

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ – UECE

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE
PÚBLICA – CMASP**

**MELANOMA CUTÂNEO: ANÁLISE DE SOBREVIDA E EPIDEMIOLOGIA
DESCRITIVA DE 369 PACIENTES TRATADOS EM INSTITUIÇÃO
ESPECIALIZADA EM ONCOLOGIA NO ESTADO DO CEARÁ**

JOSUALDO JUSTINO ALVES JUNIOR

Fortaleza

2012

JOSUALDO JUSTINO ALVES JUNIOR

**MELANOMA CUTÂNEO: ANÁLISE DE SOBREVIDA E EPIDEMIOLOGIA
DESCRITIVA DE 369 PACIENTES TRATADOS EM INSTITUIÇÃO
ESPECIALIZADA EM ONCOLOGIA NO ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública – PMASP da Universidade Estadual do Ceará - UECE, como requisito parcial para a conclusão do programa de pós-graduação e obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcos Venício Alves Lima

Fortaleza

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Escola Cearense de Oncologia

Alves Junior, Josualdo Justino.

A474m Melanoma Cutâneo: análise de sobrevida e epidemiologia descritiva de 369 pacientes tratados em instituição especializada em oncologia no Estado do Ceará. / Josualdo Justino Alves Junior. Fortaleza, 2012.

97 f.: Il.

Orientadora: Dr. José Wellington de Oliveira Lima.

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcos Venício Alves Lima.

Dissertação – Programa de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública – PMASP da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

1 Epidemiologia. 2 Melanoma. 3 Prognóstico. 4 Análise de Sobrevida. I Título.

CDD 614.4



U.E.C.E

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

Programa de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública - PMASP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Título da dissertação: "Melanoma cutâneo: análise clínico-epidemiológica descritiva de 369 pacientes tratados em instituição especializada em oncologia no estado do Ceará"

Nome do Mestrando: Josualdo Justino Alves de Lima

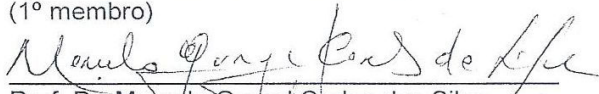
Nome do Orientador: Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

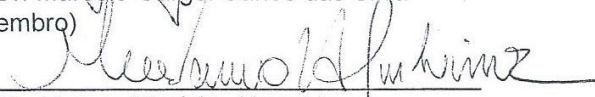
DSSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE PÚBLICA/CCS/UECE, COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE PÚBLICA, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM "SITUAÇÃO DE SAÚDE DA POPULAÇÃO".

BANCA EXAMINADORA:


Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima
(Orientador)


Prof. Dr. Herivaldo Ferreira da Silva
(1º membro)


Prof. Dr. Marcelo Gurgel Carlos das Silva
(2º membro)


Prof. Dr. Marcos Venício Alves Lima
(Suplente)

Data da defesa: 10/12/2012.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **JOSUALDO** e **LÚCIA**, pelas inúmeras renúncias, companheirismo, exemplo de simplicidade, carinho e por sua maneira de educar, ajudando-me e orientando-me nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que enfrentam o medo e a insegurança diante do diagnóstico de câncer de pele melanoma e que acreditam que os profissionais de saúde estão empenhados na descoberta da cura de tão funesta doença ou, pelo menos, procurando novas tecnologias que amenizem os sofrimentos e tornem a vida mais digna, meu profundo agradecimento e gratidão. É a sua luta contínua, ativa e digna, que nos ensina e estimula a sermos melhores médicos.

Aos meus pais, **JOSUALDO JUSTINO ALVES** e **MARIA LÚCIA FERNANDES ALVES**, pelo amor incondicional e dedicação exaustiva à educação de seus filhos e por tantas vezes terem abdicado de suas vontades para satisfazer as minhas.

