fatores prognósticos na regressão de cox proporcional hazard em 185 casos de melanoma cutâneo .....	53

## LISTA DE SIGLAS

ACCG	Associação de Combate ao Câncer em Goiás
AJCC	<i>American Joint Comitee on Câncer</i>
IEP	Instituto de Ensino e Pesquisa
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MC	Melanoma cutâneo
MES	Melanoma extensivo superficial
MDN	Melanoma desmoplásico neurotrópico
MLA	Melanoma lentiginoso acral
MLM	Melanoma lentigo maligno
MN	Melanoma nodular
MS	Ministério da Saúde
RCBPG	Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia
RUV	Radiação ultravioleta
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SES	Secretaria Estadual da Saúde
SIM	Serviço de Informação Municipal

## **RESUMO**

## **RESUMO**

O melanoma é um câncer que acomete, sobretudo a pele, é o terceiro mais freqüente depois do carcinoma basocelular e do carcinoma espinocelular e se caracteriza clinicamente na maioria das vezes pela presença de mácula hiperocrômica irregular. É considerado o mais grave dos cânceres de pele por induzir metástase mais freqüente, apresentar uma alta mortalidade, sobretudo em lesões com diagnóstico tardio e por ser resistente as terapêuticas disponíveis (quimio e radioterapia). A presente pesquisa propõe-se a descrever os fatores prognósticos de pacientes com melanoma cutâneo do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBPG), entre janeiro de 1998 a dezembro de 2003, período em que foram registrados 245 casos novos de melanoma. Destes, 185 foram incluídos no estudo por serem portadores de melanoma cutâneo residirem no município de Goiânia. Os sessenta pacientes restantes foram excluídos da pesquisa por apresentarem melanoma com primário desconhecido, melanoma extracutâneo ou por residirem em outro município. Foram coletados, por meio de um questionário, dados do RCBPG dos pacientes que apresentavam diagnóstico apenas de melanoma cutâneo primário. Após a coleta desses dados, foi realizado um estudo descritivo do tipo coorte de base populacional. A importância prognostica de quatro variáveis histológicas (Breslow, Clark, tipo histológico e número de neoplasias

primárias) e três variáveis clínicas (sexo, localização da lesão e extensão) foram estudadas no grupo de 185 pacientes com melanoma cutâneo e foram comparados com a literatura mundial. Os resultados do estudo evidenciaram que os homens apresentaram melanomas mais espessos em comparação com as mulheres, dado que se refletiu em uma maior mortalidade e uma menor sobrevida para o sexo masculino. Nos homens, as lesões localizadas no tronco foram mais freqüentes e, nas mulheres, as das extremidades inferiores. A localização na cabeça e pescoço foi mais freqüente em homens e mulheres acima de sessenta anos. O melanoma extensivo superficial foi o tipo histológico mais freqüente. O melanoma nodular, o segundo de maior freqüência (17%), estava associado a tumores mais espessos. O melanoma cutâneo localizado, sem metástase detectada, foi à extensão de maior freqüência. A metástase à distância foi mais freqüente do que a loco-regional para linfonodos. As principais características dos pacientes e do tumor relacionados a pior prognóstico foram: melanomas do tipo histológico nodular (RH: 5,11;  $p=0,001$ ) tumores com maior espessura ( $> 1,70$  mm) (RH:12,7;  $p\geq 0,02$ ) e os localizados nos pés (RH:4,84;  $p=0,005$ ). Esses fatores contribuíram para um maior número de óbito e uma menor sobrevida dos pacientes. O aumento do nível de Clark apresentou relação direta com maior número de óbito e com menor sobrevida, o que, não se traduziu em uma associação significativa com pior prognóstico.

# **ABSTRACT**

## **Abstract**

Melanoma is a cancer that affects mostly the skin. It is the 3rd most frequent type of cancer, after basal cell carcinomas and squamous carcinomas and is clinically characterized by the presence of an irregular hyperchromic macula. It is considered the most serious type of skin cancer because it induces metastases more frequently, the mortality rate is high, especially in lesions diagnosed at a later stage, and finally because it is resistant to the therapeutic options currently available (chemotherapy and radiotherapy). This study aims to describe prognostic factors of patients with cutaneous melanoma, listed in the Population-Based Cancer Registry of Goiânia (RCBPG), from January, 1998 to December, 2003. During that period of time, 245 new cases of melanoma were recorded. From these 245 cases, 185 were included in the study as these individuals with cutaneous melanoma lived in the county of Goiânia. The remaining 60 individuals were excluded because they presented with a melanoma with an unknown primary, ocular melanoma, melanoma of the mucosa, genital melanoma, visceral melanoma or because they lived in another county. RCBPG data from the patients with a diagnosis of primary cutaneous melanoma were obtained by means of a questionnaire and served to perform a population-based cohort descriptive study.

The prognostic importance of four histological variables (Breslow, Clark, histogenic type and number of primary neoplasms) and three clinical variables (sex, lesion site and extension) were studied in the series of 185 patients with cutaneous melanoma. The results of this study showed that men presented with thicker melanomas, when compared to women. This information translated into higher mortality and shorter survival time for male individuals. Lesions located in the trunk, followed by those in the head and neck were more frequently found in men and lesions in the lower limbs, followed by locations in the head and neck were more commonly found in women. A head and neck location was more frequent in men and women above 60 years of age. Extensive superficial melanomas were the predominant histogenic type. Nodular melanomas were the second more frequent types (17%) and were associated to thicker tumors. The most frequent extension was the *in situ* cutaneous melanoma. Distant metastases were more frequent than those *in loco* or regional, for lymph nodes. During the time this study was conducted, no sentinel lymph node biopsies were performed to evaluate micrometastases of melanomas and this may have contributed to the result. The main characteristics of patients and of tumors related to the worst prognosis were: nodular melanomas (RH: 5,11;  $p=0,001$ ), thicker tumors ( $>1.70$  mm) (RH:12,7;  $p\geq 0,02$ ) and those located in the feet (RH:4,84;  $p=0,005$ ). These factors contributed to more deaths and a shorter survival time of the patients included in this study. The increase in the Clark level showed a direct relationship to a higher number of deaths, with a shorter survival time. However, this was not translated as a negative association with the worst prognosis in this study.

# INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

A palavra melanoma provém do grego. *Melas* significa escuro, negro, e o sufixo *oma*, tumor. O melanoma cutâneo é um tipo de câncer que tem origem nos melanócitos (células produtoras de melanina, pigmento que determina a cor da pele). A manifestação clínica mais freqüente se apresenta sob a forma de mácula hiperocrômica assimétrica, com bordas irregulares, com várias tonalidades no seu interior e com diâmetro maior que 0,6 cm (LOTZE *et al.*, 1993).

Trata-se de um dos tipos de câncer cutâneo que mais crescem em incidência na atualidade, em várias partes do mundo. (AQUILA *et al.*, 2006). Austrália e Nova Zelândia são os países que apresentam a maior incidência de melanoma no mundo com trinta e vinte casos por 100 mil habitantes, respectivamente (AZEVEDO *et al.*, 1992), e os Estados Unidos da América (EUA) ocupam o terceiro lugar. A incidência de melanoma é notoriamente crescente. O Serviço de Vigilância Epidemiológica nos Estados Unidos (SEER – *Surveillance, Epidemiology and End Results*) registrou um aumento de aproximadamente o triplo de casos em pessoas do sexo masculino - de 6,7 em 1973 para 19,3 em 1997 e mais que o dobro no feminino de 5,9 para 13,8. A taxa de incidência de melanoma invasivo na Suécia foi de 11,6 homens e 10,9

mulheres em 1981, enquanto que em, 2000, foi 19,6 homens e 17,4 mulheres por 100 mil habitantes (LENS et al 2004). No Brasil, a incidência é maior nas regiões Sul e Sudeste e, de acordo com estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2006, atingiu de quatro a seis pessoas por 100 mil habitantes. Na região Centro-Oeste, segundo essa mesma estimativa, atingiu 1,96 mulheres e 1,77 homens por 100.000 habitantes.

A maioria das informações sobre incidência da doença no mundo é fornecida pelos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). Em Hamburgo, na Alemanha, foi criado o primeiro RCBP, em 1926. No Brasil existem 22 RCBPs em atividade, e a maioria está sediada nas capitais. À seguir, são citados os RCBPs e o seu ano de implantação: Recife (1967), São Paulo (1969), Fortaleza (1971), Porto Alegre (1973), Goiânia (1986), Belém (1987), Natal (1996), Rio de Janeiro (1996), Salvador (1996), Curitiba (1997), Santos (1997), Aracajú (1998), Brasília (1998), Vitória (1998), Maceió (1999), Belo Horizonte (2000), Cuiabá (2000), João Pessoa (2000), Palmas (2000), Campo Grande (2001), Manaus (2001) e Terezina (2001). As informações procedentes desses registros permitem estabelecer prioridades na prevenção e planejamento dos serviços de saúde.

Desde 1999, a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) promove campanhas que visam não apenas a prevenção secundária (detectar cânceres cutâneos precoces), mas orientar as crianças e jovens acerca da necessidade de protegerem-se procurando, dessa forma, fazer também uma prevenção primária. Dos 205.869 indivíduos examinados em todo o país nas campanhas de 1999 a 2005, foram diagnosticados 1.057 casos de melanoma.

O Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM) é um órgão formado por profissionais da área de saúde que objetiva colaborar no estudo do melanoma ([www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)). Desde a sua fundação atua de forma ativa em divulgar e atualizar informações e pesquisas relacionadas à melanoma.

O melanoma atinge, sobretudo, indivíduos de ambos os sexos, a partir dos quarenta anos de idade. Pessoas que apresentam pele, cabelos e olhos claros (fototipos I e II) segundo classificação de Fitzpatrick são mais suscetíveis a desenvolver melanoma do que uma pessoa morena ou negra (fototipos III, IV e V). O principal fator de risco está relacionado à exposição solar por causa da radiação ultravioleta (BERWICK *et al.*, 2006). CHO *et al.*, (2005), relataram um crescimento do risco de desenvolver melanoma em 6,86 vezes em indivíduos com história de

mais de dez queimaduras solares. O aparecimento de grande número de lesões em locais como dorso, que não está relacionado à exposição crônica ao sol levou à hipótese de que a exposição aguda intermitente é a principal responsável pelo desencadeamento de melanoma (GANDINI *et al.*, 2005). Pessoas portadoras de múltiplos nevos, xeroderma pigmentoso, síndrome do nevo displásico apresentam uma predisposição genética ao melanoma. Nesse mesmo estudo, as pessoas com mais de dez nevos apresentaram um risco relativo de 4,67, em comparação aos que não apresentavam nenhum.

O trauma tem sido outro fator etiológico proposto para melanoma cutâneo. A observação do desenvolvimento de melanoma em área da região plantar de maior sobrecarga de peso sugere uma etiologia traumática para o tumor (PHAN *et al.*, 2006).

O diagnóstico do melanoma é clínico, e o uso da dermatoscopia ajuda a observação mais detalhada da lesão e permite, nas mãos de pessoas habilitadas, aumentar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico (MENZIES, 2006; WANG *et al.*, 2004).

O exame histopatológico é fundamental para confirmação diagnóstica e para programar o tratamento adequado. O tipo histogênico melanoma extensivo superficial (MES) é o mais freqüente seguido pelo melanoma nodular (MN), melanoma lentigo maligno (MLM) e lentiginoso acral (MAL). Essa distribuição varia conforme a localização anatômica e o grupo étnico estudado. A histologia do tumor primário é usada há vários anos para predizer o prognóstico. O melanoma nodular está associado a um pior prognóstico comparado ao extensivo superficial por apresentar maior tendência ao crescimento vertical (BALCH *et al.*, 1998).

Os principais fatores de prognósticos de melanoma estão relacionados aos dados histopatológicos. O nível anatômico ou nível de Clark é classificado de I a V, de acordo com a invasão das camadas da pele e está associado a uma variação de extensão da espessura do tumor. Quanto menor o nível histopatológico de invasão, melhor o prognóstico (MANSSON-BRAHME *et al.*, 1994).

A espessura de Breslow, a presença de ulceração e a taxa de mitose são, também, informações importantes para a determinação do prognóstico. Os indivíduos que apresentam espessura de Breslow menor que 0,76 mm atingem 95% de sobrevida em cinco anos. Essa taxa diminui em proporção com o aumento da espessura. O melanoma de espessura intermediária (0,76 a 4,0 mm) apresenta

tendência variada de evolução para metástase (MORTON *et al.*, 1993). Muitas vezes é necessário observar outras características morfológicas relacionadas para melhorar a acurácia de determinação da sobrevida. O índice mitótico moderado (1 a 6 mitoses por mm<sup>2</sup>) e alto (> 6 mm<sup>2</sup>) é um importante indicador de pior prognóstico, considerado por alguns estudos até mais importante que a presença de ulceração do tumor (MASSI *et al.*, 2002). Deve-se ressaltar um comportamento muitas vezes inesperado, melanomas finos que evoluem para metástase e melanomas espessos atingirem uma boa sobrevida em cinco anos, muitos estudos morfológicos, moleculares e clínicos ainda são realizados em busca de explicações para essa ocorrência.

Os pacientes do sexo feminino com melanoma têm um melhor prognóstico do que os do sexo masculino, o que ocorre porque as mulheres apresentam mais freqüentemente melanomas nas extremidades, e eles são mais finos e menos ulcerados. Pacientes com tumores de extremidades estatisticamente apresentam significativa melhor taxa de sobrevida do que aqueles com tumores de cabeça e pescoço (BUTTER *et al.*, 2005).

O conhecimento dos fatores prognósticos, por meio de estudos de base populacional, pode ajudar a decifrar o comportamento do tumor, de acordo com a localização geográfica de sua ocorrência.

O objetivo do presente estudo é relatar os principais fatores prognósticos do melanoma cutâneo em um estudo de base populacional em Goiânia. Para isso, foram coletadas informações clínicas e laboratoriais (histopatológico) fornecidos pelo Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia. Os resultados obtidos foram comparados com os da literatura.

## **OBJETIVO GERAL**

Analisar os principais fatores prognósticos do melanoma cutâneo observados em Goiânia no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2003.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Descrever a incidência e mortalidade do melanoma cutâneo em Goiânia.
2. Descrever a localização anatômica da lesão de acordo com a faixa etária.
3. Analisar as características do melanoma cutâneo e sua correlação com a mortalidade.
4. Identificar as principais características dos pacientes e do tumor relacionados a pior prognóstico.

# **REVISÃO DA LITERATURA**

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 HISTÓRICO

O relato da primeira menção do melanoma na literatura é incerto. Alguns consideram a descrição nos papiros egípcios de Ebers como a primeira descrição de melanoma na antiguidade, no ano de 1500 a.C. (HUSSEIN *et al.*, 2006). Outros não a consideram relacionada a melanoma, mas aceitam as características claras desse tumor na descrição detalhada de Hipócrates nos anos 460 a 375 a.C. (GARCIA, 1983).

Em 1787, John Hunter descreveu uma cirurgia em um paciente com lesão no ângulo retro-maxilar, a qual foi denominada de tumor fungóide. A peça cirúrgica é encontrada até hoje no frasco número 219 no Museu Hunteriano em Londres. Em 1968, o anatomopatologista Bodenham fez um estudo histológico da peça relatada por Hunter e mostrou tratar-se de um melanoma. Com base nesse estudo, passou a se conhecer o primeiro melanoma da história tratado cirurgicamente (BODERNHAM, 1968).

Em 1806, o médico francês René Theophile Laennec apresentou, em memória à Faculdade de Medicina de Paris, uma entidade patológica a qual

denominou de melanosis pela cor negra que apresentava. As melanosis afetavam não apenas a região mediastinal, mas também o fígado, pulmão, olhos, pituitária, parede do estômago e peritônio (DENKLER *et al.*, 1999).

Em 1820, foi publicado o primeiro caso de melanoma na literatura inglesa por William Norris, descrita como tumor fungóide. Tratava-se de um paciente do sexo masculino, 59 anos com um tumor na parede abdominal, que foi operado e após seis meses houve recidiva, local seguida de comprometimento ganglionar inguinal. O caso evoluiu para óbito, e a autópsia mostrou invasão esternal, pulmões e abdome (DAVIS, 1980).

Entre 1829 e 1842, Jean Cruvinel publicou um texto de patologia relatando casos de melanoma na mão, pé e vulva e de metástases em pulmão intestino e coração (PRIARIO, 2005).

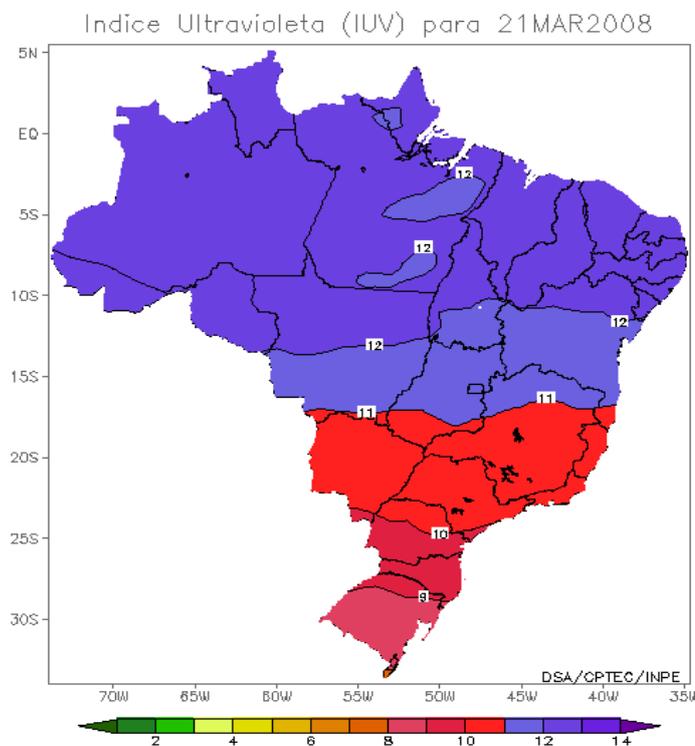
Em 1857, Jonathan Hutchinson descreveu o melanoma subungueal como um tumor melanótico do leito ungueal, associado com tecido melanótico ao redor da unha e publicou o seu estudo em 1892 no *British Medical Journal* (HUTCHINSON, 1857).

Em 1907, William Sampson Handley preconizou ressecções amplas, esvaziamento ganglionar e, em alguns casos, a amputação para tratamento de melanoma (HANDLEY, 1907). A partir dessa época, foram iniciadas as cirurgias alargadas com ressecção em monobloco e dissecação de linfonodos em continuidade com a lesão primária que passaram a ser a base do tratamento do melanoma durante cinquenta anos (PARCK *et al.*, 1945).

## 2.2 FATORES DE RISCO

A radiação ultravioleta (RUV) é o mais importante fator de risco para o melanoma cutâneo. A exposição solar intermitente de intensidade moderada durante a infância em portadores de múltiplos nevus ou nevo atípico está associado a um maior risco de desenvolvimento do melanoma (Moehrle, 2008). Existe uma preocupação da Organização Mundial da Saúde (OMS) em divulgar a incidência da RUV em todo mundo. No Brasil, é possível acompanhar o índice da RUV em tempo real através do endereço eletrônico <http://www.satelite.cptec.inpe.br/uv> (figura 1). Nesse endereço são mostradas as precauções que devem ser tomadas ao expor aos índices de RUV relatados diariamente (figura 2). Os fatores que mais

influenciam na quantidade e qualidade de radiação ultravioleta que a pele é exposta são: o horário (os raios UV estão em maior concentração entre 10:00 e 16:00 horas), a estação do ano (no verão a maior incidência de RUV), a latitude (quanto menor a latitude, mais próxima a linha do equador, maior a quantidade de radiação) e a altitude (quanto maior a altitude maior radiação). A cobertura de nuvens afeta mais a temperatura do que a os índices de raios UV. A RUV ultrapassa as nuvens. O vento também não altera a quantidade de RUV e, diminui o aquecimento térmico. As superfícies de reflexão tais como a neve, água e areia aumentam a emissão de RUV.



Fonte: <http://satelite.cptec.inpe.br/uv>

Figura 1 – Índice ultravioleta no Brasil para o dia 21 de março 2008



Fonte: <http://satelite.cptec.inpe.br/uv>

Figura 2 – Precauções recomendadas pela Organização Mundial de Saúde para cada índice ultravioleta exposto

A exposição prolongada e repetida a radiação ultravioleta de fontes artificiais das lâmpadas das câmaras de bronzamento, também, podem induzir o câncer de pele. A utilização de RUV artificiais (RUVA) para fins estético está se tornando cada vez mais popular em vários países do mundo, principalmente por induzir um bronzamento mais rápido do que a exposição solar. Estudos mostram o aumento de risco do desenvolvimento do melanoma associado à exposição as câmaras de bronzamento, especialmente em mulheres jovens (Ezzedine K. et al., 2008; Ting W. et al., 2007).

A depleção da camada de ozônio da estratosfera é outro assunto de atuais discussões como co-responsável pelo aumento de câncer de pele em todo mundo. A camada de ozônio é um filtro natural da atmosfera que protege o planeta da radiação ultravioleta (UV) do sol. A emissão de gases do tipo clorofluorcarbonos (CFC) contribui para a formação de um buraco nessa camada (Longstreth J et al., 1998). O real impacto do aumento da RUV B, conseqüente a depleção do ozônio na atmosfera, é desconhecido (De Fabo E. C., 2005).

## 2.3 INCIDÊNCIA E MORTALIDADE

A incidência de melanoma cutâneo está aumentando na população branca dos países industrializados nas últimas décadas. O número de pessoas diagnosticadas com melanoma dobrou nos últimos 35 anos nos Estados Unidos da América. A taxa de incidência mundial também vem crescendo, e o aumento varia entre as populações em cerca de 3 a 7% ao ano (DIEPGEN *et al.*, 2002). O Serviço de Vigilância Epidemiológica nos Estados Unidos da América (SEER – *Surveillance, Epidemiology and End Results*) que cobre aproximadamente 14% da população daquele país registrou uma taxa de incidência de 21,8 entre os homens, e de 14,5 entre as mulheres. O risco de um americano desenvolver melanoma passou de 1 em 1.500 indivíduos em 1935, para 1 em 68 pessoas, em 2002 (RIGEL, 2002). As mudanças de comportamento à tendência à exposição solar durante as décadas recentes, são provavelmente, os principais fatores que afetam a incidência do melanoma (BALCH *et al.*, 1998).

A mortalidade por melanoma nos caucasianos, também, em poucas décadas, vem aumentando mais rapidamente do que a maioria dos cânceres, o que, entretanto, não supera o aumento da incidência. Na América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, as taxas de mortalidade aumentam cerca de 2% a 4% ao ano (LA VECCHIA *et al.*, 1999).

## 2.4 FATORES PROGNÓSTICOS

Vários fatores são utilizados para prever a probabilidade de doença metastática e a morte em pacientes com melanoma. Os indicadores de sobrevida são variáveis, que avaliam os resultados de trabalhos clínicos, os novos métodos de terapia e as decisões cirúrgicas. Os fatores prognósticos de melanoma são divididos em sócio-demográficos, clínico-patológicos, moleculares e de tratamento (STADELMANN *et al.*, 1998) e serão relatadas a seguir.

## 2.4.1 Sócio-demográficos

### 2.4.1.1 Sexo (gênero)

A incidência de melanoma é praticamente igual entre homens e mulheres. Estudos revelam que pacientes do sexo feminino com melanoma têm um melhor prognóstico do que os do sexo masculino. A análise desses dados mostra que as mulheres apresentam mais freqüentemente melanomas nas extremidades, mais finos, e menos ulcerados (BÜTTNER *et al.*, 1995; JOHNSON *et al.*, 1995).

Melanomas do couro cabeludo e pescoço predominam em homens, provavelmente pela tendência à calvície e por terem cabelos mais curtos, expondo mais o pescoço e o couro cabeludo à radiação ultravioleta (RUV). Na mulher, a face é mais atingida do que no homem (HOERSCH *et al.*, 2006).

### 2.4.1.2 Idade

Pesquisas revelam que a idade mais avançada é um indicador prognóstico que se correlaciona com o menor tempo de sobrevida, pois pacientes mais velhos tendem a apresentar tumores mais espessos. Outras investigações confirmam essa hipótese relacionada à sobrevida, apontando que a idade é uma variável prognóstica independente. (CRUSE *et al.*, 1992; GRANGE *et al.*, 2005).

### 2.4.1.3 Localização anatômica do tumor primário

Muitos estudos têm avaliado a importância prognóstica da localização do tumor primário e a sobrevida. Pacientes com tumores de extremidades apresentam estatisticamente significativa melhor taxa de sobrevida do que aqueles com tumor de cabeça e pescoço (BALZI *et al.*, 1998; BARNHILL *et al.*, 1996). Um estudo recente mostra que o prognóstico do melanoma de cabeça e pescoço é semelhante ao de outra localização, dependendo da seleção dos pacientes, o que ocorre quando são incluídos estadiamentos mais precoces (I e II) da AJCC (HOERSCH *et al.*, 2006).

#### 2.4.1.4 Gravidez

Estima-se que 30% a 35% das mulheres que desenvolvem melanoma estão em idade reprodutiva. Tem sido relatado que os melanomas que surgem na gravidez são mais agressivos biologicamente. Essa hipótese é baseada em dados clínicos e laboratoriais, como aumento da pigmentação associada à gravidez, aumento do nível de hormônios que estimula a melanina e identificação de receptores esteróides em algumas células de melanoma (STADELMANN *et al.*, 1998).

Naldi *et al.* (2005) não observaram associação entre os fatores reprodutivos e hormonais com o risco de melanoma cutâneo. O'Meara *et al.* (2005) estudaram um grupo de pacientes femininas gestantes portadoras de melanoma e as compararam com não-gestantes, utilizando dados do Registro de Câncer da Califórnia, e observaram que a gravidez não se relaciona a nenhum fator de pior prognóstico ou de menor sobrevida.

Karagas *et al.* (2006) realizaram um estudo com 2.391 portadoras de melanoma cutâneo e 3.199 controles. Os autores verificaram história gestacional, situação sócio-econômica e exposição solar e encontraram um menor risco de desenvolvimento de melanoma em mulheres em início de gestação com idade até vinte anos e multíparas.

### 2.4.2 Clínico-patológicas

#### 2.4.2.1 Espessura do tumor

Breslow (1970) estabeleceu a correlação entre espessura do tumor em milímetros e sobrevida dos pacientes, com medida realizada do início da camada granulosa à base do tumor ou do infiltrado (Figura 1). Desde então, numerosos estudos têm confirmado que a espessura do tumor é o fator prognóstico mais importante para sobrevida. Melanomas com espessura igual ou inferior a 6 mm aumentam o risco de morte ou metástase a cada milímetro. Os tumores com Breslow menores que 6 mm apresentam maior risco de óbito ou metástase por cada

milímetro a mais na espessura do que os maiores que 6 mm (CLARK *et al.*, 1989). Os tumores mais finos apresentam maior sobrevida, e os mais espessos estão associados a maior risco de metástase nodal. Esse dado pode ser usado para determinar o benefício da dissecação linfonodal eletiva (BUTTER *et al.*, 2005). Além disso, a espessura do tumor também se relaciona ao risco de recorrência, metástase em trânsito e satelitose (FLORELL *et al.*, 2005).

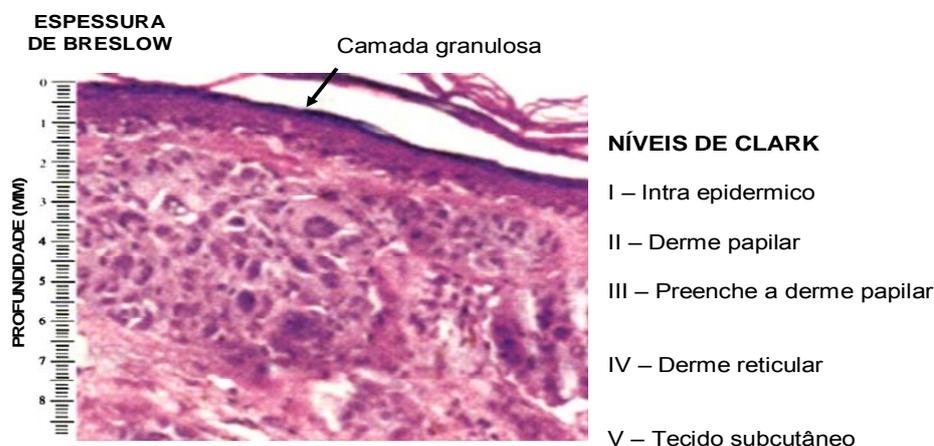


Figura 3 – Representação esquemática do Breslow e Clark

#### 2.4.2.2 Ulceração do tumor

O melanoma ulcerado representa uma forma biologicamente agressiva da doença, associada ao pior prognóstico. Alguns estudos revelam que a ulceração correlaciona-se, sobretudo, com espessura do tumor (GIMMOTY *et al.*, 2005). A ulceração do tumor primário é considerada o segundo mais importante fator prognóstico depois da espessura do tumor para a predição de sobrevida. Os tumores ulcerados estão relacionados à maior recorrência loco-regional e à pior sobrevida global. Ela ocorre em 21% a 60% dos melanomas primários, especialmente em tumores mais espessos. Entretanto, o tumor de qualquer profundidade pode ulcerar. A mediana de melanomas não-ulcerados é de 0,8 mm ao

passo que a do ulcerado é de 2,6 mm. Os tumores que apresentam ulceração estão associados à maior disseminação para linfonodo do que os não-ulcerados (CORONA *et al.*, 1996). No estadiamento proposto pela AJCC, a ulceração, depois do Breslow, é o mais importante fator prognóstico para melanomas de estadios I e II. O sufixo **a** do estadiamento indica tumor sem ulceração, e o **b**, com ulceração (BALCH *et al.*, 2000).

#### 2.4.2.3 Nível de invasão histológica

O nível anatômico ou nível de Clark é classificado de I a V, de acordo com a invasão das camadas da pele (Figura 1). O nível I restringe-se à epiderme e é denominado melanoma *in situ*. O nível II estende-se à derme papilar, ao passo que o nível III atinge a derme papilar até o limite derme papilar-reticular. No nível IV, as células do melanoma chegam à derme reticular, e o V atinge a hipoderme. A sobrevida é inversamente proporcional ao nível de invasão do tumor (nível de Clark) como descrito por Barnhill, *et al.* (2005), Garbe *et al.* (2002) e Morton *et al.* (1993). O nível de invasão, entretanto, é associado a uma variação de extensão da espessura do tumor. Quanto menor o nível histopatológico de invasão, melhor o prognóstico, entretanto, numerosos estudos têm determinado que o nível de invasão não se correlaciona uniformemente com a taxa de sobrevida (BALCH *et al.*, 2001). Desde 1992, o nível de Clark tem uma importância secundária no estadiamento do tumor. Autores relatam que a espessura de Breslow, medida em milímetros, é mais reprodutível do que o nível de invasão de Clark (BUZAID *et al.*, 1997; BYERS *et al.*, 1998). O nível de Clark revela-se de maior importância para melanomas finos (menores que 1 mm). Os tumores menores que 0,75 mm de espessura, com Clark maior ou igual a IV, apresentam menor sobrevida do que os de mesma espessura com Clark menor que IV (MASSI *et al.*, 2002).

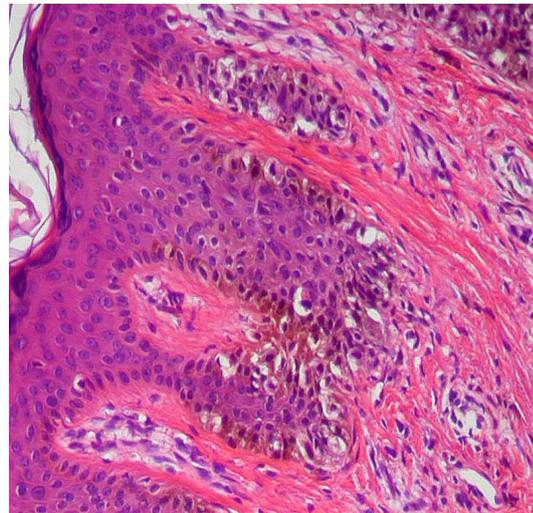
#### 2.4.2.4 Tipo histológico

Em 1969, Clark *et al.* classificaram o melanoma cutâneo em três subtipos clínico-patológicos: melanoma extensivo superficial, melanoma lentigo maligno e melanoma nodular. Em 1976, Reed acrescentou um quarto subtipo: o melanoma lentiginoso acral (PHAN *et al.*, 2007).

O melanoma extensivo superficial (MES), também chamado, expansivo superficial ou disseminativo superficial (Figura 2) apresenta hiperplasia de melanócitos atípicos ao longo da epiderme e da camada basal. Algumas vezes, essas células atípicas com núcleos grandes e pleomórficos e citoplasma abundante na epiderme, em especial na camada granulosa, formam o clássico padrão pagetóide. Clinicamente, apresenta-se como uma mácula ou placa hiperocrômica assimétrica com borda irregular e padrão de cor variado, ocorre freqüentemente nas pernas e dorso com pico de incidência na quarta e quinta década de vida e representa aproximadamente 70% de todos os melanomas de acordo com alguns estudos (LOTZE *et al.*, 1993).



Fonte: documentação da autora.



Fonte: documentação do Dr Ailton Cabral Fraga Junior. Laboratório de Anátomopatologia do Hospital Araújo Jorge - ACCG.

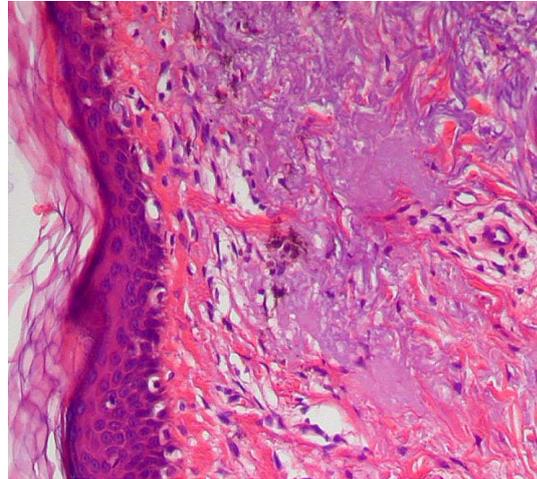
Figura 4 – Aspecto clínico do melanoma extensivo superficial (foto à esquerda)

Figura 5 – Histopatológico do melanoma extensivo superficial (foto à direita)

O melanoma lentigo maligno (MLM) representa de 4% a 15 % de todos os melanomas, ocorre mais freqüentemente na pele fotoexposta da cabeça e pescoço de indivíduos com idade mediana de 65 anos. O MLM (Figura 3) pode lembrar inicialmente um lentigo solar. Na histologia, apresenta proliferação de melanócitos atípicos ao longo da membrana basal e epiderme, associado à epiderme atrófica e elastose solar. Essas células atípicas apresentam freqüentemente núcleo hiper Cromático e fusiforme (LANGLEY *et al.*, 1998).



Fonte: documentação da autora.



Fonte: documentação do Dr Ailton Cabral Fraga Junior. Laboratório de Anátomopatologia do Hospital Araújo Jorge - ACCG.

Figura 6 – Clínica do Melanoma lentigo maligno (foto à esquerda)

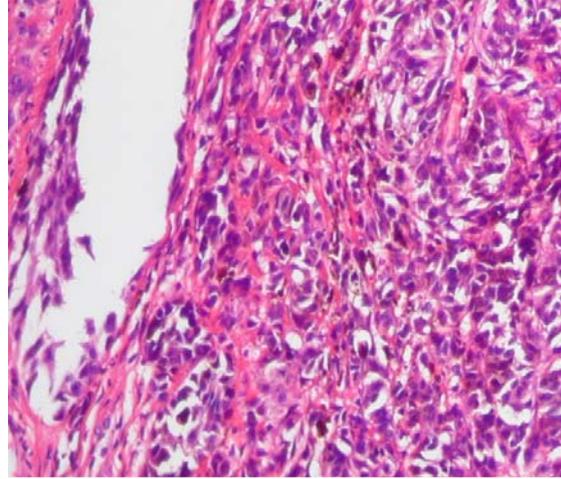
Figura 7 – Histologia do Melanoma lentigo maligno (foto à direita)

O melanoma nodular (MN) o segundo melanoma mais freqüente em número de casos (10% a 15%), apresenta um início de crescimento rápido sem uma fase radial identificável. Muitas vezes o patologista tem dificuldade em determinar se o melanoma é originalmente nodular ou se é um componente nodular de outro subtipo histológico. Ocorre no MN um crescimento vertical de melanócitos atípicos que preenchem a derme papilar ou ninhos de células sobre outros ninhos, exibindo

mitoses. O MN pode apresentar-se clinicamente como pápula ou nódulo de coloração uniforme negra, acinzentado ou amelanótico (Figura 4). Na superfície do MN, pode ocorrer crosta ou ulceração (MCGOVERN *et al.*, 1973).



Fonte: documentação da autora.



Fonte: documentação do Dr. Ailton Cabral Fraga Junior. Laboratório de Anátomopatologia do Hospital Araújo Jorge - ACCG.

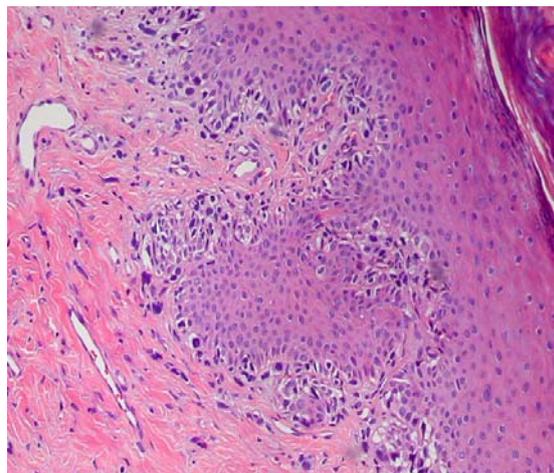
Figura 8 – Aspecto clínico do melanoma nodular (foto à esquerda)

Figura 9 – Histopatologia do melanoma nodular (foto à direita)

O melanoma lentiginoso acral (MLA) ocorre freqüentemente nas regiões das palmas, plantas (Figura 5) ou subungueal e representa aproximadamente 2% a 8% de todos os melanomas. É incomum na população de pele branca e mais freqüente nos grupos étnicos negros ou asiáticos. As características clínicas são diversas, podendo apresentar-se como mácula hiperocrômica irregular de coloração variada na fase inicial até como uma pápula ou nódulo com ulceração, quando em estágios mais avançados. É confundido clinicamente com calosidades, verrugas e hematomas subungueais. O MLA apresenta na histopatologia hiperplasia lentiginosa de melanócitos atípicos similar ao do MLM. A proliferação de células melanocíticas estende-se profundamente no ducto das glândulas écrinas. Ninhos e disseminação pagetóide podem ser observados em fases tardias do MLA. (PHAN *et al.*, 2006).



Fonte: documentação da autora.



Fonte: documentação do Dr Ailton Cabral Fraga Junior. Laboratório de Anátomopatologia do Hospital Araújo Jorge - ACCG.

Figura 10 – Aspecto clínico do melanoma lentiginoso acral na região plantar direita (foto à esquerda)

Figura 11 – Histopatologia do melanoma lentiginoso acral (foto à direita)

A morfologia do tumor primário é usada há vários anos para predizer o prognóstico. O melanoma nodular está associado a um pior prognóstico comparado ao extensivo superficial em virtude de maior tendência ao crescimento vertical. O melanoma lentiginoso acral, também, apresenta maior risco do que o melanoma lentigo maligno. O tipo histogênico é importante na classificação do melanoma, entretanto, atualmente é menos usado pelos sistemas de estadiamento (BALCH *et al.*, 2001).