À minha amiga e companheira, **ANA AMÉLIA GADELHA MARTINS**, pelo amor, despertado aos poucos em nossa convivência diária, pela atenção e palavras de incentivo constantes, pelos momentos inesquecíveis ao seu lado e pela amizade sincera.

Ao meu orientador Professor Doutor **JOSÉ WELLINGTON DE OLIVEIRA LIMA**, por me aceitar como orientando e pela orientação deste trabalho, sem a qual este não teria sido possível.

Ao meu co-orientador Professor Doutor **MARCOS VENÍCIO ALVES LIMA**, por me aceitar, de novo, como orientando e pela confiança, paciência e atenção despendidas na confecção deste estudo e, principalmente, pelo exemplo de profissional médico e professor. Agradeço-lhe, ainda, pelo apoio e orientação direta, evitando armadilhas, enfrentando desafios e acima de tudo sugerindo trilhas na condução deste e dos outros trabalhos que desenvolvemos. Professor não tem como não lhe chamar de mestre!!!

Ao Professor Doutor, **HERIVALDO FERREIRA DA SILVA**, a quem tive o prazer de chamar de Professor no desenvolver de minha vida acadêmica, desde a graduação, por ter sido grande incentivador desta e de outras pesquisas, e por sua permanente orientação na minha trajetória científica, conduta esperada de mestre que dedica parte importante de sua vida à nobre e bela arte de ensinar.

Ao Doutor, **MÁRCIO RIBEIRO STUDART DA FONSECA**, com quem tive o prazer de iniciar este e outros trabalhos científicos, pelas ajudas e incentivos e por seu estímulo à minha trajetória científica. Obrigado Professor!

Ao Professor Doutor, **FRANCISCO JOSÉ MAIA PINTO**, pela ajuda nas análises estatísticas deste estudo.

Ao Professor Doutor, **MARCELO GURGEL CARLOS DA SILVA**, pelos conselhos e as inúmeras ajudas e incentivos nesta árdua caminhada.

Ao amigo, **BRUNO ALVES TEIXEIRA**, pela ajuda na coleta dos dados deste estudo ainda na árdua época de acadêmicos.

A **LUCIANA SILVA DA COSTA**, pela amizade, presteza e gentileza no atendimento às minhas solicitações, na Escola Cearense de Oncologia. Agradeço-lhe, ainda, pelas inúmeras gargalhadas que demos nas adversidades encontradas. Isso tornou bem menos árduo o meu trabalho. Obrigado!

À **CYNTHIA ROCHA BRASIL**, bibliotecária do Instituto do Câncer do Ceará - ICC e à **JUCILEIDE RODRIGUES DE ANDRADE**, funcionária dedicada da biblioteca do Hospital do Câncer do Ceará, por serem sempre prestativas e eficazes quando necessitamos de sua ajuda.

A todos os **FUNCIONÁRIOS do SERVIÇO DE ARQUIVO MÉDICO - SAME** do Instituto do Câncer do Ceará - ICC, pelo empenho e presteza para atender minhas solicitações de busca aos prontuários.

Ao Professor Doutor, **MANFREDO LUIZ LINS E SILVA**, por ter permitido durante todos estes anos a minha participação nos projetos da **ESCOLA CEARENSE DE ONCOLOGIA**.

Ao **INSTITUTO DO CÂNCER DE CEARÁ – ICC / HOSPITAL DO CÂNCER**, pela oportunidade de desenvolvimento desta e de outras pesquisas em suas dependências, fato este que me fez despertar para a pesquisa científica deste a graduação.

E, finalmente, a **DEUS** por me dar a oportunidade de chegar até aqui, completando assim, mais uma vez, uma etapa das várias que ainda virão na minha vida e sem o qual nada disso seria possível.

“Algo só é impossível até que alguém duvide e resolva provar ao contrário.”