#### 2.4.2.5 Padrão de crescimento

O padrão de crescimento do melanoma pode ser dividido em radial (horizontal) ou vertical. Na fase de crescimento radial, as células do melanoma

podem proliferar-se ao longo da membrana correspondendo ao melanoma *in situ* ou nível I. As células podem digerir a membrana basal e atingir a derme papilar, correspondendo ao melanoma microinvasivo ou nível II. No crescimento vertical, as células proliferam-se verticalmente, invadindo derme papilar (nível III), derme reticular (nível IV) ou subcutâneo (nível V). Os melanomas com padrão de crescimento radial apresentam melhor prognóstico comparado ao padrão vertical (THORN *et al.*, 1994). Em estudo recente o termo taxa de crescimento foi utilizado para definir o aumento volume do tumor por unidade de tempo. O método realizado para calcular essa taxa foi através da razão entre a espessura de Breslow e o tempo para desenvolvimento do melanoma. O melanoma nodular, melanomas ulcerados e com espessuras maiores que 1 mm apresentaram maiores taxas de crescimento (Liu *et. al.* 2006)

#### 2.4.2.6 Variante desmoplástica neurotrópica

O melanoma desmoplástico neurotrópico (MDN) é uma variante rara de melanoma com aproximadamente 1 % de todos os casos. O termo melanoma desmoplástico foi usado pela primeira vez por Conley *et al.*, em 1971. Reed e Leonard, em 1979, subseqüentemente descreveram a diferenciação neural e o neurotropismo, criando o termo melanoma neuroplástico. Esses tumores apresentam a propensão de invadirem os nervos periféricos, especialmente em cabeça e pescoço. O MDN tem alta taxa de recorrência, embora o risco de metástase a distância seja o mesmo dos outros tipos de melanoma (KOCH *et al.*, 2000).

#### 2.4.2.7 Infiltrado linfocítico

A infiltração linfocítica no melanoma está relacionada a resposta individual do hospedeiro à malignidade. A quantidade do infiltrado é inversamente proporcional à espessura do tumor, ou seja, tumores mais finos apresentam maior infiltrado. Clark *et al.* (1989) observaram que o infiltrado linfocítico é uma variável prognóstica independente.

#### 2.4.2.8 Contagem de mitoses

A taxa de mitose é um forte indicador da proliferação do tumor e se evidencia como um fator prognóstico importante no melanoma. O índice de mitose parece ser mais importante do que a ulceração quando analisados juntos (BARNHILL *et al.*, 2005; OSTMEIER *et al.*, 1999). A contagem é feita em uma área microscópica com aparente maior número de mitoses. É contado o número de mitoses em dez campos microscópicos de grande aumento (quatrocentas vezes), o que equivale a aproximadamente 1 mm<sup>2</sup>. Clark e colaboradores (1969) descreveram que os valores 0, 1 a 6 e >6 mitoses são valores importantes na determinação de prognóstico.

#### 2.4.2.9 Estadio anatomopatológico

Em uma série de 48 casos de 6.515 pacientes com o tumor nos estágios I e II (tabela 2) e que foram submetidos à linfadenectomia eletiva, o anatomopatológico revelou doença metastática nodal oculta (estádio anatomopatológico III). Pacientes com metástase nodal apresentaram uma taxa de sobrevida de 48% em dez anos, ao passo que aqueles com estágios I e II sem metástase nodal, tiveram uma taxa de sobrevida de 65% em dez anos (BINDER *et al.*, 1990).

A biopsia do linfonodo sentinela proporciona um melhor estadiamento do melanoma. Essa técnica baseia-se na observação de que o melanoma, na maioria das vezes, atinge primeiro o linfonodo mais próximo ao tumor chamado de sentinela. É indicado para pacientes com melanomas acima de 1 mm de espessura de Breslow ou menores que 1 mm que apresentem Clark IV ou V, ulceração, regressão, alto índice mitótico (> 6 mitoses/mm<sup>2</sup>), fase de crescimento radial e invasão linfática (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2003).

A realização da biopsia do linfonodo sentinela obedece às seguintes etapas: linfocintilografia pré-operatória, injeção do corante vital ao redor da cicatriz, detecção gama intra-operatória, biopsia do linfonodo e exame anatomopatológico do mesmo. Se o linfonodo for positivo na análise das lâminas coradas pela hematoxilina e eosina, a área de células neoplásicas são medidas com lamínula de Breslow. Uma

medida de até 2 mm é considerada micrometástase, e acima de 2 mm, é macrometástase. Em caso de negatividade, é realizada a imunohistoquímica utilizando a proteína S-100 (mais sensível), HMB-45 (mais específico) pela técnica do complexo avidina-biotina-peroxidase e Melan-A (ainda mais específico) (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2003).

Nas tabelas abaixo pode ser visto o estadiamento do câncer segundo a AJCC 2002.

**Tabela 1 – Classificação do estadiamento do melanoma cutâneo**

Categoria T (tumor primário – espessura de Breslow e ulceração)	
T1 – < ou igual 1,00mm	T1a – sem ulceração e Clark II ou III T1b – com ulceração ou Clark IV ou V
T2 – 1,01 a 2,00mm	T2a – sem ulceração T2b – com ulceração
T3 – 2,01 a 4,00mm	T3a – sem ulceração T3b – com ulceração
T4 – > 4,00mm	T4a – sem ulceração T4b – com ulceração
Categoria N (linfonodos)	
N1 – 1 linfonodo positivo	N1a – micrometástase N1b – macrometástase
N2 – 2 ou 3 linfonodos positivos	N2a – micrometástase N2b – macrometástase N2c metástase em trânsito sem metástase linfonodal
N3 – 4 ou mais linfonodos positivos, massas linfonodais confluentes, ou metástase em trânsito	N3a – micrometástase N3b – macrometástase
Categoria M (metástase a distância)	
M1a – metástase cutânea ou subcutânea ou metástase linfonodal; DHL normal	
M1b – metástase pulmonar; DHL normal	
M1c – metástase visceral outra e DHL normal; qualquer metástase a distância e DHL elevado	

Fonte: AJCC 2002

**Tabela 2 – Agrupamento por estágios da classificação tnm do melanoma.**

Estadiamento clínico				Estadiamento patológico		
T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
III	qqT	N1, N2, N3	M0			
IIIA				T1 – 4a	N1a	M0
				T1 – 4a	N2a	M0
IIIB				T1 – 4b	N1a	M0
				T1 – 4b	N2a	M0
				T1 – 4a	N1b	M0
				T1 – 4a	N2b	M0
IIIC				T1 – 4a/b	N2c	M0
				T1 – 4b	N1b	M0
				T1 – 4b	N2b	M0
				qqT	N3	M0
IV	qqT	qqN	qqM1	qqT	qqN	qqM1

Nota: qqT - qualquer T; qqN – qualquer N; qqM1 – qualquer M1

Fonte: AJCC 2002

#### 2.4.2.10 Regressão

Mais de 20% dos melanomas mostram algum sinal de regressão. Existem controvérsias entre a regressão em relação ao prognóstico e ao potencial metastático. Kelly *et al.* (1984) observaram que não existe diferença de sobrevida em melanomas finos (0,1 mm a 0,8 mm) com ou sem sinais de regressão.

#### 2.4.2.11 Pigmentação

São classificados como amelanóticos 7% dos melanomas, e a ausência de pigmento indica pior prognóstico. Os melanomas amelanóticos tendem a ser mais espessos do que os pigmentados. Entretanto, quando é considerada a espessura do tumor, a presença ou ausência de pigmento perde a significância estatística (BALCH *et al.*, 1998).

#### 2.4.2.12 DNA plóide

A imagem corrente citométrica do DNA tem confirmado que o nevo melanocítico displásico manifesta um espectro de DNA anormal, que varia do perfil de DNA identificado nos melanócitos normais ao daqueles encontrados nas células de melanoma. A aneuploidia (número anormal de cromossomas) tem sido bem correlacionada com prognóstico ruim, sobrevida livre de doença mais curta e alta taxa livre de recorrência. O tumor com aneuploidia e índice mitótico maior que 5 mitoses/mm<sup>2</sup> apresentam pior prognóstico (SALMAN *et al.*, 1990).

#### 2.4.2.13 Volume nuclear

Binder *et al.* (1990), em uma revisão de 255 casos de melanomas finos (< 0,76 mm) notaram que aproximadamente 5% deles desenvolveram metástase. Os autores estudaram uma amostra de 22 casos, considerando a idade, sexo, local

anatômico, tipo do melanoma e nível de invasão. Verificaram então que as células tumorais de melanomas finos que evoluíram para metástase apresentaram um maior volume nuclear ( $V_v = 273 \pm 81.3 \mu\text{m}^3$ ) comparado com aquelas que não tiveram essa evolução ( $V_v = 154 \pm 25.3 \mu\text{m}^3$ ;  $P = 0,0008$ ) (BINDER *et al.*, 1990).

#### 2.4.2.14 Satelitose microscópica

A satelitose microscópica como definido por Leon *et al.* (1991) consiste em discretos ninhos de células de melanoma  $> 0,05$  mm de diâmetro não-contíguos, e claramente separado do corpo principal do tumor por colágeno dérmico reticular normal ou tecido subcutâneo. Kelly *et al.* (1984) observaram uma taxa de 27% de sobrevida em dez anos para os portadores de melanoma com satélite microscópica e de 60% quando não havia satelitose. Na análise multivariada, a presença de satélite microscópica se correlaciona significativamente com o prognóstico de sobrevida livre de doença e também da sobrevida global.

### 2.4.3 Moleculares

#### 2.4.3.1 Integrinas e marcadores tumorais

A habilidade das células do melanoma em metastatizar ocorre em razão da capacidade da célula tumoral aderir ao endotélio da membrana basal por meio da adesão molecular. A estimulação de neovascularização é também importante para manter o crescimento tumoral. Os receptores integrinas exercem um papel importante na interação entre a célula tumoral e a matriz extracelular. Quanto maior essa interação, maior o risco de metástase e pior o prognóstico. (GOODE *et al.*, 2002).

#### 2.4.3.2 Metabólitos da melanina

A formação pigmentar da melanina é um caminho metabólico único para o melanócito. A produção pigmentar é altamente elevada em pacientes com

melanoma maligno. Um teste sorológico poderia ser usado para determinar se a célula de melanoma residual está presente durante ou após a excisão primária e após tratamento adjuvante (BÖNI *et al.*, 1998). Essa determinação sorológica apresenta limitações, sobretudo relacionada às condições imunológicas do hospedeiro. A detecção de níveis de proteína S100 no soro através da técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) apresenta um possível papel na determinação do prognóstico, sobretudo para melanomas em estadio III e IV (Brochez L. *et al.*, 2000).

#### 2.4.3.3 Marcadores imunológicos.

Novos dados sugerem que o interferon alfa 2  $\beta$  pode desempenhar um papel no tratamento do melanoma no estágio III em uso adjuvante. A habilidade para detectar marcadores das células de melanoma pode ativar a resposta imune e oferecer alguma indicação do sucesso de várias terapias e, portanto, precisar melhor o prognóstico. Utiliza-se a expressão *Major Histocompatibility Complex (MHC)* – Complexo Principal de Histocompatibilidade classe 1 (CPH), para indicar antígeno restrito ao tumor. A perda dos antígenos HLA classe I e HLA classe II pode estar associada à transformação para melanoma. O HLA – A 2 e / ou A 28, por exemplo, está ausente em 44% das células metastáticas de melanoma, ao passo que nas células de tumor primário, ele está ausente em 21% das células. A ausência destes marcadores pode estar relacionado a maior risco de metástase (SLOMINSKI *et al.*, 1995).

#### 2.4.3.4 Genes supressores de tumor

A proliferação e diferenciação podem ser moduladas por genes supressores de tumor específicos que controlam o crescimento celular e a entrada na fase S (fase de síntese) do ciclo celular. Um desses genes é o p53, que eclode para a fosfoproteína nuclear. Alguns autores investigaram a possível correlação entre p53 e prognóstico em pacientes com melanoma. Essas pesquisas mostraram que a

expressão de p53 está associada a melhor sobrevida e menor recorrência local (ESSNER *et al.*, 1998; WEISS *et al.*, 1995a; WEISS *et al.*, 1995b).

#### 2.4.4 Tratamento

##### 2.4.4.1 Tratamento cirúrgico do tumor primário.

As margens de excisão tornaram-se mais conservadoras sem nenhum efeito aparente na sobrevida. Mais recentemente é recomendada, em caso de suspeita de melanoma cutâneo (MC), a realização de biópsia excisional no sentido da drenagem linfática com margens pequenas (1 mm a 2 mm), incluindo tecido subcutâneo. Em casos de lesões extensas, baixa suspeita de melanoma ou em localizações em que a biópsia excisional é inviável, a biópsia incisional pode ser realizada.

##### 2.4.4.2 Intervalo entre biópsia excisional e excisão definitiva

Vários trabalhos avaliaram o intervalo entre o tempo do diagnóstico por biópsia e o tratamento cirúrgico definitivo em relação á sobrevida em cinco anos. O tratamento cirúrgico definitivo pode ser realizado três semanas ou mais após a biópsia excisional sem influenciar a taxa de sobrevida em cinco anos (MANSSON-BRAHME *et al.*, 1994).

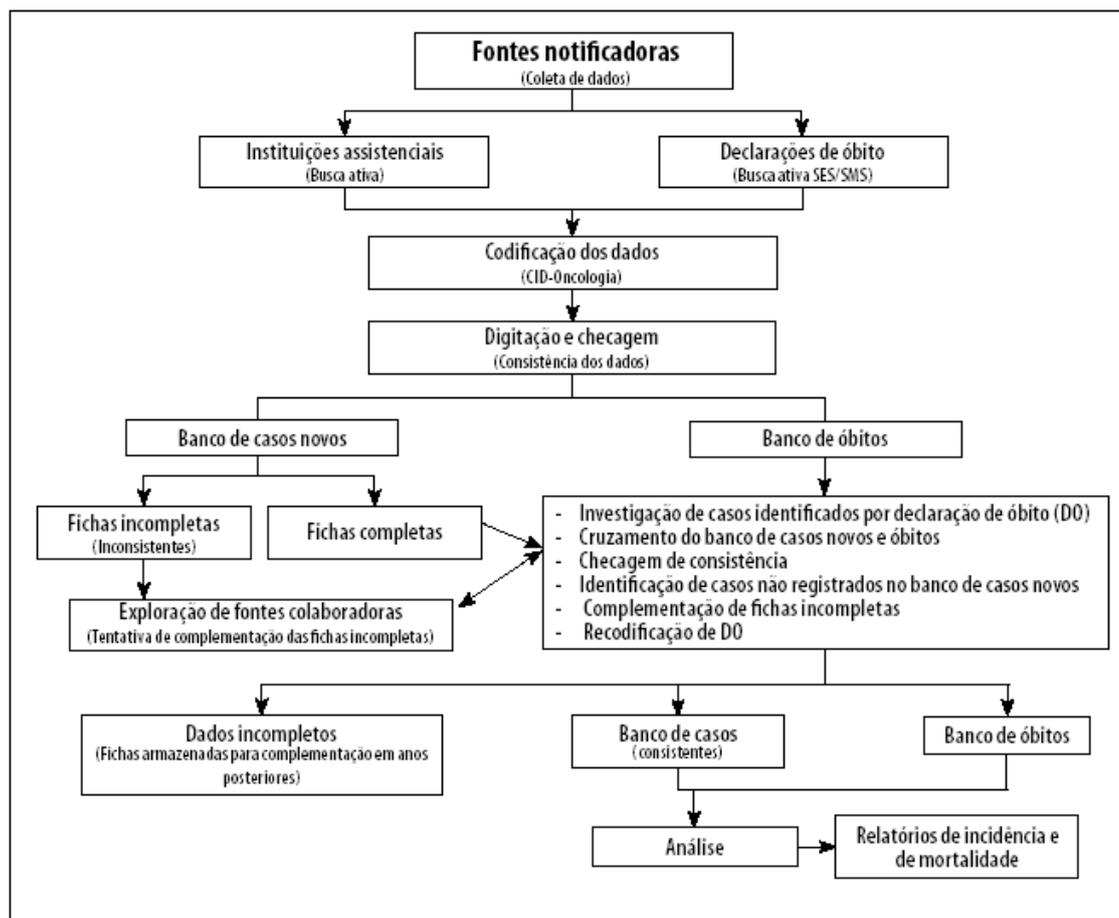
A excisão definitiva (ampliação de margens) é realizada com base na espessura de Breslow. Para MC *in situ*, são recomendadas margens de 0,5 cm a 1 cm. Em melanomas iguais ou inferiores a 1 mm de espessura, é recomendado 1 cm de margem, de lesões maiores que 1 mm a menores que 2 mm, 1 cm a 2 cm de margem e nos maiores ou iguais a 2 mm, 2 cm de margem. Alguns autores não demonstraram diferença na taxa de recorrência local ou na sobrevida entre as margens de excisão maiores ou igual que 1 cm em melanomas com espessura menor ou igual a 2 mm. (MCKINNON *et al.*, 2006).

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Tipo de estudo**

O Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBPG) tem coletado casos diagnosticados de câncer desde 1988. O RCBPG cobre aproximadamente 80% da população de Goiânia (1.093.006 habitantes segundo censo do IBGE de 2001) localizada a 16°40'43"S e 49°15'14"W. Este órgão registra a topografia, morfologia, a base do diagnóstico, o número de neoplasias associadas e os dados demográficos dos pacientes com diagnóstico de câncer. O RCBPG apresenta 42 fontes para coleta ativa e abrange um total de 321 fontes que incluem hospitais, laboratórios de patologia, laboratório de análises clínicas bem como clínicas de imagem caso necessite complementar informações. O RCBPG coleta as informações e em seguida realiza uma triagem de dados a serem registrados (figura 12). O RCBPG continua ativo desde a sua fundação e segundo avaliação, obtida em um estudo, foi considerado complexo, representativo, confiável e reconhecido nacional e internacionalmente (Moura L *et al.*, 2006).



Fonte: Moura L. *et al.*, 2006

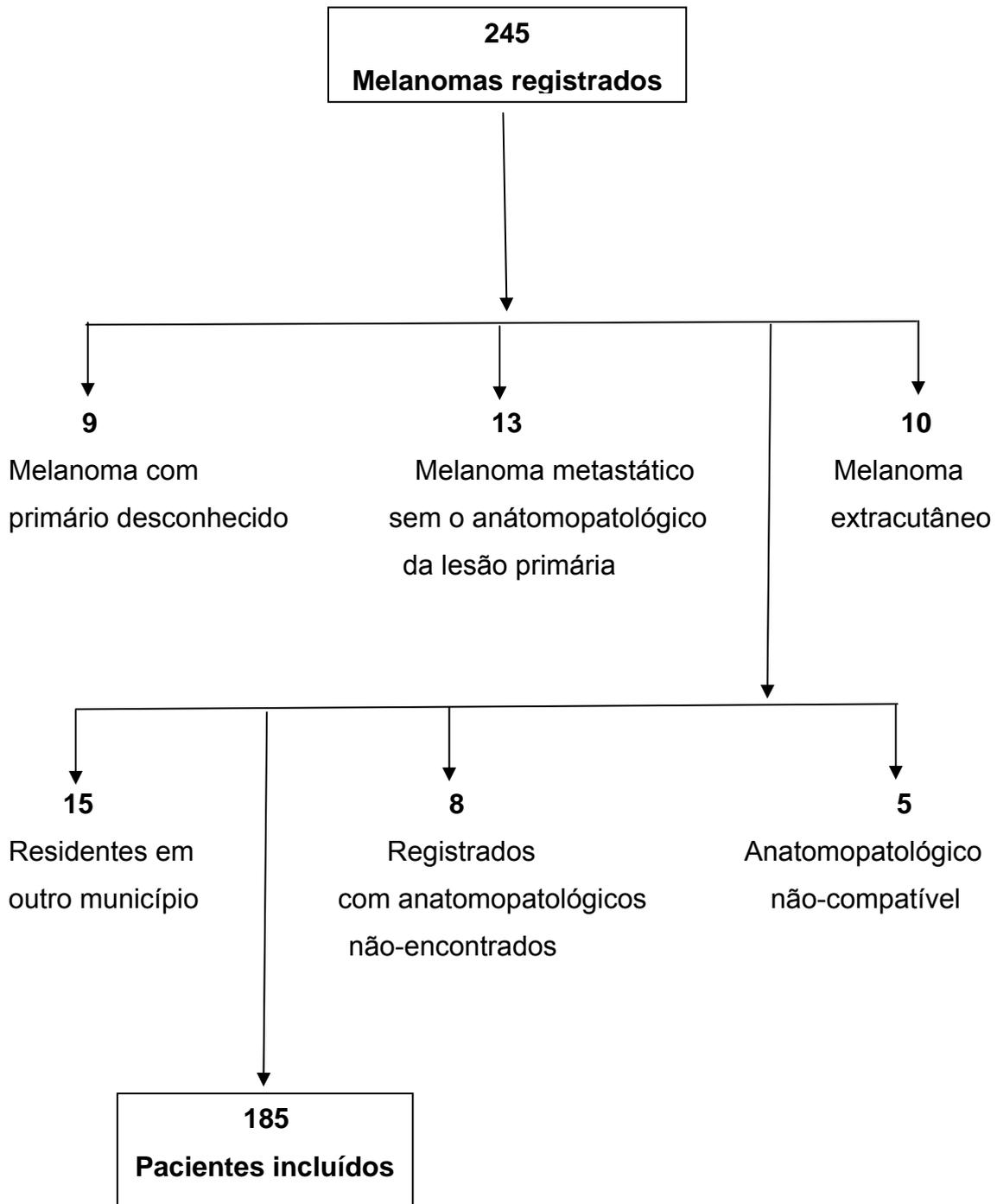
Figura 12 – Fluxograma de operacionalização do Registro de Câncer de Base Populacional do município de Goiânia, estado de Goiás, Brasil.

Neste estudo foram selecionados os casos de melanoma no período de 1998 a 2003. Foram encontrados 245 pacientes com diagnóstico de melanoma. Foi optado por analisar os casos diagnosticados a partir de 1998, pois nesse ano os laudos histopatológicos de melanoma passaram a conter descrição de Breslow e Clark.

Dos 245 casos novos registrados, foram incluídos no estudo 185 pacientes portadores de melanoma cutâneo, residentes em Goiânia, e diagnosticados entre janeiro de 1998 a dezembro de 2003. Foram coletados, por meio de um questionário, dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia dos pacientes que apresentavam diagnóstico apenas de melanoma cutâneo primário. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam melanoma metastático sem o anatomopatológico da lesão primária ou com primário desconhecido, melanoma ocular, melanoma de mucosa, melanoma genital e melanoma visceral. Foram

excluídos, ainda, os pacientes cujos resultados dos anatomopatológicos não foram encontrados (Figura 13). Após a coleta dos dados, foi realizado um estudo descritivo do tipo coorte histórica de base populacional.

FIGURA 13 – TRIAGEM PARA LEVANTAMENTO DE DADOS



### 3.1.2 Variáveis selecionadas incluídas no estudo

#### 3.1.2.1 Sócio demográficas

- a) sexo.
- b) idade.
- c) localização anatômica do tumor, local do corpo em que foi encontrado o melanoma primário, essa variável foi classificada em cabeça e pescoço, tronco, membros superiores (ombro, braço e antebraço) e mãos, considerados extremidades superiores – membros inferiores (quadril, coxa e perna) e pés; – extremidades inferiores – e local não-especificado.

#### 3.1.2.2 Clínico-patológicas

- a) espessura de Breslow < 0,76; 0,76 a 1,69; 1,70 a 3,60 e > 3,6; a espessura do tumor foi medida em milímetros da camada granular verticalmente para o ponto mais profundo de invasão do tumor segundo Breslow et al. (1970);
- b) níveis de Clark (I, II, III, IV e V), como o melanoma *in situ* (I), isto é, de localização intra-epidérmica; melanoma microinvasivo (II) que atinge as papilas dérmicas; com predominante coesão de células na derme papilar (III); que atinge a derme reticular (IV) e que se estende à hipoderme, (V);
- c) tipo histológico: melanoma extensivo superficial (MES), melanoma lentigo maligno (MLM), melanoma nodular (MN), melanoma lentiginoso acral (MLA) ou outros. O tipo histogênico incluído na categoria outros foram o melanoma desmoplásico e o melanoma amelanótico;
- d) extensão da doença relacionada com a disseminação do melanoma, classificado em melanoma *in situ* (IS), forma invasiva ou localizada (LC), que incluem os melanomas com estadio I e II, metástase para gânglios regionais (RE) ou estadio III, metástase a distância (MT) ou estadio IV, e sem dados (SD) os que não foram possíveis de serem classificados;
- e) número de neoplasias malignas primárias diagnosticados no mesmo indivíduo, cutâneo ou visceral, excluindo as metástases; essa variável foi dividida em única, quando estava presente apenas o melanoma, e múltipla, quando, além do melanoma, o indivíduo apresentava um ou mais neoplasias malignas associadas;

- f) outras variáveis registradas foram as datas do diagnóstico, da última consulta e do óbito.

A variável da espessura Breslow, que não estava padronizado na coleta de dados do registro, foram recoletadas (revisadas) nas suas fontes (laboratórios). As datas de óbito foram informadas pelo RCBP de Goiânia obtidas dos registros de óbito do estado através do Sistema de Informação Municipal (SIM), da Secretaria Estadual da Saúde (SES) – GO e do Ministério da Saúde (MS).

### **3.2 Análise estatística**

As análises estatísticas utilizadas foram: frequência, média, mediana das principais características estudadas. Foram, também, realizados cálculos de incidência e mortalidade por 100 mil habitantes pessoa-anos, usando o método direto de padronização com a população padrão de Goiânia, baseada no censo de 2001 como população referência. As características clínicas pelas variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t padrão. A associação entre variáveis foi examinada com o qui quadrado.

A sobrevida global e melanoma-específico foi estimada usando o método de Kaplan e Méier. O Log Rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida. A regressão de Cox proporcional hazard foi usada para avaliar a contribuição para o prognóstico das variáveis clínicas isoladas ou após ajuste com outras variáveis. O impacto no prognóstico da variável clínica foi expressa como razão de hazard com 95% de intervalo de confiança. O tempo para realização do cox foi obtido pelo cálculo da data do diagnóstico e a data do óbito ou do fim do segmento. A mediana de segmento foi 60 meses (variou de 6 a 108 meses).

A interpretação dos resultados depende sobretudo da variável usada como referência. Se a variável para medida de risco de hazard escolhida como referência apresenta um bom prognóstico, os resultados mostram maior número de variáveis com pior prognóstico e vice-versa. As variáveis escolhidas como referência foram as primeiras. Para analisar a associação entre diversos fatores estudados, foi empregada a análise uni e multivariada através do SPSS.

Em relação aos aspectos éticos, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da ACCG e está classificado na categoria II da regulação de pesquisa no homem no Brasil, que envolve risco mínimo. Foi registrada na página 69 do livro com o número do protocolo 067/2006.

## **RESULTADOS**

#### **4 RESULTADOS**

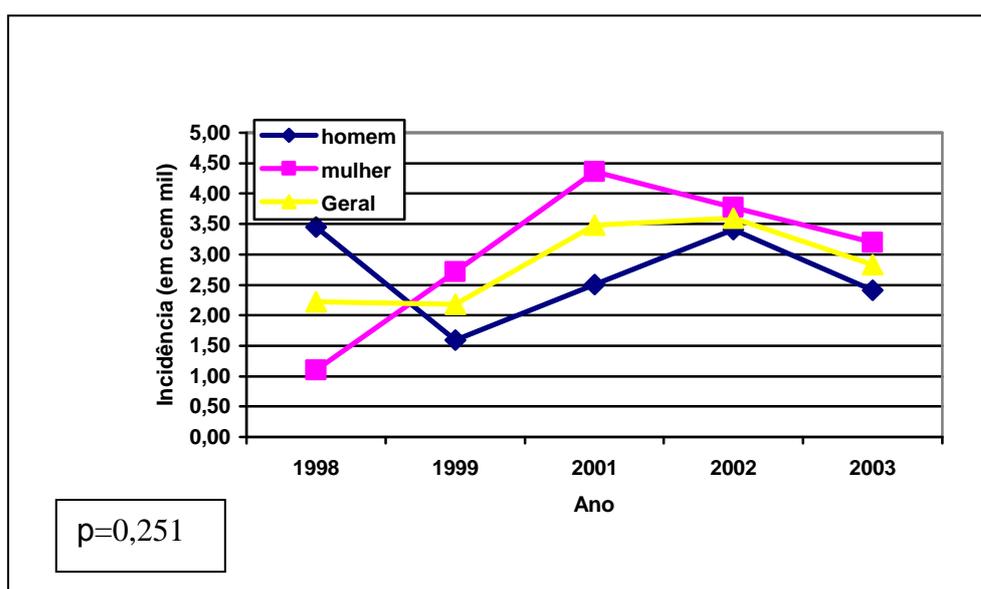
Entre 1998 e 2003, foram registrados 245 casos novos de melanoma em Goiânia-GO. Desses 245, 185 foram incluídos no estudo por serem portadores de melanoma cutâneo e por morarem no município de Goiânia. Os sessenta casos restantes foram excluídos por apresentarem melanoma com primário desconhecido (metástase de melanoma cujo tumor de origem não foi encontrado), melanoma em outras localizações diferentes da pele ou por residirem em outro município. A distribuição dos pacientes e das características gerais do melanoma cutâneo estudados em Goiânia são mostrados na tabela 3.

**Tabela 3 – Distribuição de pacientes e características do melanoma cutâneo em Goiânia – 1998 - 2003**

Categoria	Nº de pacientes (%)		
	Masculino	Feminino	Total
<b>Pacientes</b>	82 (44,3)	103 (55,7)	185 (100)
<b>Faixa etária</b>			
0-60	52 (63,4)	66 (64,1)	118 (63,8)
> 60	30 (36,6)	37 (35,9)	67 (36,2)
<b>Idade</b>			
Média	55	51	53
Mediana	54	50	51
Variação	25-87	04-84	04-87
<b>Localização</b>			
Cabeça e pescoço	23 (28,4)	31(30,4)	54 (29,5)
Tronco	37(45,7)	17(16,7)	54 (29,5)
Membros superiores	9 (11,1)	15 (14,7)	24 (13,1)
mãos	0 (0,0)	4 (3,9)	4 (2,2)
Membros inferiores	4 (4,9)	20 (19,6)	24 (13,1)
pés	8 (9,9)	15 (14,7)	23 (12,6)
Não-especificada	1	1	2
<b>Extensão (estadiamento)</b>			
<i>In situ</i>	6 (7,7)	14 (14,1)	20 (11,3)
Localizada (estadio I/II)	60 (76,9)	75 (75,8)	135 (76,3)
Metástase regional (III)	6 (7,7)	3 (3,0)	9 (5,1)
Metástase sistêmica (IV)	6 (7,7)	7 (7,1)	13 (7,3)
Não especificada	4	4	8
<b>Tipo histológico</b>			
Extensivo superficial	43 (57,3)	59 (64,8)	102 (61,4)
Lentigo maligno	7 (9,3)	8 (8,8)	15 (9,0)
Nodular	18 (24,0)	14 (15,4)	32 (19,3)
Lentiginoso acral	3 (4,0)	4 (4,4)	7 (4,2)
Formas incomuns	4 (5,3)	6 (6,6)	10 (6,0)
Não-especificada	7	12	19
<b>Espessura (mm)</b>			
< 0,76	16 (26,2)	39 (45,3)	55 (37,4)
0,76-1,69	11 (18,0)	18 (21,0)	29 (19,7)
1,70-3,60	19 (31,2)	15 (17,4)	34 (23,2)
> 3,60	15 (24,6)	14 (16,3)	29 (19,7)
Não-especificada	21	17	38
<b>Espessura (mm)</b>			
Média	4	2,5	2,6
Mediana	2	1,1	1
Variação	0,2-40,0	0,10-18,0	0,10-40,0
<b>Nível de Clark</b>			
I	11 (13,9)	18(18,5)	29 (16,5)
II	7 (8,9)	14 (14,4)	21 (11,9)
III	16 (20,3)	30 (31,0)	46 (26,1)
IV	30 (37,9)	27 (27,8)	57(32,4)
V	15 (19,0)	8 (8,3)	23 (13,1)
Não-especificado	3	6	9

#### 4.1 Incidência

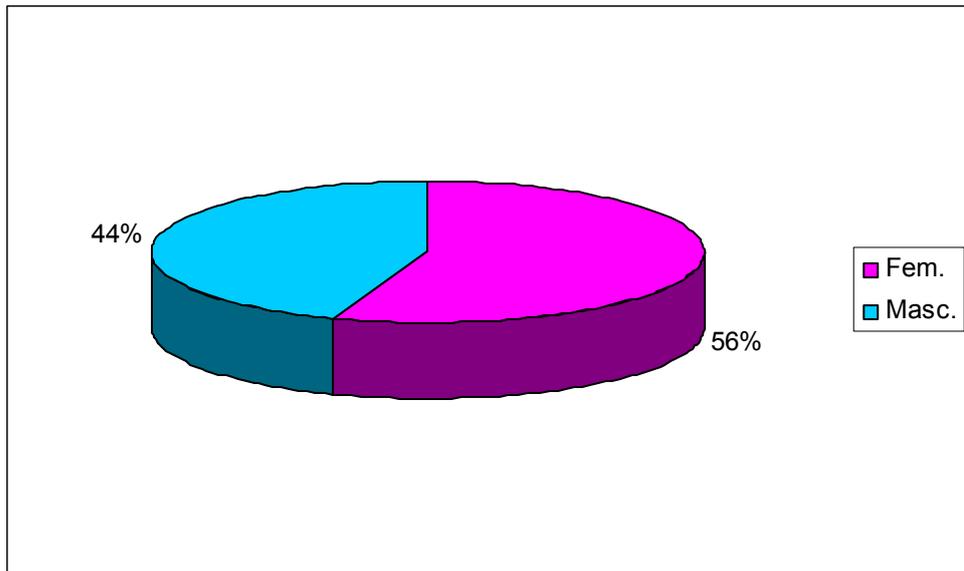
A incidência média de melanoma em Goiânia entre 1998 e 2003 foi de 2,82 pessoas por 100 mil habitantes. A incidência no sexo masculino foi de 2,63 e no feminino, de 2,99 por 100 mil habitantes. Não houve diferença estatística significativa na variação da taxa de incidência entre os sexos durante o período de 1998-2003 (figura 14).



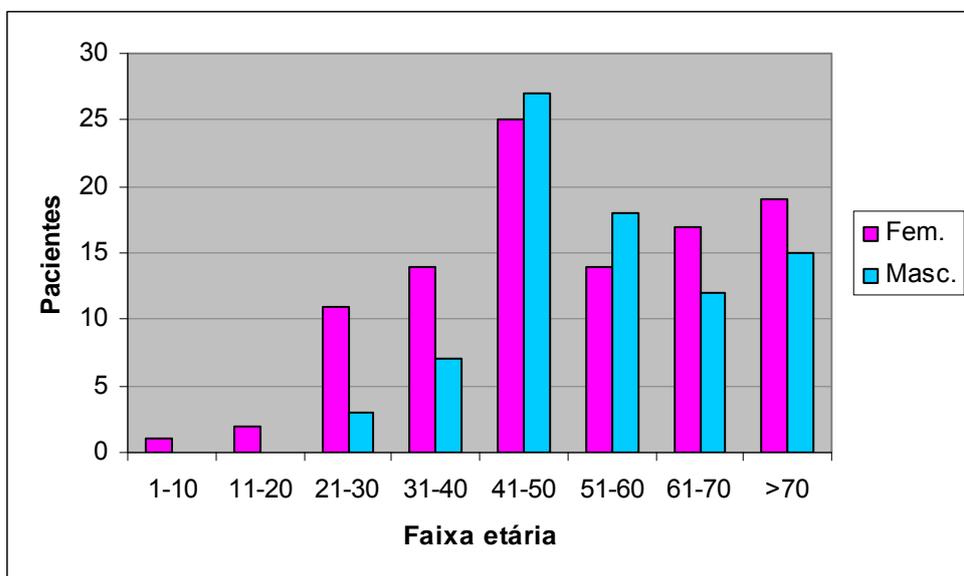
**Figura 14 – Incidência de melanoma no sexo feminino, masculino e geral em Goiânia – 1998-2003**

#### 4.2 Sexo e idade

A distribuição, segundo o sexo, foi de 103 casos (55,7%) femininos e 82 (44,3%) masculinos com razão igual a 1,26 mulher/1 homem (figura 15). A idade de diagnóstico variou de 4 a 87 anos, com a idade média de 53, e mediana 51 anos. Desses pacientes, 65,9% possuíam idade igual ou inferior a 60 anos. Quarenta e cinco (54,9%) dos homens e 39 (37,9%) das mulheres estavam na faixa etária de 41 a 60 anos, ( $p=0,215$ ) (figura 16). A distribuição dos casos, de acordo com a faixa etária e sexo, ao longo dos anos do estudo, está ilustrada na figura 17.

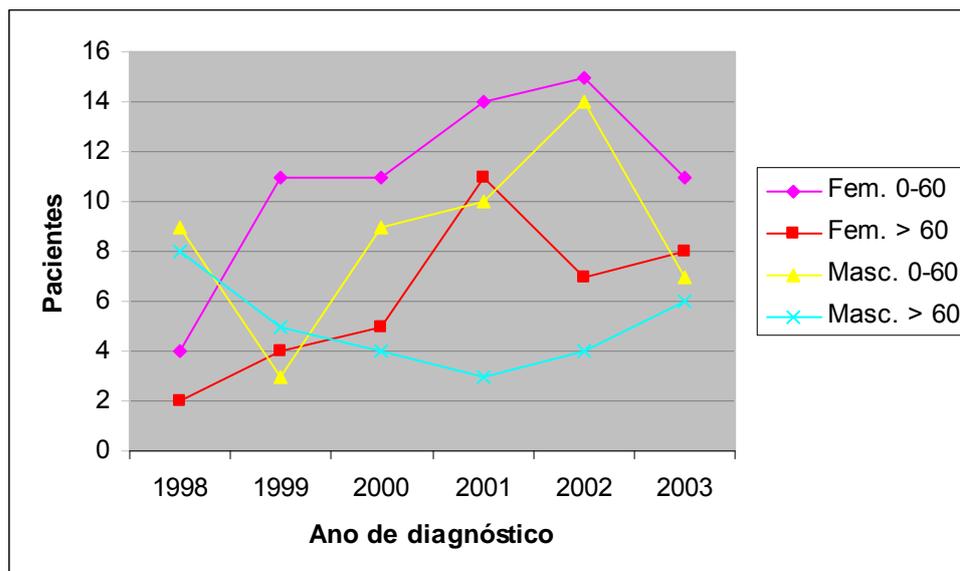


**Figura 15 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo o sexo em Goiânia de 1998 a 2003**



Nota: Valor de  $p=0,215$ .

**Figura 16 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo conforme o sexo e faixa etária em Goiânia de 1998 a 2003**

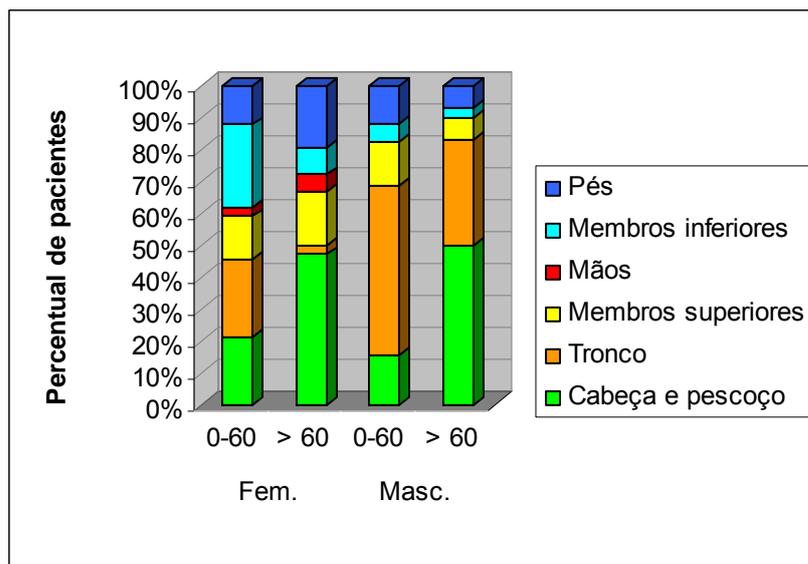


Nota: Valor de  $p=0,692$ .