Albert Einstein

RESUMO

INTRODUÇÃO – O melanoma cutâneo constitui cerca de 3% de todos os tumores da pele e está relacionado com significativa taxa de mortalidade relacionada a câncer em adultos jovens. **OBJETIVOS** – Avaliar de forma crítica o perfil clínico-epidemiológico considerando o resultado de oito anos de tratamento do melanoma primário cutâneo em um único hospital de referência em oncologia no nordeste brasileiro. **MÉTODOS** – Estudo retrospectivo de 369 casos de Melanoma (2000 – 2007) avaliando-se: distribuição por sexo, idade, raça, localização, grau de invasão, ulceração, subtipo histológico, espessura tumoral, nível de invasão, acometimento linfonodal, recidiva e sobrevida global. **RESULTADOS** – Predomínio do sexo feminino (55%) com média de idade de 58 anos (homens) e 56 (mulheres). Mais de 50% da amostra era de pacientes brancos. Incidência maior no tronco e membros inferiores em ambos os sexos. Alto índice de ulceração (58,3%) e acometimento linfonodal (47,4%). Tumores avançados na maioria dos casos (41,2% - Clark IV e V). **CONCLUSÃO** – O perfil do paciente caracterizou-se por ser do sexo feminino, na quinta década de vida, branco, com lesões em membros inferiores, tumores invasivos, ulcerados e com acometimento linfonodal clínico já à admissão; Anatomopatológico de Lentigo Maligno Melanoma, com espessura maior que 2,01mm e nível de invasão III; No grupo dos pacientes participantes do estudo 34,7% evoluíram para óbito; A espessura tumoral, o nível de invasão, a ulceração, o acometimento linfonodal e a recidiva tumoral mostraram-se como importantes fatores prognósticos com impacto direto na sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Epidemiologia, Melanoma, Prognóstico, Análise de Sobrevida

ABSTRACT

INTRODUCTION - Cutaneous melanoma is about 3% of all skin tumors and is associated with significant mortality related to cancer in young adults. **OBJECTIVES** - To evaluate critically the clinical and epidemiological considering the result of eight years of treatment of primary cutaneous melanoma in a single oncology referral hospital in northeastern Brazil.

METHODS - A retrospective study of 369 cases of melanoma (2000 - 2007) evaluating: distribution by sex, age, race, location, degree of invasion, ulceration, histological subtype, tumor thickness, level of invasion, lymph node involvement, recurrence and survival global.

RESULTS - a predominance of females (55%) with a mean age of 58 years (men) and 56 (women). Over 50% of patients the sample was white. Higher incidence in the trunk and lower limbs in both sexes. High rate of ulceration (58.3%) and lymph node involvement (47.4%). Advanced tumors in most cases (41.2% - Clark IV and V). **CONCLUSION** - The patient profile was characterized by being female, in the fifth decade of life, white, with lower limb injuries, invasive tumors, with lymph node involvement and ulcerated ever clinical admission; Anatomopathological Lentigo Malignant Melanoma with thickness greater than 2.01 mm and level III invasion; in the group of patients participating in the study 34.7% died; tumor thickness, level of invasion, ulceration, lymph node involvement and tumor recurrence showed up as important factors predictions with direct impact on patient survival.

Key words: Epidemiology; Melanoma, Prognosis, Survival Analysis

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. Aspectos Históricos.....	20
1.2. Etiologia.....	20
1.3. Patologia.....	21
1.4 Estadiamento.....	24
1.4.1. Tumor primário (T).....	25
1.4.2. Linfonodos Regionais (N).....	25
1.4.3. Metástase (M).....	26
1.4.4. Agrupamento por estádios.....	27
1.5. Propedêutica para Estadiamento.....	27
1.6. Tratamento por Estádio Clínico.....	28
1.7. Epidemiologia	30
1.8. Fundamentação Teórica para o Estudo.....	34
1.9. Justificativa para o Estudo.....	34
2. OBJETIVOS.....	36
2.1. Geral.....	36
2.2. Específicos.....	36
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	37
3.1. Tipo de estudo.....	37
3.2. Local e Período.....	37
3.3. Amostra.....	37
3.3.1. Critérios de inclusão.....	37