**Figura 17 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo de acordo com o sexo e faixa etária ao longo dos anos de estudo (1998 a 2003) em Goiânia**

#### 4.3 Localização do tumor

A distribuição dos casos de MC por local anatômico foi: 55 (29,7%) no tronco, 54 (29,2%) na cabeça e pescoço, 24 (13,0%) nos membros superiores, 23 (12,4%) nos membros inferiores, 23 (12,4%) nos pés, 3 (1,6%) nas mãos e 3 (1,6%) não dispunham dessa informação. Dos portadores de melanoma incluídos na faixa etária de 0-60 anos, 57 (47,5%) apresentaram lesões no tronco e extremidades, e 32 (47,7%) dos acima de 60 anos, na cabeça e pescoço ( $p=0,001$ ). Trinta e sete (45,1%) homens apresentaram lesão no tronco; em 52 (53,0%) mulheres as lesões ocorreram nas extremidades (membros inferiores, superiores, mãos e pés) (teste qui quadrado ( $\chi^2$ ) para tendência;  $p=0,000$ ). Os pacientes masculinos com idade inferior ou igual a 60 anos apresentaram 43 (82,7%) lesões no tronco e extremidades, e em 15 (50%) dos pacientes acima de 60 anos ocorreram lesão na cabeça e pescoço. Mulheres com idade igual ou inferior a 60 anos, 52 (78,8%) apresentaram lesões no tronco e extremidades, e 17 (45,9%) com idade acima de 60 anos, melanoma na cabeça e pescoço ( $p=0,006$ ) (figura 18).



Nota: Valor de  $p=0,006$ .

**Figura 18 – Distribuição dos casos segundo o sexo, localização anatômica e faixa etária em Goiânia de 1998 a 2003**

#### 4.4 Morfologia e extensão

Quanto à classificação morfológica, 102 (55,1%) dos pacientes apresentaram melanoma extensivo superficial, 32 (17,3%) nodular, 15 (8,1%) lentigo maligno, 10 (5,4%) formas incomuns, que incluem amelanótico, desmoplásico e melanoma neurotrópico, 7 (3,8%) lentiginoso acral e em 19 casos (10,2%) não constam essa informação. Em relação ao tipo histológico do tumor, este apresentou a seguinte distribuição de acordo com a localização anatômica: o extensivo superficial (66 casos; 64,7%) estava localizado na cabeça e pescoço e tronco; o tipo nodular (12 casos; 50%) na cabeça e pescoço e tronco e 12 casos; 50%) nas extremidades; o lentigo maligno (10 casos; 66,6%) estava localizado na cabeça e pescoço e 7 (100%) dos melanomas lentiginosos acrais nos pés ( $p=0,000$ ). Na distribuição do tipo histológico, de acordo com a idade foi observado que 67 (65,7%) MES e 20 (62,5%) MN eram referentes a pessoas com até a idade de sessenta anos ( $p=0,837$ ).

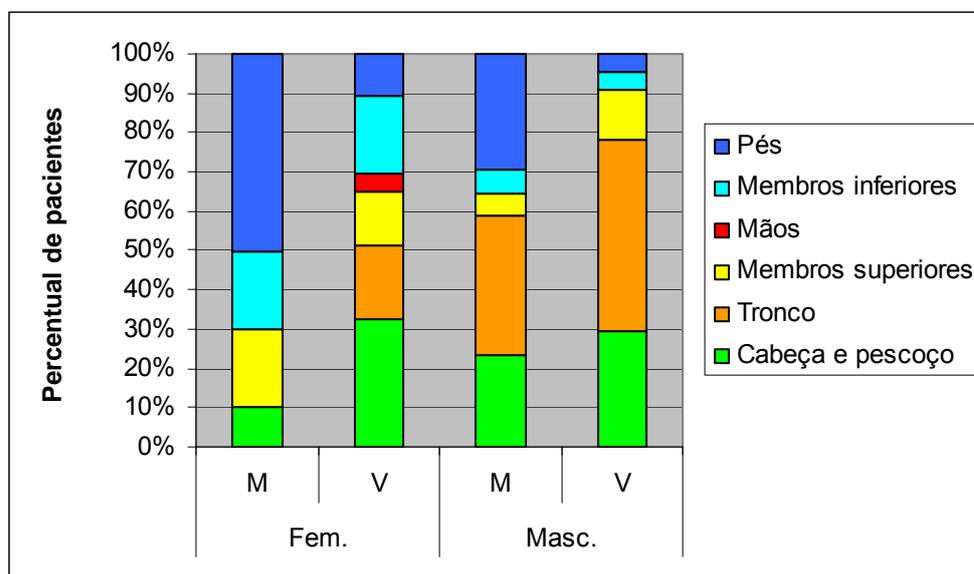
Quanto à extensão, 135 (73,0%) apresentaram forma cutânea localizada, 22 (11,9%) a metastática, sendo 13 (7%) metástase à distância e 9 (4,9%) metástase

para linfonodos loco-regionais, 20 (10,8%) a forma *in situ* e em 8 casos (4,3%) não constava esse dado.

#### 4.5 Mortalidade e fatores prognósticos

De 1998 a 2003, foram registrados 28 óbitos nesse grupo de pacientes, e 24 (85,7%) das mortes tiveram o melanoma cutâneo como causa. Dos 24 que morreram pelo melanoma, 15 (62,5%) eram homens e 9 (37,5%) mulheres, e 13 (58,3%) óbitos ocorreram na faixa etária inferior ou igual a 60 anos. Houve distribuição maior para o sexo masculino, com razão masculino/feminino igual a 1,7. A idade mínima de óbito foi 29 anos, e a máxima, 87 anos, e a mediana, 57 anos. Dos 24 pacientes que morreram por melanoma, 7 (29,2%) apresentavam a morfologia extensiva superficial e 10 (41,7%), a nodular. Quanto à extensão, 9 (37,5%) apresentaram a forma cutânea localizada, e 15 (62,5%), a metastática.

O estado vital, de acordo com a localização da lesão primária, mostra que em 13 (54,2%) dos óbitos, a lesão estava localizada nas extremidades inferiores. As extremidades inferiores foram analisadas com as superiores e se observou que 18,1% dos indivíduos portadores de melanoma nessas localizações foram a óbito. As extremidades inferiores foram subdivididas em membros inferiores e pés. Em relação a pacientes com lesão nessa última localização, 9 (40,9%) faleceram ( $p=0,007$ ) figura 19.



Nota: Valor de  $p=0,002$ . A letra M representa os mortos e a letra V os vivos.

### Figura 19 – Proporção de casos de melanoma cutâneo de acordo com estado vital, localização e o sexo em Goiânia de 1998 a 2003

A mortalidade mediana por melanoma em Goiânia, entre 1998 a 2003, foi de 0,37 por 100mil habitantes, e a média, 0,47. A taxa de mortalidade para o sexo masculino foi de 3,30 e para o feminino, 1,90.

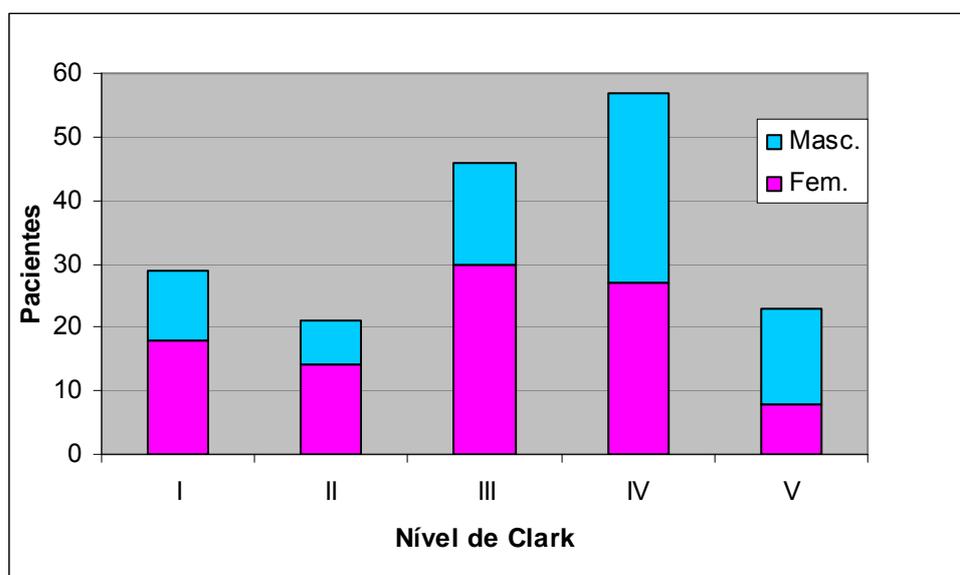
Quando se relacionou o estado vital com a histologia, foi observado que 10 (45,5%) óbitos ocorreram em portadores de melanoma nodular. Dos 32, 10 (31,3%) pacientes portadores dessa histologia e 2 (28,6) de melanoma lentiginoso acral faleceram ( $p=0,002$ ). Dos 99 portadores de melanoma extensivo superficial 7 (7,0%) morreram.

Quanto à extensão, 15 (62,5%) dos óbitos apresentaram melanoma metastático, e 9 (37,5%) pertenciam ao grupo do melanoma localizado ( $p=0,000$ ).

O número de neoplasia maligna primária classificada como única apresentou 22 (91,7%) óbitos, e múltiplas, 2 (8,3%) ( $p=0,648$ ). A localização na cabeça e pescoço apresentou 10 (55,5%) das neoplasias múltiplas ( $p=0,006$ ). O período de 1998 a 2000 apresentou 62 (37,1%) classificados como única neoplasia e 13

(72,2%) neoplasias múltiplas. De 2001 a 2003, 105 (62,9%) apresentaram neoplasia única, e 5 (27,8%) múltiplas ( $p=0,015$ ).

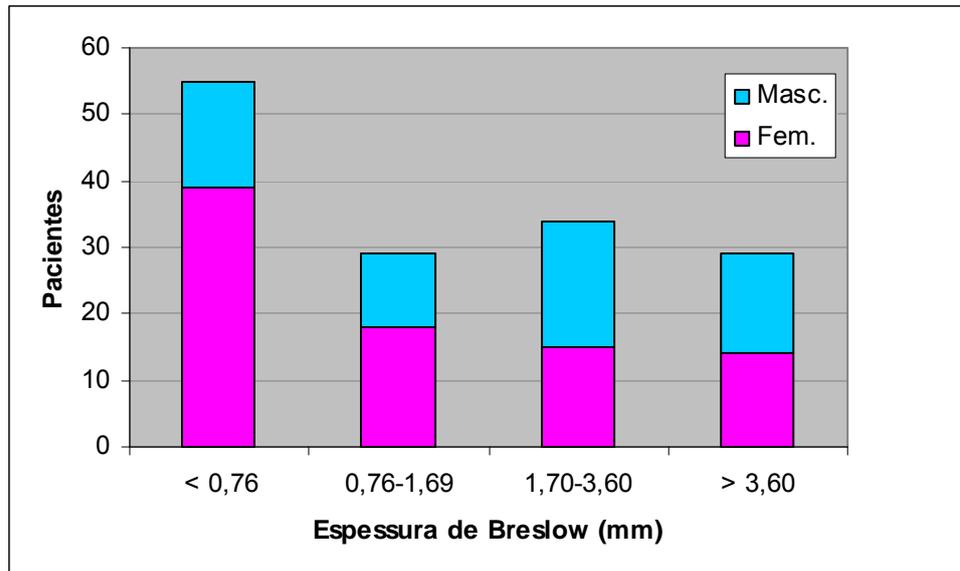
O nível de Clark IV e V foram responsáveis por 22 (91,6%) dos óbitos por melanoma ( $p=0,000$ ). Trinta e duas (32,9%) mulheres e 18 (22,7%) homens apresentaram melanoma com Clark I e II. Os níveis de Clark IV e V ocorreram em 35 (36,0%) casos do sexo feminino e 45 (56,9%) do masculino (figura 20).



Nota: Valor de  $p=0,066$ .

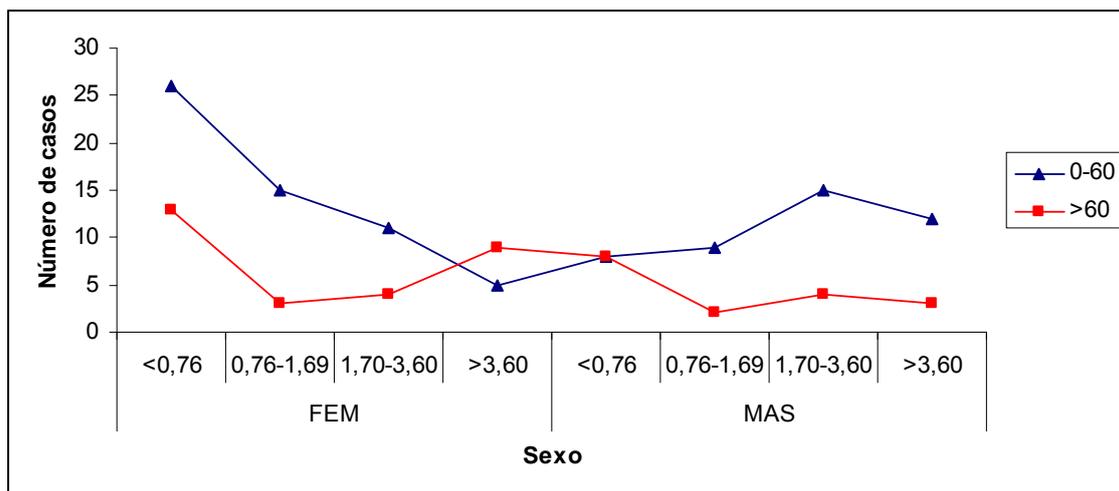
**Figura 20 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo conforme o sexo e o nível de invasão de Clark em Goiânia de 1998 a 2003**

Melanoma com espessuras de Breslow maiores que 3,6 mm correspondeu a 13 (54,2%) dos óbitos por melanoma ( $p<0,001$ ). A mediana do Breslow foi 2,25 mm. A espessura de Breslow no sexo feminino apresentou, em 57 casos (66,3%), medida igual ou inferior a 1,69 mm, e 27 (44,3%) no masculino ( $p=0,051$ ) (figura 21). Ao analisar a espessura com a faixa etária e gênero, foi observado que 27 (61,4%) homens com idade inferior a 60 anos apresentavam espessura de Breslow igual ou superior a 1,70 mm e as mulheres, 17 (28,0%) ( $p=0,036$ ) (figura 22). Quatorze (53,8%) melanomas do tipo nodular apresentaram espessura de Breslow acima de 3,6 mm ( $p=0,000$ ) (figura 23). Quanto à localização anatômica e Breslow, 14 (73,6%) dos portadores de lesão nos pés mostraram espessura igual ou superior a 1,70 (figura 24).



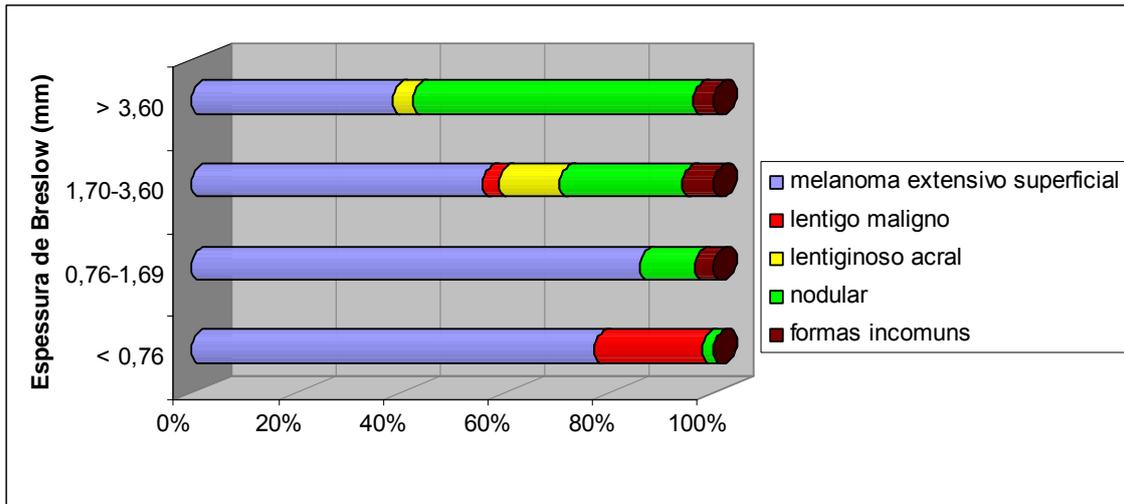
Nota: Valor de  $p=0,051$ .

**Figura 21 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo registrados em Goiânia segundo o sexo e a espessura de Breslow de 1998 a 2003**



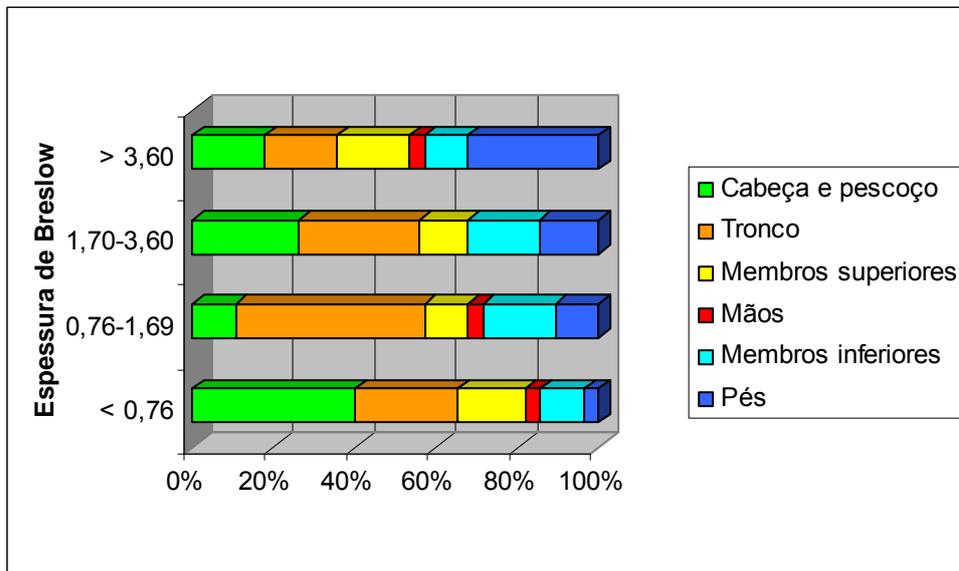
Nota: Valor de  $p=0,036$

**Figura 22 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo em Goiânia de acordo com o gênero, espessura de Breslow e faixa etária de 1998 a 2003**



Nota: Valor de p=0,000

**Figura 23 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo em Goiânia de acordo com o tipo histológico e a espessura de Breslow em milímetro de 1998 a 2003**



Nota: Valor de p=0,045

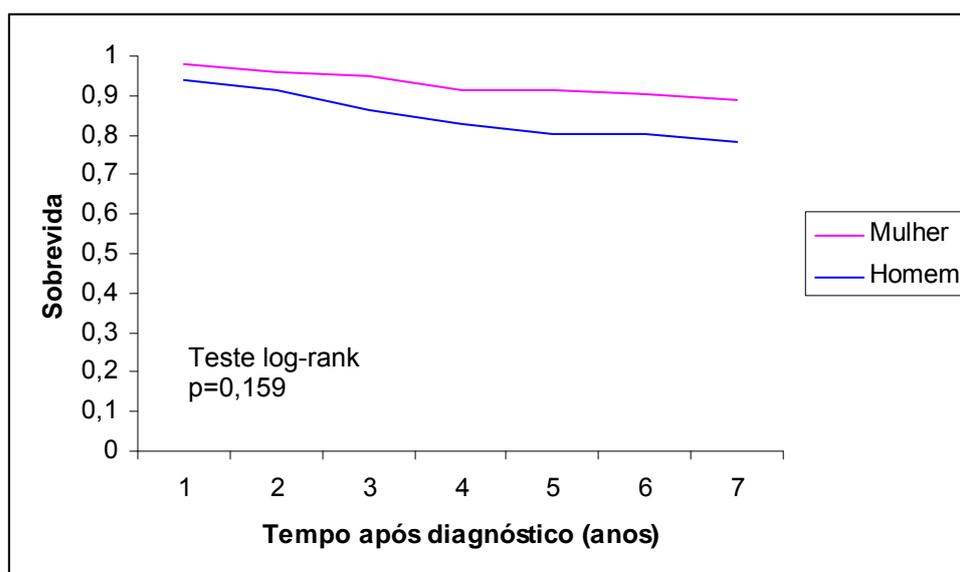
**Figura 24 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo em Goiânia de acordo com a localização anatômica e a espessura de Breslow em milímetro de 1998 a 2003**

A sobrevida em relação ao sexo e a localização anatômica do tumor primário são mostradas nas figuras 25 e 26. A comparação entre as curvas de sobrevidas

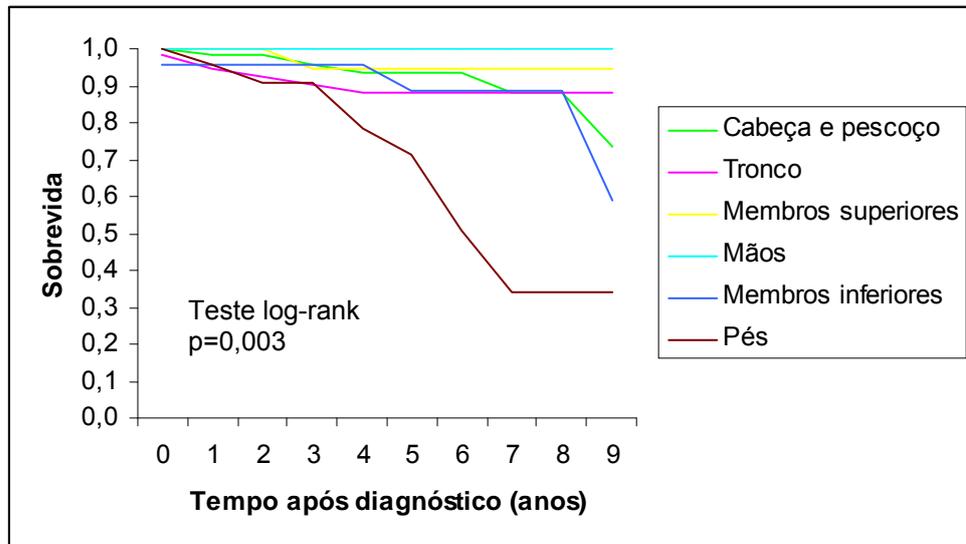
pelo log rank foi de 0,159 no tocante ao sexo e de 0,003 entre as localizações. As curvas de sobrevida em relação o tipo histológico e ao Breslow são mostradas nas figuras 27 e 28 e a comparação entre elas apresentou um log rank de 0,000 para ambas.