3.3.2. Critérios de exclusão.....	37
3.4. Variáveis estudadas.....	38
3.4.1. Variáveis Dependentes.....	38
3.4.1.1. Linfonodo clínico.....	38
3.4.1.2. Estado final.....	38
3.4.2. Variáveis Independentes.....	38
3.4.2.1. Sexo.....	38
3.4.2.2. Idade.....	38
3.4.2.3. Raça.....	38
3.4.2.4. Localização da lesão primária.....	39
3.4.2.5. Grau de invasão.....	39
3.4.2.6. Ulceração clínica.....	39
3.4.2.7. Tipo morfológico.....	39
3.4.2.8. Espessura tumoral.....	40
3.4.2.9. Nível de invasão.....	40
3.4.2.10. Tipo de recidiva.....	40
3.5. Instrumento.....	40
3.6. Método de análise dos resultados.....	41
3.7. Ética.....	41
4. RESULTADOS.....	43
4.1. Descrição das variáveis demográficas e clínicas.....	43
4.1.1. Distribuição quanto ao sexo.....	43
4.1.2. Distribuição quanto à idade.....	44
4.1.3. Distribuição quanto à raça.....	45
4.1.4. Distribuição quanto à localização da lesão primária.....	45
4.1.5. Distribuição quanto ao grau de invasão.....	46

4.1.6. Distribuição quanto à presença de ulceração.....	46
4.1.7. Distribuição quanto à presença de linfonodo clínico.....	47
4.2. Descrição quanto as variáveis histológicas.....	47
4.2.1. Distribuição quanto ao subtipo histológico.....	47
4.2.2. Distribuição quanto à espessura tumoral.....	48
4.2.3. Distribuição quanto aos níveis de Clark.....	49
4.3. Relação entre as variáveis.....	50
4.3.1. Sexo vs idade.....	50
4.3.2 Invasão vs ulceração	50
4.3.3 Subtipo histológico vs raça, localização e ulceração	51
4.3.4 Breslow vs localização, ulceração e subtipo histológico	52
4.3.5 Clark vs raça, ulceração, subtipo histológico e breslow	53
4.3.6 Linfonodo vs sexo, ulceração, subtipo histológico, Breslow e Clark.....	54
4.4. Evolução dos pacientes.....	55
4.4.1. Recidiva vs Grupo etário, grau de invasão, ulceração, subtipo histológico, Breslow e Clark.....	56
4.4.2. Recidiva vs linfonodo.....	57
4.5. Sobrevida dos pacientes.....	58
4.5.1. Sobrevida Global.....	58
4.5.2. Sobrevida de acordo com o grupo etário.....	59
4.5.3. Sobrevida de acordo com o Breslow.....	60
4.5.4. Sobrevida de acordo com o nível de Clark.....	61
4.5.5. Sobrevida de acordo com a ulceração.....	62
4.5.6. Sobrevida de acordo com o linfonodo clínico.....	63
4.5.7. Sobrevida de acordo com a recidiva.....	64
4.6. Letalidade.....	65

5. DISCUSSÃO.....	68
6. CONCLUSÕES.....	81
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
APÊNDICE.....	98

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição da incidência dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	43
Figura 2 - Histograma das idades dos pacientes com melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	44
Figura 3 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a localização anatômica.....	45
Figura 4 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o grau de invasão.....	46
Figura 5 - Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a idade e o sexo dos pacientes.....	50
Figura 6 - Estimador de <i>Kaplan-Meier</i> para a curva de sobrevida global dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	58
Figura 7 - Estimador de <i>Kaplan-Meier</i> para a curva de sobrevida de acordo com o grupo etário dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	59
Figura 8 - Estimador de <i>Kaplan-Meier</i> para a curva de sobrevida de acordo com o Breslow dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	60
Figura 9 - Estimador de <i>Kaplan-Meier</i> para a curva de sobrevida de acordo com o nível de Clark dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	61
Figura 10 - Estimador de <i>Kaplan-Meier</i> para a curva de sobrevida de acordo com a ulceração clínica do tumor dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	62
Figura 11 - Estimador de <i>Kaplan-Meier</i> para a curva de sobrevida de acordo com o linfonodo clínico nos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	63
Figura 12 - Estimador de <i>Kaplan-Meier</i> para a curva de sobrevida de acordo com recidiva nos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.....	64

Figura 13 - Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a mortalidade.....**65**

Figura 14 – Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o status final, por sexo.....**66**

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a faixa etária.....	44
Tabela 2 - Distribuição de 369 casos de melanoma cutâneo quanto à raça dos pacientes no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, 2000 – 2007.....	45
Tabela 3 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a ulceração clínica.....	46
Tabela 4 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o linfonodo clínico.....	47
Tabela 5 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo invasivos diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o subtipo histológico.....	47
Tabela 6 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a espessura tumoral.....	48
Tabela 7 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o nível de Clark.....	49
Tabela 8 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao grau de invasão em relação à ulceração.....	50
Tabela 9 - - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao subtipo histológico em relação à raça, localização e ulceração.....	51
Tabela 10 - Distribuição dos casos e melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao índice de Breslow em relação à localização, ulceração e subtipo histológico.....	52
Tabela 11 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao índice de Clark em relação à raça, ulceração, subtipo histológico e Breslow.....	53
Tabela 12 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao linfonodo clínico em relação ao sexo, ulceração, subtipo histológico, Breslow e Clark.....	54

Tabela 13 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a recidiva.....**55**

Tabela 14 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a presença ou não de recidiva.....**55**

Tabela 15 - Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto à recidiva em relação ao grupo etário, grau de invasão, ulceração, subtipo histológico, Breslow e Clark.....**56**

Tabela 16 - Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto à recidiva em relação ao linfonodo clínico.....**57**

Tabela 17 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao status final em relação ao grupo etário, raça, ulceração, Breslow e Clark.....**67**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Margens de ressecção no tratamento do melanoma primário (<u>NCCN GUIDELINES 2012</u>).....	29
--	-----------

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Históricos

A principal e mais agressiva das neoplasias cutâneas é o melanoma (SAMPAIO 2001), sendo um importante problema de saúde pública. Foi descrito pela primeira vez por Hipócrates no século V a.C., tendo sido encontrado em múmias pré-colombianas da mesma época (ARIEL 1981). O termo melanoma foi descrito por Caeswell em 1938 em um relato sobre as características malignas deste tumor (GUTTERMAN 1982). A morbidade e mortalidade vêm aumentando nas populações de ambos os sexos em várias partes do mundo.

1.2 Etiologia

Trata-se de um tumor originado da proliferação desordenada dos melanoblastos (ADAM 1983), células primordiais dos melanócitos produtores de melanina. Estes, originam-se embriologicamente da crista neural e destinam-se à pele, trato uveal, meninges e mucosa da ectoderme (LEIEUNE 1986). A maioria dos melanócitos é encontrada na junção dermoepidérmica da pele e, por isso, grande parte dos melanomas origina-se na pele. Contudo, o melanoma pode surgir nas meninges, nos olhos, nas mucosas dos tratos gastrointestinal e respiratório, e na vagina (MORTON 2003).

A sua etiologia permanece incerta, mas, a radiação ultravioleta é cogitada como importante fator no desenvolvimento do melanoma maligno da pele, acreditando-se, pois, que ela afete diretamente o DNA dos melanócitos (SEIGLER 1986). Os casos hereditários representam 10% - 15% e, como em outras síndromes, múltiplos tumores primários são frequentes (MONZON 1998). O risco para melanoma também está aumentado nos albinos, portadores de Síndrome de *Li-Fraumeni* e de Xeroderma Pigmentoso (LOURO 2000).