A tabela 4 mostra o percentual de sobrevida global e específico de melanoma em Goiânia do período de 1998 a 2003. A localização da lesão, extensão, tipo histogênico, espessura de Breslow e níveis de Clark apresentaram valor de  $p < 0,005$ .

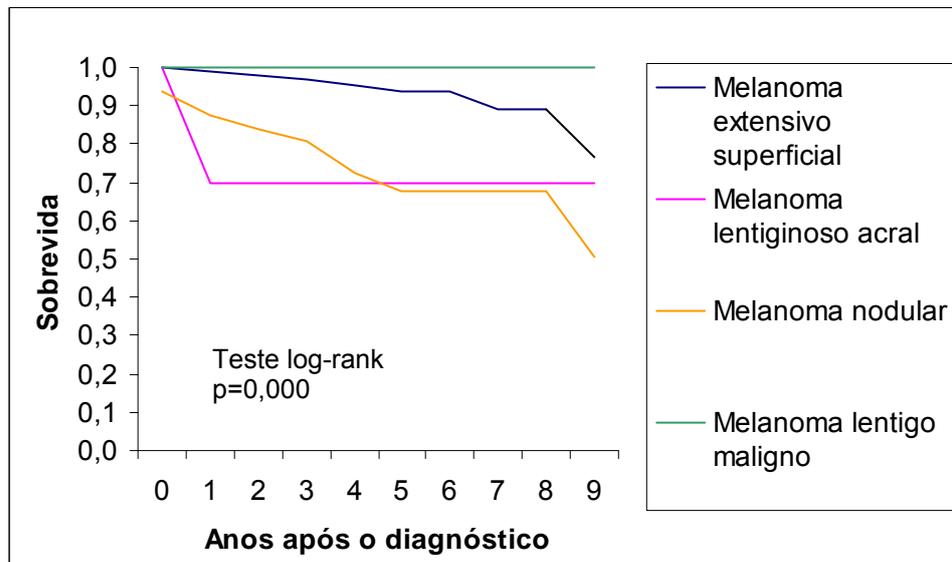
Na tabela 5 foi apresentada a razão de hazard para os fatores prognósticos no melanoma cutâneo. Os coeficientes estimados estão relatados como razão de hazard para morte doença-específica, junto com um intervalo de confiança de e um valor de p testando a hipótese que a razão de hazard é igual a unidade. Dos 185 pacientes incluídos na coorte de base populacional, 13,0% morreram por melanoma durante o período de segmento. As características dos pacientes e do tumor e o risco de óbito por melanoma nos pacientes deste estudo foram destacados: na histologia, o melanoma nodular (RH:5,11;  $p=0,001$ ); na espessura de Breslow, os que apresentavam 1,70-3,6 (RH: 12,17;  $p=0,02$  e os  $> 3,6$  (RH: 47,03;  $p < 0,001$ ) e na localização, o pé (RH: 4,84;  $p=0,005$ ).



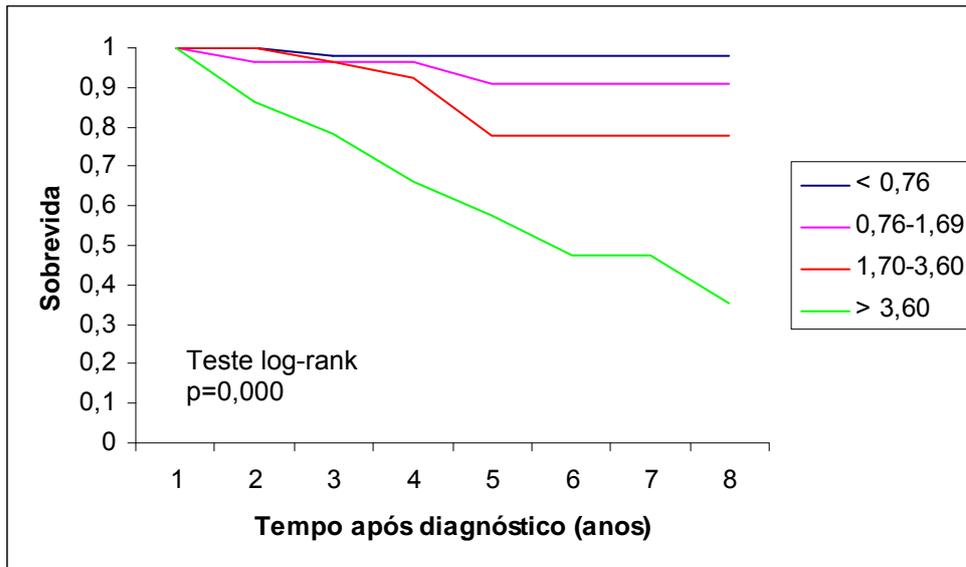
**Figura 25 – Sobrevida doença específica de pacientes com melanoma cutâneo e sexo em Goiânia de 1998 a 2003**



**Figura 26 – Sobrevida e localização anatômica de pacientes com melanoma cutâneo em Goiânia de 1998 a 2003**



**Figura 27 – Sobrevida e tipo histológico de pacientes com melanoma cutâneo em Goiânia de 1998 a 2003**



**Figura 28 – Sobrevida e espessura de Breslow em milímetros de pacientes com melanoma cutâneo em Goiânia de 1998 a 2003**

**Tabela 4 – Percentual de sobrevida global e doença específica em 5 anos de melanoma em Goiânia – 1998-2003**

<b>Categoria</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Sobrevida global (%)</b>	<b>Sobrevida doença específica (%)</b>	<b>p</b>
<b>Pacientes</b>	185	86,7	87,0	
<b>Sexo</b>				
Masc	82	79,2	81,7	
Fem	103	89,3	91,3	0,159
<b>Faixa etária</b>				
0 – 60	118	88,9	88,9	
>60	67	77,6	83,5	0,457
<b>Localização</b>				
Cabeça e pescoço	54	90,7	90,7	
Tronco	54	88,9	88,9	
Membros superiores	24	87,5	95,8	
Mãos	04	100,0	100,0	
Membros inferiores	24	87,5	95,8	
Pés	23	56,5	60,9	0,003
<b>Extensão (Estadiamento)</b>				
In situ	20	95,0	100,0	
Localizada (Estadio I/II)	135	91,1	93,3	
Metástase regional (III)	09	22,2	22,2	
Metástase sistêmica (IV)	13	38,5	38,5	0,000
<b>Tipo Histopatológico</b>				
Extensivo superficial	102	90,2	93,1	
Lentigo maligno	15	93,3	100,0	
Nodular	32	68,7	68,7	
Lentiginoso acral	07	71,4	71,4	
Formas incomuns	10	90,0	90,0	0,000
<b>Breslow (mm)</b>				
< 0,76	55	98,1	100,0	
0,76 - 1,69	29	93,1	96,5	
1,70 - 3,60	34	85,3	85,3	
> 3,60	29	51,7	55,1	0,000
<b>Nível de Clark</b>				
I	29	96,5	100,0	
II	21	95,2	100,0	
III	46	100,0	100,0	
IV	57	84,2	84,2	
V	23	43,5	43,5	0,000
<b>Período de Tempo</b>				
1998 – 2000	75	82,7	84,0	
2001 – 2003	110	86,4	89,1	0,440

**Tabela 5 – Razão de hazard para o risco de morte doença específica em 185 casos de melanoma cutâneo ajustado para os fatores prognósticos na regressão de cox proporcional hazard**

<b>Categoria</b>	<b>Nº de óbitos</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>RH</b>	<b>95% IC</b>	<b>p</b>
Pacientes	24	185			
Gênero					
Feminino	09	103	(referência)		
Masculino	15	82	2,20	0,96-5,04	0,061
Idade					
0-60	13	108	(referência)		
>60 anos	11	49	1,60	0,72-3,57	0,253
Local anatômico					
Cabeça e pescoço	05	54	(referência)		
Tronco	06	54	1,27	0,39-4,19	0,684
Membros superiores	01	22	0,50	0,05-4,34	0,536
Mãos	00	04	0,00	0,00-	0,981
Membros inferiores	03	24	1,39	0,33-5,82	0,651
<b>Pés</b>	<b>09</b>	<b>22</b>	<b>4,84</b>	<b>1,62-14,47</b>	<b>0,005</b>
Local não classificado	00	01	0,00	0,00-	0,990
Tipo histológico					
M.E.S.	07	99	(referência)		
M.L.M.	00	14	0,00	0-	0,983
M.L.A.	02	07	0,07	0,86-19,93	0,077
<b>M.N.</b>	<b>10</b>	<b>32</b>	<b>5,11</b>	<b>1,94-13,44</b>	<b>0,001</b>
Formas Incomuns	01	10	1,40	0,17-11,39	0,753
Não classificado	04	19	3,09	0,90-10,56	0,072
Nível de Clark					
II	00	20	(referência)		
III	00	46	1,00	0,00 -	1,000
IV	09	55	33,28	0,00 -	0,900
V	13	23	14,64	0,00 -	0,887
Espessura de Breslow					
<1,70	01	82	(referência)		
<b>1,70-3,6</b>	<b>05</b>	<b>34</b>	<b>12,17</b>	<b>1,42-104,22</b>	<b>0,022</b>
<b>&gt;3,6</b>	<b>13</b>	<b>28</b>	<b>47,03</b>	<b>6,14-359,94</b>	<b>0,000</b>

## **DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

### Incidência

Foram mostrados dados de incidência de melanoma cutâneo em Goiânia no período de 1998 a 2003 e nenhum significativo aumento na incidência de melanoma foi observado (figura 14). A incidência média de melanoma em Goiânia, entre 1998 a 2003, foi de 2,82, muito inferior à incidência da Austrália que está situada na mesma latitude que o Brasil e semelhante à da Espanha e da Grécia localizadas em latitudes muito diferentes (LASITHIOTAKIS *et al.*, 2006; LENS *et al.*, 2004).

Na Austrália, a notificação é compulsória, sendo registrados todos os casos de câncer diagnosticados. A incidência de melanoma na Austrália, de 1983 a 1999, chegou a 40,5 para o sexo masculino, e 31,8 para o feminino por 100 mil habitantes. Em um estudo realizado por Jones *et al.* (1999), em Auckland, Nova Zelândia, essa incidência foi, ainda, mais alta e atingiu uma taxa anual de 56,2 por 100 mil pessoas. No Brasil, nessa mesma época correspondeu a 3,5 para os homens, e 2,2 para mulheres por 100 mil habitantes. Apesar de não existir nesse país uma norma de notificação obrigatória estes valores dificilmente atingirão índices tão altos quanto os dos demais países citados. Acredita-se que a miscigenação do povo brasileiro

contribui para que sua população disponha de um fototipo mais elevado comparado aos australianos, com conseqüente menor tendência a câncer de pele. As região Sul e Sudeste do Brasil apresentam imigração européia mais recente e, por razões geográficas, sociais e culturais sofreram pouca ou nenhuma miscigenação (AZEVEDO *et al.*, 1992). Como decorrência, foram gerados menores fototipos, em relação às demais regiões, e, conseqüentemente maiores taxas de incidência de melanoma do país. O melanoma cutâneo em grupos étnicos com cor de pele intermediária (fototipos III e IV), tais como os hispânicos e asiáticos, apresenta características clínicas e epidemiológicas mescladas da pele negra e da branca (HUS *et al.*, 2006).

### Sexo e idade

A média de idade do presente estudo foi de 53 anos, mais jovem do que relatado em estudo de base populacional realizado na Austrália e na Suécia (LINDHOLM *et al.*, 2004). Essa diferença pode está relacionada com o fato de o Brasil apresentar uma população mais jovem do que aqueles países.

Sortino-Rachou *et al.* (2006), em um estudo de base populacional sobre melanoma cutâneo realizado em Goiânia, mostraram uma predominância do sexo masculino em uma razão de 1,02 masculino/feminino, ao passo que no presente estudo o sexo feminino predominou com uma razão de 1,26. O período de estudo diferente pode justificar essa mudança de incidência entre os sexos.

### Localização do tumor

As localizações anatômicas mais freqüentes (29%) foram tronco e cabeça e pescoço, seguidos de extremidades inferiores (membros inferiores e pés) 25%, e extremidades superiores (membros superiores e mãos), com 15%. As lesões localizadas no tronco seguido de cabeça e pescoço foram mais freqüentes nos homens e as das extremidades inferiores seguidos de cabeça e pescoço, nas mulheres. Dados semelhantes foram observados em vários estudos (COHN-CEDERMARK *et al.*, 1997; ELWOOD *et al.*, 1998; SCOGGINS *et al.*, 2006). Foram verificadas diferenças significativas da localização do tumor primário em relação à idade e gênero. As lesões localizadas no tronco foram quatro vezes mais freqüentes

em pacientes com idade inferior ou igual a 60 anos ( $p=0,006$ ). Em mulheres com idade inferior ou igual a 60 anos, 50% apresentaram o tumor localizado no tronco e extremidades inferiores e 11% ocorreram naquelas com idade acima de 60 (figura 18). A localização na cabeça e pescoço foi mais freqüente para homens e mulheres acima de 60 anos. Não houve modificação significativa da localização do melanoma ao longo dos anos do estudo. As diferenças da existência de lesões no tronco e membros inferiores em pacientes mais jovens podem ser decorrentes das mudanças ocorridas com os anos no hábito de bronzeamento e no estilo das roupas (AQUILINA *et al.*, 2006).

### Morfologia e extensão

A proporção de melanoma extensivo superficial, neste estudo, foi de 55%, menor que as relatadas em populações brancas na Austrália (74%) e Europa (65%) (GARBE *et al.*, 1992). No presente estudo, o melanoma extensivo superficial foi o tipo histológico mais freqüente, seguido do nodular, lentigo maligno, formas incomuns e lentiginoso acral. O melanoma nodular foi o segundo de maior freqüência (17%) e estava associado a tumores mais espessos. Houve uma diferença significativa na distribuição do tipo histológico de acordo com a localização anatômica. Em relação ao tipo extensivo superficial, foi observado que 64,7% estavam localizados na cabeça e pescoço e tronco; os do tipo nodular (50%) estavam na cabeça e pescoço e tronco, e 50%, nas extremidades; o lentigo maligno (66,6%) estava na cabeça e pescoço e todos os melanomas lentiginosos acrais, nos pés ( $p=0,000$ ). O MLA correspondeu a 3,8% do total de pacientes estudados e a 30,4% dos melanomas localizados nos pés. Não houve variação do tipo histológico de acordo com a faixa etária. Foi observado que 65,7% MES ocorreram entre 0 e 60 anos, e 20 (62,5%) MN estavam nessa mesma faixa etária ( $p=0,837$ ).

O melanoma cutâneo localizado sem metástase detectada foi a extensão de maior ocorrência. A metástase à distância foi mais freqüente do que a loco-regional para linfonodos. No período abrangido por este estudo não foi realizado linfonodo sentinela para avaliar micrometástase de melanoma, o que provavelmente pode ter contribuído para esse resultado.

## Mortalidade e fatores prognósticos

A importância prognóstica de quatro variáveis histológicas (Breslow, Clark, tipo histológico e número de neoplasias primárias) e três variáveis clínicas (sexo, localização da lesão e extensão) foram estudadas em uma série de 185 pacientes com melanoma cutâneo do Registro de Base Populacional de Goiânia. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 5 anos ou até o óbito por melanoma, constituindo um dos primeiros estudos de base populacional relacionados a prognóstico realizado em Goiânia.

Os homens morreram mais de melanoma do que as mulheres em Goiânia, dado semelhante ao que se observa em outros locais do mundo (DOWNING *et al.*, 2006; FORTES *et al.*, 2006; HOEY *et al.*, 2007). Os resultados deste estudo mostram que os homens apresentaram melanomas mais espessos quando comparados às mulheres ( $p=0,051$ ). Esse dado foi observado também quando os pacientes foram estratificados por faixa etária, os homens mais jovens apresentaram melanomas mais espessos comparados às mulheres na mesma faixa etária ( $p=0,004$ ). Por outro lado, as mulheres apresentaram melanomas mais finos do que os homens. Mulheres de idade inferior ou igual a 60 anos apresentaram melanomas mais finos do que as acima de 60 anos. A diferença mulher-homem parece relacionada com a maior procura das mulheres por atendimento pelo sistema de saúde e por elas serem mais atentas às suas lesões cutâneas, serem mais informadas e mais interessadas nas ações preventivas (LINDHOLM *et al.*, 2004). Esse dado evidencia também a necessidade de diagnóstico precoce de melanoma cutâneo em homens. Outro dado importante é que baseado em dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) a população jovem masculina está envolvida na sua maioria com trabalho ou trabalho e estudo em muito maior proporção que as mulheres e, por outro lado, existe um grupo maior de mulheres que apenas estudam ou que nem estudam e nem trabalham (Schwartzman *et al.*, 2007). Esses dados podem indicar uma maior disponibilidade de tempo das mulheres em procurar o sistema de saúde e somadas a um maior interesse pelas ações preventivas contribua para uma maior detecção de melanomas finos em mulheres mais jovens. O estímulo de campanhas de prevenção de câncer em locais de trabalho talvez possa modificar esses dados no futuro, levando a uma detecção de melanomas finos em homens jovens.

A idade mediana de óbito por melanoma foi 57 anos e a faixa etária de maior frequência foi a inferior ou igual a 60 anos. Muitos estudos relatam que a idade acima de 60 anos está relacionada com pior prognóstico (HOMSI *et al.*, 2005; STADELMANN *et al.*, 1998; CROCETTI *et al.*, 2006), diferentemente do que foi observado em Goiânia, pois indivíduos acima de 60 anos não estavam relacionados a um maior número de óbito.

O melanoma nodular foi associado a um maior número de óbito do que os outros tipos histológico ( $p=0,000$ ). Dado semelhante foi relatado por Golger *et al.* (2007), em Toronto, no Canadá. Estudo em que o melanoma nodular apresentou pior prognóstico do que os outros tipos morfológicos.

Quanto à extensão, a forma metastática foi a que apresentou uma associação com maior número de mortes em Goiânia ( $p=0,000$ ). Em um estudo em um hospital na Turquia, Tas *et al.* (2006) verificaram uma sobrevida média de 9,9 meses para pacientes com melanoma metastático e uma taxa de sobrevida global de 32,7% em 1 ano.

Em Goiânia a localização nas extremidades inferiores foi relacionada com maior número de óbito no sexo feminino e no tronco no masculino ( $p=0,002$ ). Esta associação foi diferente do que relataram STANG *et al.*, 2006, em um estudo de base populacional em Lituânia. Neste, a sobrevida foi menor para o sexo masculino em todas as localizações anatômicas (cabeça e pescoço, tronco, extremidades superiores e inferiores).

A mortalidade média e mediana por melanoma cutâneo em Goiânia, entre 1998 e 2003, foram 0,37 e 0,47 por 100 mil habitantes, respectivamente. Dos 28 pacientes que foram a óbito, 4 apresentavam outros registros de causa *mortis* (doença cardíaca ou metabólica) no atestado de óbito, o melanoma, nesses casos, foi registrado como diagnóstico secundário. Dos 04 pacientes que apresentaram outra causa de morte, 01 era portador de melanoma *in situ* e 03, de melanoma localizado. A presença de comorbidades associadas a neoplasias malignas está sendo estudada recentemente porque podem levar a um maior número de óbito em pessoas portadoras de câncer (MARCO *et al.*, 2000; RIBEIRO *et al.*, 2000). As morbidades que surgem concomitantemente ao câncer podem também contribuir como fator de pior prognóstico em pacientes idosos (COEBERGH *et al.*, 1999; EXTERMANN *et al.*, 2000). Outro fator relacionado a essas comorbidades é o

tabagismo que pode está associado a lesões mais espessas e mais ulceradas (KOH *et al.*, 1984; RIGEL *et al.*, 1981).

Os indivíduos portadores de múltiplas neoplasias não foram associados a um maior número de óbito neste estudo. Os cânceres de pele não-melanoma que apresentam bom comportamento correspondem à maioria dessas múltiplas neoplasias. O que pode justificar a não-relação delas com uma maior mortalidade. A localização principal da ocorrência de neoplasias múltiplas cutâneas foi a cabeça e pescoço ( $p=0,006$ ), e correspondeu, também, a um maior número de MC neste estudo.

Neale *et al.* (2005) revelaram que o risco de desenvolvimento de câncer de pele não-melanoma (queratinocítico) em portadores de melanoma foi aproximadamente 5 vezes mais comum do que os tumores sólidos, cujo risco variou a depender da localização do melanoma. Melanomas na cabeça e pescoço aumentou o risco de câncer não-melanoma em qualquer parte do corpo, ao passo que os localizados no tronco desenvolveram mais significativamente cânceres queratinocíticos no tronco.

Rosenberg *et al.* (2006) observaram que mulheres pós-menopausadas com história de câncer de pele não-melanoma apresentaram 2,4 vezes maior risco de desenvolver um melanoma cutâneo, em 6,5 anos.

Houve um aumento do número de neoplasia única e redução do número de neoplasias múltiplas no período de 2001 a 2003 ( $p=0,015$ ). Existem várias razões que podem justificar esse resultado, a maior detecção de casos no surgimento da primeira lesão cutânea, o melhor acesso das pessoas ao sistema de saúde e a maior disseminação de informações acerca de prevenção de cânceres ou uma combinação das três.

Neste estudo, os níveis de Clark IV e V tiveram significativa associação com maior número de óbito e conseqüente menor sobrevida ( $p=0,000$ ). Não houve diferença da proporção de melanomas com Clark IV e V em relação ao tempo (período do estudo). Por outro lado, a proporção dos níveis de Clark I e II aumentou não significativamente de 23 para 33%, de 2001 a 2003.

Existe uma tendência mundial no aumento dos níveis de Clark I e II relacionados a uma melhor sobrevida e redução dos níveis IV e V associados a pior prognóstico (DOWNING *et al.*, 2006). Entretanto, neste estudo, não houve significativo aumento dos níveis I e II, e os níveis IV e V permaneceram estáveis, o

que pode significar que se continuam detectando melanomas em estágios avançados em Goiânia. Relato semelhante foi descrito no México e no Malta (BRACKEEN *et al.*, 2005; AQUILINA *et al.*, 2006).

A proporção de melanomas menores que 0,76 aumentou 1,3 vezes de 35%, no período de 1998-2000, para 44% de 2001-2003. A mediana da espessura diminuiu de 1,95, de 1998 a 2000, para 1,40, de 2001 a 2003. A proporção de melanomas mais espessos (>1,69) reduziu de 48,3 para 44,2%, no período de 2001 a 2003. Esses dados não apresentaram uma significância estatística. Diferentemente do que foi observado, neste estudo, um aumento significativo da incidência de melanomas finos é descrito em várias partes do mundo (CROCETTI *et al.*, 2003; GARBE *et al.*, 1992; GRANGE *et al.*, 2005). O que pode se relacionar sobretudo ao diagnóstico precoce e conseqüente diminuição do intervalo pré-diagnose. O aumento da incidência de melanomas cada vez mais finos acarretará, talvez, no futuro uma necessidade de outros métodos genéticos ou moleculares mais acessíveis para predizer prognóstico (GIMMOTY *et al.*, 2007; VISÃ°S *et al.*, 2007).

Por outro lado, Brackeen *et al.* (2005) observaram que no Texas Central não houve redução na espessura de Breslow no período estudado, ao contrário, passou de uma espessura média 0,99 mm, de 1981 a 1990, para 1,11 mm, de 1990 a 2000 ( $p=0,30$ ). Os autores relataram ainda que a incidência do MC está aumentando e que, apesar das campanhas de educação pública, não são detectados tumores em estágios precoces.

No presente estudo, não havia registro sobre a presença ou ausência de ulceração e taxa de mitose. Esses dados são importantes fatores prognósticos, mas estavam disponíveis em menos de 20% dos casos, e a ausência ou presença de ulceração foram, ainda, menos descritos nos dados clínicos ou anatomopatológicos.

Masback *et al.* (1997) publicaram um artigo que mostra os fatores prognósticos e a correlação histopatológicas, incluindo 468 casos de melanoma cutâneo em um estudo de base populacional na Suécia, no período de 1965 a 1985. Nesse estudo foi observado um aumento da incidência e uma inesperada diminuição da mortalidade no mesmo período, dado que não conseguiu ser explicado porque não houve alteração significativa nas variáveis clínico-patológicas relacionadas a prognóstico no período estudado. Um estudo posterior do mesmo autor foi verificado um aumento da incidência de melanomas cutâneos associados a células névicas

benignas que se supõe estar relacionado a uma mudança na biologia do tumor (MASBACK *et al.*, 2001).

No início da análise dos dados desta pesquisa, foi observado que as extremidades inferiores estavam associadas a um maior número de óbito e à menor sobrevida, comparada a outras localizações. Muitos estudos têm relatado uma correlação entre localização anatômica e prognóstico, mostrando que as lesões nas extremidades apresentam um melhor prognóstico do que cabeça e pescoço e tronco (BALZI *et al.*, 1998; GILLGREN *et al.*, 2005; SCOGGINS *et al.*, 2006). Em um grupo de 5.093 pacientes com melanoma primário invasivo, o dorso, o tórax anterior, o pescoço e o couro cabeludo foram relacionados a maior risco de óbito e menor sobrevida (GARBE *et al.*, 1995). Baseado nessas informações, foram revistos os dados do presente estudo e se observou que o maior número de óbito estava mais relacionado aos pés do que os membros inferiores. Por isso, nos resultados, as extremidades foram subdivididas em membros superiores e mãos e membros inferiores e pés. Os pés apresentaram maior número de tipo histológico relacionado à pior sobrevida, 30% de MLA 22% de MN.

Kuchelmeister *et al.* (2000), em um estudo de 112 pacientes caucasianos com melanoma cutâneo de localização acral, observaram que a sobrevida do MLA foi pior do que o MLM e MES, e semelhante ao MN, os autores atribuíram o prognóstico desfavorável do MLA e do MN a uma maior espessura que eles apresentam em comparação aos outros dois tipos. A maior espessura, nesses tipos morfológicos, pode decorrer do diagnóstico tardio. A observação desse comportamento foi mostrada, também, em outros grupos étnicos (CHANG *et al.*, 2004).

A localização anatômica do tumor nos pés foi associada a um pior prognóstico em Goiânia. O MN, seguido pelo MLA, apresentou proporcionalmente maior espessura de Breslow comparado aos outros tipos histológicos neste estudo. Aproximadamente 54% do MN apresentaram espessura de Breslow acima de 3,60 ( $p=0,000$ ) (figura 22). Os portadores de lesão nos pés apresentaram (73,6%) espessura igual ou superior a 1,70, cujos dados podem estar relacionados, sobretudo, a diagnóstico tardio. É necessário enfatizar, em campanhas e nos exames físicos de rotina, a busca por lesões nessa localização.

No presente trabalho, foi verificado que o sexo masculino apresentou uma menor sobrevida em relação ao sexo feminino. Entretanto, a maior sobrevida entre as mulheres não foi significativa ( $p=0,15$ ). Um estudo com uma amostra

randomizada, realizado no Canadá com 1.573 portadores de melanoma mostrou uma significativa menor curva de sobrevida para o sexo masculino (ULMER *et al.*, 2003).

Melanomas maiores que 3,6 milímetros de espessura foram responsáveis por mais da metade dos óbitos por melanoma. Os indivíduos que apresentaram maiores espessuras de Breslow mostraram as piores curvas de sobrevida em comparação com os menos espessos ( $p=0,000$ ). A espessura de Breslow é o mais importante fator prognóstico independente em melanoma localizado. O aumento da espessura do tumor está relacionado a pior prognóstico (BYERS *et al.*, 1998).

Existe uma concordância na maioria dos estudos sobre melanoma de que a espessura de Breslow constitui um fator prognóstico independente que determina a sobrevida. A relação da sobrevida, com os demais fatores varia de acordo com o grupo estudado (NAGORE *et al.*, 2006).

Barnhill *et al.* (1997) analisaram 14 parâmetros histológicos e 3 clínicos em um estudo de base populacional com 548 pacientes, no qual a espessura de Breslow representou o mais importante fator prognóstico dos pacientes com melanoma cutâneo localizado.

A sobrevida global e específica de melanoma em Goiânia, no período de 1998 a 2003, foi mostrada neste estudo. A localização da lesão, extensão, tipo histológico, espessura de Breslow e nível de Clark parecem influenciar diretamente a sobrevida ( $p < 0,005$ ).

As principais características dos pacientes e do tumor relacionados a pior prognóstico foram: melanomas do tipo histológico nodular, tumores com maior espessura e os localizados nos pés. Esses fatores que mostraram com maior poder de significância estatística ( $p < 0,005$ ), foram observados também por outros autores (MASBACK *et al.*, 2001). O aumento do nível de Clark apresentou relação direta com o risco de óbito e com menor sobrevida, como comentado anteriormente, entretanto, quando ajustado com o tempo, não apresentou significância ( $p=0,90$ ), diferentemente do que se verifica na maioria dos estudos (LOTZE *et al.*, 1993). Por outro lado, Thorn *et al.* (1994) mostraram um estudo de base populacional na Suécia com uma amostra randomizada de 498 pacientes, que na análise multivariada a metástase regional e a espessura do tumor permaneceram como fator prognóstico independente. Entretanto, nesse mesmo estudo, não foi observada significativa associação entre o tipo histológico ou o nível de invasão de Clark.

## **CONCLUSÕES**

## 6 CONCLUSÕES

As pesquisas baseadas em Registros de Base Populacional têm contribuído para ampliar conhecimentos sobre as patologias estudadas e, sobretudo, mostrar as tendências evolutivas e auxiliar a determinação de provisões.

A realização de trabalhos nessa área permite ainda definir o perfil epidemiológico dos portadores de melanoma por localização geográfica, com base em que se podem delinear objetivos na tentativa de combater os principais problemas levantados e estabelecer paralelos com outras populações.

Neste trabalho várias observações foram realizadas relativos ao perfil epidemiológico do melanoma em Goiânia de 1998 a 2003, que serão resumidas a seguir.

1. A incidência média de melanoma cutâneo em Goiânia, entre 1998 a 2003 foi de 2,82 indivíduos por 100 mil habitantes, e a mortalidade média foi de 0,37 por 100 mil. Dentre os 185 indivíduos estudados, 103 eram do sexo feminino e 82, do masculino, em uma proporção de 1,26 mulheres para 1 homem, e 24 foram a óbito por melanoma. A idade variou de 4 a 97 anos com uma média de 53 anos, e uma mediana de 51.

2. Mulheres com idade  $\leq 60$  anos apresentaram 50% dos tumores localizados no tronco e extremidades inferiores, enquanto as  $> 60$  apresentaram 11%.

As lesões localizadas no tronco foram 4 vezes mais freqüentes em pacientes com idade  $\leq 60$  anos.

Os melanomas localizados na cabeça e pescoço ocorreram mais em homens e mulheres acima de 60 anos.

3. Os homens morreram mais por melanoma do que as mulheres em Goiânia de 1998 a 2003, 15 e 9 respectivamente.

O melanoma nodular foi associado a um maior número de óbito do que os outros tipos histológicos, e a forma metastática foi a responsável por maior número de mortes por melanoma.

A idade mediana de óbitos foi 57 anos e a faixa etária de maior freqüência foi a  $\leq 60$  anos.

A localização anatômica dos pés foi associada a pior prognóstico em Goiânia. A localização anatômica das extremidades inferiores foi relacionada a maior número de óbitos no sexo feminino, e a do tronco, ao masculino.

Os tumores mais espessos ocorreram mais em homens na faixa etária  $\leq 60$  anos. Nessa faixa etária, as mulheres apresentaram melanomas mais finos do que na faixa acima de 60 anos.

Os homens apresentaram melanomas mais espessos do que as mulheres.

Melanomas maiores que 3,6 milímetros de espessura foram responsáveis por mais da metade dos óbitos por melanoma.

Os níveis de Clark IV e V tiveram significativa associação com maior número de óbito e conseqüente menor sobrevida.

4. As principais características dos pacientes e do tumor relacionados a pior prognóstico foram: melanomas do tipo histopatológico nodular, tumores com maior espessura e os localizados nos pés.

O melanoma apresenta na sua grande maioria, um comportamento previsível: tumores recentes evoluírem com bom prognóstico, e avançados, com prognóstico ruim.

Alguns casos, porém, fogem às leis da previsibilidade, levando tumores finos a evoluírem com metástase, e tumores espessos a apresentarem uma boa sobrevida em 5 anos. Portanto, o melanoma apresenta características peculiares que despertam a atenção de pesquisadores em várias partes do mundo.

O presente estudo enfatiza a necessidade de novos estudos com o intuito de esclarecer melhor o comportamento do melanoma. Por outro lado, é necessária a realização de campanhas de esclarecimento e exames físicos de rotina, para a identificação de lesões nas extremidades, sobretudo nos pés.

É importante, ainda, incentivar, sobretudo os homens a participar de exames de prevenção de câncer de pele e talvez ao estimular campanhas em locais de trabalho possa aumentar essa participação masculina na prevenção.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AQUILINA S.; *et al.* A profile of invasive cutaneous malignant melanoma in Malta: 1993-2002. *J Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, v. 20 n. 8, p. 958-963, sep. 2006.

AZEVEDO G.; SILVA M. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. *Rev. Saúde Públ.*, São Paulo, v.26, n. 4, p. 290-294, 1992.

BALCH C.M.; *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.*, n. 19, p. 3635-3648, 2001.

\_\_\_\_\_.; *et al.* A new American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer*, New York, n.88, p.1484-1491, 2000.

\_\_\_\_\_.; HOUGHTON A.N., SOBER A.J. *Cutaneous melanoma*. 3. ed. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1998. [Prognostic Clinical and pathologic features]. 38 p.

BALZI D.; *et al.* Skin melanoma in Italy: a population- based study on survival and prognostic factors. *Eu.r J. Cancer*, v. 34 n. 5, p. 699-704,1998.

BARNHILL R.L.; *et al.* Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer*, New York, v. 78, n.3, p. 427-32, 1996.

\_\_\_\_\_.; KATZEN J.; SPATZ A. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J. Cutan. Patol.*, n. 32, p. 268-273, 2005.

BERWICK M., WIGGINS C. The current epidemiology of cutaneous malignant melanoma. *Front. Bioci.*, n. 11, p. 1244-1254, 2006.

BINDER M.; *et al.* Elective regional lymph node dissection in malignant melanoma. *Eur J Cancer*, n. 26, p. 871-878, 1990.

BÜTTNER P.; *et al.* Primary cutaneous melanoma. *Cancer*, New York, v. 75, n. 10, p. 2499-2505, 1995.

BODERNHAM D.C. A study of 650 observed malignant melanomas in the Southwest region. *Ann. R. Coll. Surg. Eng.*, v. 43, n. 4, p. 218-239, 1968.

BÖNI R.; *et al.* Cmyc is not useful as prognostic immunohistochemical marker in cutaneous melanoma. *Dermatology*, n. 196, p. 288-291, 1998.

BRACKEEN A.R.; WEBER R.A.; VERHEYDEN C.N. The effects of public education on the incidence and presentation of cutaneous melanoma in Central Texas. *Tex. Med.*, v. 101, n. 4, p. 62-65, 2005.

BRESLOW A. Thickness, cross-sectional area of invasion on the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann. Surg.*, n. 920, p. 902-908, 1970.

BROCHEZ I.; NAEYAERT J.M. Serological markers for melanoma. *Br. J. Dermatol.*, v. 143, p. 256-268, 2000.

BUZAID A.C.; *et al.* Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal a new staging system. *J. Clin. Oncol.*, n. 15, p.1039, 1997.

BUTTER A.; *et al.* Melanoma in children and use sentinel lymph node biopsy. *J. Pediatr. Surg.*, v. 409, n. 5, p. 797-800, 2005.

BYERS H.R.; BHAWAN J. Pathologic parameters in the diagnosis and prognosis of primary cutaneous melanoma. *Hematol. Oncol. Cl. North. America*, v. 12, n. 4, p. 717-735, 1998.

CHANG A.E.; KARNEL L.H.; MENCK H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer*, New York, v. 83, n. 8, p. 1664-1668, 1998.

CHANG J.W.; *et al.* Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res.*, v. 14, n. 6, p. 537-541, 2004.

CHO E.; ROSNER B.A.; COLDITZ G.A. Risks factors for melanoma by body site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, v. 14, n. 5, p. 1241-1244, 2005.

CLARK J.R.; *et al.* The histogenesis and biological behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Research*, n. 29, p. 705-726, 1969.

CLARK W. H.; *et al.* Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J. Natl. Cancer Inst.*, n. 81, p 1893-1903, 1989.

COEBERGH J.W.W.; JANSSEN-HEIJNEN M.L.G.; POST P.N. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the Southeastern part of the Netherlands in 1993-1996. *J. Clin. Epidemiol.*, v. 52, n. 12, p. 1131-1136, 1999.

COHN-CEDERMARK G.; *et al.* Outcomes of patients with local recurrence of cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, New York, v. 80, n. 8, p. 1418-1425, 1997.

COLEY J.; LATTES R.; ORR W. Desmoplastic melanoma (a rare variant of spindle-cell melanoma). *Cancer*, New York, n. 28, p. 914-936, 1971.

COORY M.; et al. Urban-rural differences in survival from cutaneous melanoma in Queensland. *Aust. N. Z. J. Public Health*, v. 30, n. 1, p. 71-74, 2006.

CORONA R.; et al. Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. *J. Clinic. Oncol.*, n. 14, p. 1218-1223, 1996.

CROCETTI E.; et al. Prognostic variables and prognostic groups for malignant melanoma. The information from Cox and Classification and Regression Trees analysis: an Italy population-based study. *Melanoma Res.*, v. 16, n. 5, p. 429-433, 2006.