Os estudos de "análise de ligação" (*linkage analysis*) para se identificar o gene responsável pelo melanoma têm gerado resultados conflitantes, sugerindo a existência de mais de um gene responsável. O candidato mais popular no momento é o p16^{INK4}, também conhecido como CDKN2, com importante papel inibitório do ciclo celular, atua inativando o complexo ciclina D1/CDK4. Várias mutações já foram identificadas neste gene em pacientes com melanoma hereditário, validando seu papel etiológico (LOURO 2000).

1.3 Patologia

Algumas apresentações histopatológicas são descritas e apresentam características clínicas como distribuição, prognóstico e macroscopia bem definidas. São elas: melanoma *in situ*, maligno superficial, nodular, lentigo maligno, acral lentiginoso, desmoplásico, de células epitelióides, de névus azul, em nevos gigante pigmentado, de células em balão, de células em feixe (*spindle*) e verrucoso (MAIZE 2007).

A maioria dos melanomas tem duas fases de crescimento biológico: radial e vertical. Os tipos específicos de melanoma com fase de crescimento radial incluem o lentigo maligno melanoma, o extensivo superficial e o lentiginoso acral/mucoso.

O lentigo maligno melanoma é pouco frequente, ocorrendo em 5% dos casos, e predomina nas sexta e sétima décadas de vida. Origina-se em área de lentigo solar que se apresenta como mácula acastanhada ou enegrecida, de limites nítidos e irregulares, alcançando vários centímetros de diâmetro, localizada na face (90%), em mãos e membros inferiores (10%).

Após longo período de crescimento radial, ocorre a invasão perpendicular à superfície, caracterizada clinicamente pela presença de nódulo elevado, em meio a diversos tons de pigmentação, como castanho-escuro, negro e azulado. Nessa fase, podem ocorrer ulcerações, sangramento e formação de crostas (MAC KIE 1992).

O melanoma de crescimento superficial é o mais frequente, ocorrendo em 70% dos casos. Acomete indivíduos nas quarta e quinta décadas de vida. No sexo masculino, a localização mais comum é o tronco e, no feminino, os membros inferiores. Inicia-se como lesão plana, de bordas nítidas e irregulares, com várias colorações como castanho, preto, róseo, violeta. Pode apresentar sinais de regressão parcial, com hipopigmentação central e expansão periférica (COTRAN 2005).

O que mais caracteriza o melanoma de crescimento superficial é a variação na tonalidade, sendo o matiz cinza-escuro translúcido altamente sugestivo dessa malignidade (MAC KIE 1992). Apresenta evolução crônica, e, depois de período que varia de meses a anos, podem surgir nódulos elevados, sangramento ou transudação, o que já caracteriza o estágio mais avançado, de crescimento vertical.

O melanoma lentiginoso acral localiza-se em palmas, plantas, extremidades digitais, mucosas e semimucosas. É mais frequente em melanodermos e orientais, (35% a 60%) do

que em leucodermos (10%). Não tem predileção por sexo o acomete indivíduos na sétima década de vida.

Nas extremidades digitais pode-se apresentar como lesão tumoral acastanhada subungueal, melanoníquia estriada, fragmentação longitudinal da lâmina ungueal, além de paroníquia crônica e persistente. Nas mucosas, a forma de apresentação mais comum é mácula pigmentada, que, posteriormente, evolui para nódulo (MAC KIE 1992).

Com o decorrer do tempo, o padrão de crescimento assume um componente vertical, quando, então, o melanoma se aprofunda, invadindo camadas dérmicas mais internas na forma de massa em expansão, porém sem maturação celular (COTRAN 2005).

Desde 1953, quando Allen & Spitz, citados por Smoeckel *et al.*, descreveram uma análise clinicopatológica de critérios para o diagnóstico e prognóstico de melanomas, muitos outros autores têm se preocupado em desenvolver estudos à procura de indicadores de prognóstico. Mehnert & Heard, citados por Balch *et al.*, definiram quatro níveis de invasão, em 1965, aos quais Clark acrescentou o quinto nível em 1969, sendo sua classificação aceita internacionalmente (SCHMOECKEL 1983), (BALCH 1978), (CLARK 1969)

O método de Clark define cinco níveis de penetração das células malignas ao longo da espessura da pele, desde o melanoma confinado à epiderme e epitélio axial (nível I) até invasão da gordura subcutânea (nível V) (CLARK 1969):

Nível I – lesão restrita a epiderme

Nível II – lesão invadindo a derme papilar

Nível III - lesão chega à transição derme papilar/ reticular

Nível IV – lesão invade a derme reticular

Nível V – lesão invade o tecido celular subcutâneo

A classificação de Clark, contudo, adiciona pouca informação sobre a evolução do paciente (MACKIE 2002).

Pela dificuldade técnica desse tipo de medida, Breslow (BRESLOW 1970), em 1970, publicou um estudo que correlacionou o prognóstico do melanoma com a maior espessura do tumor medida com o auxílio de um micrômetro. Ele recomendou que a profundidade de invasão fosse medida do topo da camada granulosa até a mais profunda extensão do tumor – em lesões ulceradas mediu-se da base até o ponto mais profundo de invasão.

A probabilidade de metástase pode ser inferida através da medida do índice de Breslow, ou espessura do tumor, que representa o mais forte preditor de prognóstico, seguido da presença de ulceração, e determinante na definição da margem cirúrgica e pesquisa do linfonodo sentinela (MACKIE 2002).

1.4 Estadiamento

O estadiamento em vigor tem como base a versão publicada na *American Joint Committee on Cancer* de 2002, ratificada pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) *Melanoma Guidelines* 2013, que leva em consideração (BALCH 2001):

1.4.1 Tumor Primário (T)

É avaliada a profundidade do tumor, segundo critérios de Breslow, a presença de ulceração e o nível de Clark.

Tx: tumor primário não pode ser avaliado

T0: não existe evidência do tumor primário

Tis: melanoma *in situ*

T1: melanoma $\leq 1,0\text{mm}$

T1a - ausência de ulceração e Clark II e III

T1b - presença de ulceração ou Clark IV ou V

T2: melanoma $1,01 — 2,0\text{mm}$

T2a - ausência de ulceração

T2b - presença de ulceração

T3: melanoma $2,01 — 4,0\text{mm}$

T3a - ausência de ulceração

T3b - presença de ulceração

T4: melanoma $> 4,0\text{mm}$

T4a - ausência de ulceração

T4b - presença de ulceração

1.4.2 Linfonodos Regionais (N)

São avaliados a presença de invasão micro ou macroscópica, número de linfonodos envolvidos e a presença de nódulos metastáticos em trânsito ou satelitose.

Nx: os linfonodos não podem ser avaliados

N0: ausência de linfonodos comprometidos

N1: metástase em um linfonodo

N1a - metástase microscópica ($\leq 2,0\text{mm}$)

N1b - metástase macroscópica ($> 2,0\text{mm}$)

N2: metástase de dois a três linfonodos, satelitose ou metástase em trânsito sem invasão nodal.

N2a - metástase microscópica

N2b - metástase macroscópica

N2c - satelitose e metástase em trânsito

N3: metástase em quatro ou mais linfonodos, presença de satelitose ou metástase em trânsito com linfonodos comprometidos.

1.4.3 Metástase (M)

São considerados a localização da metástase e o nível sérico da enzima lactato desidrogenase (LDH).

Mx: a presença de metástase a distância não pode ser avaliada

M0: não existe presença de metástase à distância

M1: presença de metástase à distância

M1a - metástase na pele, subcutâneo ou linfonodos a distância

M1b - metástase em pulmão

M1c - metástase em qualquer outro órgão visceral ou metástase a distância em qualquer sítio com níveis plasmáticos elevados de LDH.