CRUSE C.W.; et al. Etiology and prognosis of local recurrence in malignant melanoma of the skin. *Ann. Plast. Surg.*, n. 28, p. 26-32, 1992.

DAVIS N.C.; William Norris, M.D. A pioneer in the study of melanoma. *Med. J. Aust.*, v. 1, n. 2, p. 52-54, 1980.

DE FABO EC. Arctic stratospheric ozone depletion and increased UVB radiation: potential impacts to human health. *Int. J. Circumpolar Health*, v. 64, n. 5, p. 509-522, 2005.

DENKLER K.; JOHNSON A. A lost piece of melanoma history. *Plast. Reconstr. Surg.*, v. 104, n. 7, p. 2149-2153, 1999.

DIEPGEN T.L.; MAHLER V. The epidemiology of skin cancer. *Br. J. Dermatol.*, v. 146; n. 61, p. 1-6, 2002.

DOWNING A.; NEWTON-BISHOP J.A.; FORMAN D. Recent trends in cutaneous malignant melanoma in the Yorkshire region of England; incidence, mortality and survival in relation to stage of disease, 1993 – 2003. *Br. J. Cancer*, v. 95, n. 1, p. 91-95, 2006.

ELWOOD M.; GALLACHER R.P. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int. J. Cancer*, n. 78, p. 276-280, 1998.

ESSNER R.; et al. Prognostic implications of p53 over expression in cutaneous melanoma from sun-exposed and nonexposed sites. *Cancer*, New York, v. 82, n. 2, p. 309-316, 1998.

EXTERMANN M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur. J. Cancer*, New York, n. 36, p. 453-471, 2000.

EZZEDINE K.; et al. Artificial and natural ultraviolet radiation exposure: beliefs and behaviour of 7200 french adults. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, v. 22, n. 2, p. 186-94, 2008.

FLORELL S.R.; *et al.* Population-based analysis of prognostic factors and survival in familial melanoma. *J. Clin. Oncol.*, v. 23, n. 8, p. 7168-7177, 2005.

FORTES C.; *et al.* Survival and prognostic variable of cutaneous melanoma observed between 1995 and 2000 at Instituto Dermopatico Dell'Immacolata (IDI-IRCCS), Rome, Italy. *Eur. J. Cancer Prev.*, v. 15, n. 2, p. 171-177, 2006.

GANDINI S.; *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur. J. Cancer*, v. 41, n. 1, p. 45-60, 2005.

GARBE C.; *et al.* Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*, New York, n. 75, p. 2484-2491, 1995.

\_\_\_\_\_; ORFANOS C.E. Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. *Pigment. Cell Res.*, p. 285-294, 1992 (suppl 2).

GARCIA GUAL C. Comentarios. *In: Tratados hipocráticos*. Madrid: Gredos, 1983, v. 1.

GILLGREN P.; *et al.* Effect of primary site on prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. A study using a new model to analyze anatomical locations. *Melanoma Res.*, v. 15, 2, p. 125-132, 2005.

GIMMOTY P.A.; *et al.* A population-based validation of the American Joint Committee on cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.*, v. 23, n. 31, 8065-8075, 2005.

\_\_\_\_\_; *et al.* Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J. Clin. Oncol.*, v. 25, n. 9, p. 1129-1134, 2007.

GOLGER A.; *et al.* Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: a population-based study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, v. 133, n. 5, p. 442-447, 2007.

GOODE E.L.; ULRICH C.M.; POTTER J.D. Polymorphisms in DNA repair genes and association with cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, n. 11, p. 1513-1530, 2002.

GRANGE F. Epidemiology of cutaneous melanoma: descriptive data in France and Europe. *Ann. Dermatol. Venereo.*, v. 132, n. 12, p. 975-982, 2005

HANDLEY W.S. The pathology of melanotic growth in relation to operative treatment. *Lancet.*, n. 1, p. 927-932, 1907.

HAZAN C.; *et al.* Evaluation of the proliferation marker MIB-1 in the prognosis of cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, New York, v. 95, n. 3, p. 634-640, 2002.

HIEKEN T.J.; *et al.* Molecular prognostic markers in intermediate-thickness cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, New York, v. 85, n.2, p. 375-382, 1999.

HOERSCH B.; LEITER U.; GARBE C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *Br. J. Dermatol.*, v. 155, n. 4, p. 771-777, 2006.

HOMSI J.; *et al.* Cutaneous melanoma: Prognostic factors. *Cancer Control*, v. 12, n. 4, p. 223-229, 2005.

HOEY S.H.E.; *et al.* Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. *Br. J. Dermatol.*, n. 156, p. 1301-1307, 2007.

HUSSEIN M.R.; ELSERS D.A.; FEDEL S.A. Clinicopathological features of melanocytic skin lesions in Egypt. *Eur. J. Cancer Prev.*, v. 15, n. 1, p. 64-68, 2006.

HU S.; *et al.* Comparison of stage at diagnosis of melanoma among Hispanic, black, and white patients in Miami-Dade County, Florida. *Arch. Dermatol.*, v. 142, n. 6, p. 704-708, 2006.

HUTCHINSON J. Melanotic disease of the great toe following a whitening of the nail. *Trans. Pathol. Soc. London*, n.8, p. 404-405, 1857.

*Indicadores de morbidade e fatores de risco. Taxa de incidência de neoplasias malignas 2006.* Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/idb>> Acesso em: 25 jun. 2007.

JAHN V.; *et al.* Melanoma of the nose: prognostic factors, three-dimensional histology, and surgical strategies. *Laryngoscopy*, v. 116, n. 7, p. 1204-1211, 2006.

JOHNSON T.M.; *et al.* Current therapy for cutaneous melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 32, n. 5, p. 689-707, 1995.

JONES W.O.; *et al.* Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world. *World J. Surg.*, n. 23, p. 732-735, 1999.

KARAGAS M.R.; *et al.* Pregnancy history and incidence of melanoma in women: a pooled analysis. *Cancer Cause Control*, v. 17, n. 1, p. 11-19, 2006.

KELLY J.W.; SAGEBIEL R.W.; CALDERON W. The frequency of local recurrence and micro satellites a guide to re-excision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann. Surg.*, n. 200, p. 759-764, 1984.

KOCH S.E.; LANGE J.R. Amelanotic melanoma: The great masquerader. *J. Am. Acad. Dermatol.*, n. 42, p. 731-734, 2000.

KOH H.K. GELLER A.C. Public health interventions for melanoma. *Hematol. Oncol. Cl. North. America*, v. 12, n. 4, p. 903-928, 1998.

KOH H.K.; *et al.* Cigarette smoking and malignant melanoma – prognostic implications. *Cancer*, New York, n. 53, p. 2570-2573, 1984.

LANGLEY R.G.B.; SOBER A.J. Clinical recognition of melanoma and its precursors. *Hematol. Oncol. Clin. Nort. Am.*, v. 12, n. 4, p. 699-715, 1998.

KUCHELMEISTER C.; SCHAUMBURG-LEVER G.; GARBE C. Acral cutaneous melanoma in Caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br. J. Dermatol.*, n. 143, p. 275-280, 2000.

LASITHIOTAKIS K.; *et al.* The incidence of melanoma on Crete, Greece. *Int. J. Dermatol.*, v. 45, n. 4, p. 397-401, 2006.

LA VECCHIA C.; *et al.* Recent trends in world-wide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int. J. Cancer*, n. 81, p. 1887-1891, 1999.

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

LEON P.; *et al* The prognostic implicatio<sup>s</sup> of microscopic satellites in patients with clinical stage I. *Arch. Surg.*, n. 26, p. 1461-1467, 1991

LINDHOLM C.; *et al.* Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden 1990-1999. *Cancer*, New York, v.101, n. 9, p. 2067-2078, 2004.

LIU W.; *et al.* Rate of growth in melanoma: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch. Dermatol.*,v.142, n. 12, p.1551-1558, 2006.

LONGSTRTH J.; *et al.* Health riks. *J. Photochem. Photobiol. B.*, v. 46, n.1-3, p. 20-39, 1998.

LOTZE M.T.; *et al.* Cutaneous melanoma. In:DE VITA VT, HELLMAN S, ROSEMBERG SA, (eds.) *Principle and Practice of Oncology*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Company 1993, p. 2012-2069.

MANSSON-BRAHME E.; *et al.* Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, New York , v. 73, n. 9, p. 2324-2332, 1994.

MARCO M.F.D. *et al.* Comorbidity and colorectal cancer according to sub site and stage: a Population-Based Study. *Eur. J. Cancer*, n. 36, p. 95-99, 2000.

MASBACK A.; *et al.* Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res.*, n. 11, p. 435-445, 2001.

\_\_\_\_\_; *et al.* Cutaneous malignant melanoma in Southern Sweden 1965, 1975, and 1985. Prognostic factors and histologic correlations. *Cancer*, New York, v. 79, n. 2, p. 275-283, 1997.

MASSI D.; FANCHI A.; SANTUCCI M. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Pathologica*, v. 94, n. 6, p. 282-289, 2002.

MCGOVERN V.J.; *et al.* The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer*, New York, n. 32, p. 1446-1457, 1973.

MCKINNON J.G.; STARRITT E.C.; SCOLYER R.A. Histopathologic excision margin affects local recurrence rate: analysis of 2681 patients with melanomas  $\leq 2$  mm thick. *Ann. Surg.*, v. 241, n. 2, p. 326-333, 2006.

MENZIES S.W. Cutaneous melanoma: making a clinical diagnosis, present and future. *Dermatol. Ther.*, v. 19, n. 1, p. 32-39, 2006.

MERIMSKY O.; INBAR M. Cigarette smoking and skin cancer. *Cl. Dermatol.*, n. 16, p. 585-588, 1998.

MOEHRLE M. Outdoor sports and skin cancer. *Cl. Dermatol.*, v. 26, n. 1, p.12-15, 2008.

MÖLLER T.; *et al.* Cancer prevalence in Northern Europe: the Europrevall study. *Ann. Oncol.*, n. 14, p. 946-957, 2003.

MORTON D.L.; *et al.* Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer*, New York, v. 71, n. 11, p. 3737-3743, 1993.

MOURA L.; *et al.* Avaliação do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia. *Epid. Serv. Saúde*, v. 15, n. 4, p. 07-17, 2006.

NAGORE E.; *et al.* Clinicalpathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanoma in Valencia, Spain: factors related to tumor thickness. *Acta. Derm. Venereol.*, v. 86, 1, p. 50-56, 2006

NALDI L.; *et al.* Cutaneous malignant melanoma in women. Phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case control study from Italy. *Ann. Epidemiol.*, p. 545-550, 2005.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistic Branch. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Disponível em: <<http://www.seer.cancer.gov>>. Acesso em: fev. 2007.

NEALE RE, FORMAN D, MURPHY MF. Site-specific occurrence of nonmelanoma skin cancers in patients with cutaneous melanoma. *Br. J. Cancer*, New York, v. 93, n. 5, p. 597-601, 2005.

NELSON M.A.; *et al.* Clinical implications of cytogenetic abnormalities in melanoma. *Surg. Clin. N. Am.*, v. 76, n. 6, p. 1257-1271, 1996.

OLIVEIRA FILHO R.S.; *et al.* Melanoma localizado e linfonodo sentinela. São Paulo: *Lemar*, 2003. p. 182.

O'MEARA A.T.; *et al.* Malignant melanoma in pregnancy. *Cancer*, New York, v. 103, n. 6, p. 1217-1226, 2005.

OSTMEIER H.; *et al.* Can immunohistochemical markers and mitotic rate improve prognostic precision in patients with primary melanoma? *Cancer*, New York, n. 85, p. 2391-2399, 1999.

PARCK G.T.; SCHARGEL I.M.; MOFIT M. The principle of excision in continuity for primary and metastatic melanoma of the skin. *Surgery*, n. 17, p. 849, 1945.

PARKER S.L.; *et al.* Cancer statistics 1997. *Cancer J. Clin.*, n. 47, p. 5-27, 1997.

PEARCE J.; BARNETT R.; KINGHAM S. Slip! Slap! Slop! Cutaneous malignant melanoma incidence and social status in New Zealand, 1995-2000. *Health Place*, v. 12, n. 3, p. 239-252, 2006.

PHAN A.; *et al.* Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. *Br. J. Dermatol.*, n. 26, p. 61-69, 2007.

\_\_\_\_\_; *et al.* Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br. J. Dermatol.*, v. 155, n. 3, p. 561-569, 2006.

PICCIRILLO J. Impact of comorbidity and symptoms on the prognosis of patients with oral carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, n. 126, p.1086-1087, 2000.

PRIARIO JC. Historia del melanoma maligno en Uruguay. *Rev. Med. Urug.*, v. 21, n. 4, p. 255-268, 2005.

QUINN M.J.; *et al.* Desmoplastic neurotropic melanoma. *Cancer*, New York, n. 83, p. 1128-1135, 1998.

RAGER E.L.; *et al.* Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *Am. Family Ph.*, v. 72, n. 2, p. 269-276, 2005.

REED J.G.; LEONARD D.D. Neurotropic Melanoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, n. 3, p. 301-309, 1979.

RIBEIRO K.C.B.; KOWALSKI L.P.; LATORRE M.R.D.O. Impact of comorbidity. Symptoms and patients characteristics on the prognosis of oral carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, n. 126, p. 1079-1085, 2000.

RIGEL D.S. Malignant melanoma: perspective on incidence and its effects on awareness, diagnosis and treatment. *Cancer J. Clin.*, n. 46, p. 195-198, 1996.

\_\_\_\_\_. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol. Clin.*, n. 20, p. 601-606, 2002.

\_\_\_\_\_; *et al.* Cigarette smoking and malignant melanoma – prognostic implications. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, n. 7, p. 889-891, 1981.

ROSENBERG C.A.; *et al.* Cutaneous melanoma in postmenopausal women after nonmelanoma skin carcinoma: the women's Health Initiative Observation study. *Cancer*, New York, n. 106, p. 654-663, 2006.

SALMAN S.M.; ROGERS G.S. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *J. Surg. Oncol.*, n.16, p. 413-420, 1990.

SCHUCHTER L.; *et al.* A Prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The Pigmented Lesion Group. *Ann. Intern. Med.*, n. 125, p. 369-375, 1996.

Schwartzman S; Cossio MB. Geração Futuro. *Cadernos Adenauer* , v. 2, n. vii, p. 51-65, 2007.

SCOGGINS C.R.; *et al.* Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann. Surg.*, v. 243, n. 5, p. 693-698, 2006.

SLOMINSKI A.; *et al.* Cutaneous melanoma: Pathology, relevant prognostic indications and progression. *Br. Med. Bull.*, n. 51, p. 548-566, 1995.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 81, n. 6, p. 533-539, 2006.

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.*, Rio de Janeiro, v. 81, n. 5, p. 449-455, set/out, 2006.

STADELMANN W.K.; REINTGEN D.S. Prognosis in malignant melanoma. *Hematol. Oncol. Cl. North. America*, v. 12, n. 4, p.767-796, 1998.

STANG A.; *et al.* Time trends of incidence, mortality, and relative survival of invasive skin melanoma in Lithuania. *Euro. J. Cancer*, n. 42, p. 660-667, 2006.

TAS F.; *et al.* Malignant melanoma in Turkey: A single institution's experience on 475 cases. *J. Clin. Oncol.*, v. 36, n. 12, p. 794-799, 2006.

THORN M.; *et al.* Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a population based study in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 86, n. 10, p. 761-769, 1994.

TING W.; *et al.* Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int. J. Dermatol.*, v. 46, n.12, p. 1253-1257, 2007.

TITUS-ERNSTOFF L.; *et al.* Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch. Dermatol.*, v.142, n. 4, p. 433-438, 2006.

ULMER M.F.; TONITA F.M.; HULL P.R. Trends in invasive cutaneous melanoma Saskatchewan 1970-1999. *J. Cut. Med. Surg.*, v 7, n. 6, p. 433-442, 2003.

URTEAGA O.; PARCK G.T. On the antiquity of melanoma. *Cancer*, New York, v.19, n. 5, p. 607-610, 1966.

VISÃ°S C.; *et al.* Prognostic role of circulating melanoma cells detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for tyrosinase RNA in patients with melanoma. *Melanoma Res.*, v. 17, n. 2, p. 83-89, 2007.

WANG S.Q.; *et al.* Detections of melanoma in patients followed up with total cutaneous, and dermoscopy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 50, n. 1, p. 15-20, 2004.

WEISS J., *et al.* Mutation and expression of p53 in malignant melanoma. *Cancer Research*, n.139, p. 137-182, 1995.

WEISS J.; HEINE M.; KÖRNER B. Expression of p53 protein in malignant melanoma: Clinical pathological and prognostic implication. *Br. J. Dermatol.*, n. 133, p. 23-31, 1995.

# APÊNDICES

## APÊNDICE 1 – QUESTIONÁRIO MELANOMA

### 1 Identificação

Reg.: \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_

Nascimento \_\_/\_\_/\_\_

Óbito \_\_/\_\_/\_\_

Causa mortis \_\_\_\_\_

Ocupação: \_\_\_\_\_ Hospital de origem \_\_\_\_\_

CID 10 \_\_\_\_\_

### 2 Dados clínicos

Nevus associado

Ausente  Congênito  Adquirido

Tempo de doença \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_ meses)

Data do diagnóstico \_\_/\_\_/\_\_

Localização da lesão primária \_\_\_\_\_

Cabeça e pescoço  Tronco

Extremidades Superiores  Extremidades Inferiores

Metástase

Ausente  Linfonodo  Visceral  Outra especificar

Neoplasias primárias coexistentes: nº \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

Estadiamento – TNM

Estadio I

Menor que 0,75mm ou nível II – T1 N0M0

De 0,75 a 1,5 mm ou nível III – T2 N0M0

Estadio II

Maior que 1,5 até 4mm ou nível IV–T4N0M0

Estadio III

Maior que 4mm ou nível V-T4N0M0

Qualquer T, N1 ou N2, M0

Estadio VI

Qualquer T, qualquer N e metástase a distância

Extensão

Localizada  Metástase para gânglios regionais  Metástase à distância

Melanoma *in situ*

### 3 Dados histopatológicos

#### A) Exame macroscópico

Dimensão da peça \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Dimensão da lesão \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Distância da margem cirúrgica + próxima \_\_\_ cm

#### B) Exame microscópico

Melanoma maligno

##### 1. Tipo histológico

Melanoma extensivo superficial

Lentigo maligno melanoma

Melanoma lentiginoso acral e das mucosas

Melanoma não-classificável

Melanoma nodular

Formas incomuns de melanoma maligno

##### 2 Fase de crescimento

Radial  Vertical  Não avaliável

##### 3 Micro-estadiamento

Clark:  I  II  III  IV

4 Espessura (Breslow) \_\_\_\_\_ mm

##### 5 Índice mitótico

Nº de mitoses \_\_\_\_\_ /10CGA (1 mm<sup>2</sup>)

##### 6 Regressão histopatológica

Ausente  Presente

##### 7 Ulceração

Ausente  Presente

##### 8 Infiltrado linfocitário

Ausente  Leve  Moderado  Grave

##### 9 Satélites microscópicas

Ausente  Presente  Não- avaliável

##### 10 Margens cirúrgicas

Livre  Comprometidas  Não definidas

##### 11 Lesões associadas

Nevo melanocítico comum

Nevo melanocítico displásico

Outra \_\_\_\_\_

##### 12 Melanoma metastático

Epidermotrópico  Satélite ou em trânsito

## APÊDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO FOTOGRÁFICO

Paciente \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

### TERMO DE CONSENTIMENTO PARA FOTOGRAFIA

Eu autorizo meu médico, Dr. (Dra.) \_\_\_\_\_ ou qualquer de seus assistentes, fotografar-me em qualquer fase do meu acompanhamento médico. E se meu médico acreditar que minhas fotografias trarão benefícios ao ensino ou educação, cada fotografia e informações relacionadas podem ser publicadas e republicadas em revistas e livros médicos ou usadas para outros propósitos de interesse da educação médica. As minhas características poderão ser identificadas, mas o meu nome não será citado em nenhuma publicação.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Testemunha 1

\_\_\_\_\_  
Testemunha 2