1.4.4 Agrupamento por estádios

ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T	N1	M0
III	Qualquer T	N2	M0
III	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

1.5 Propedêutica para Estadiamento

A visualização de uma lesão cutânea com padrão suspeito, segundo Friedman 2001 (assimetria ou formato irregular, bordas irregulares, coloração variada e diâmetro maior que 6mm), deve implicar a necessidade de um estudo anátomo-patológico. A biópsia excisional, remoção completa da lesão, incluindo tecido celular subcutâneo, é a forma recomendada para a confirmação diagnóstica (SOBER 2001).

A biópsia incisional, retirada parcial da lesão, é aceitável quando a suspeita de melanoma é remota, quando a lesão for bastante extensa, ou quando a retirada completa da lesão compromete de maneira substancial a estética ou função (SOBER 2001), (PUPPIN 1993).

A biópsia aspirativa por agulha fina, para obtenção de material citológico, é contraindicada no tumor primário (TOVO 2005).

Pacientes com lesões pigmentadas de caráter indefinido devem ser avaliados com dermatoscopia, método que também é útil na definição do local mais adequado para biópsia incisional (PUPPIN 1993).

Antes de se optar pela margem definitiva, alguns fatores prognósticos devem ser analisados e, portanto, incluídos no laudo da biópsia. É dever do patologista informar o índice de Breslow, o nível de Clark, a presença de ulceração e se há ou não invasão das margens de uma amostra de lesão pigmentar.

Outros fatores adicionais ainda podem ser descritos, como a localização, a presença de regressão, o índice mitótico, a infiltração linfocitária, a invasão angiolinfática, o neurotropismo, a fase de crescimento vertical e o subtipo histológico (SOBER 2001).

1.6 Tratamento por Estádio Clínico

O tratamento do melanoma é essencialmente cirúrgico e a margem a ser definida dependerá da profundidade (breslow) (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2002) e da localização anatômica da lesão (SOBER 2001).

É recomendável que outros fatores prognósticos, tais como presença ou ausência de ulceração, microsatelitose e localização anatômica, sejam considerados como auxiliares nesta decisão (COHN 2000, KARAKOUSIS 1996, HUDSON 1998, HEATON 1998).

QUADRO 1 – Margens de ressecção no tratamento do melanoma primário (NCCN GUIDELINES 2012)

Índice de Breslow (mm)	Margem recomendada (cm)
<i>in situ</i>	0,5
≤ 1,0	1,0
1,01 – 2	1 - 2
2,01 – 4	2,0
> 4	No mínimo 2,0

Heaton *et al* (1998) descrevem como tratamento de acordo com o estágio, conforme se segue:

✓ **ESTÁDIO 0** (*in situ*) ou subtipo **LENTIGO MALIGNO**

Ressecção com margem de **0,5 a 1,0cm**

✓ **ESTÁDIO I**

T1a e T1b – ressecção com margem de **1,0cm**

T2a - ressecção com margem de **1,0 a 2,0cm**

✓ **ESTÁDIO II**

T2b, T3a e T3b – ressecção com margem de **2,0cm**

T4a e T4b - ressecção com margem no mínimo de **2,0cm**

✓ **ESTÁDIO III**

Qualquer T N1-3 M0 – ressecção do tumor em concordância com itens anteriores e linfadenectomia

✓ **ESTADIO IV**

Tratamento paliativo com quimioterapia, imunoterapia ou bioquimioterapia. A radioterapia paliativa está indicada na presença de metástase cerebral, óssea e pode ser considerada nas metástases em trânsito. A cirurgia pode ser indicada em pacientes com metástase única, inclusive viscerais, em casos selecionados, ou em casos de cirurgias higiênicas.

1.7 Epidemiologia

O melanoma maligno (MM) é um tipo de câncer, em geral de sítio primário cutâneo, podendo, eventualmente, surgir em outras áreas, como mucosas e olhos. Predomina em indivíduos brancos, após a puberdade, (AZULAY 2004) com idade média do diagnóstico na faixa de 45 a 55 anos. A doença acontece com frequência discretamente maior no sexo feminino, que também apresenta melhor prognóstico (SABISTON 2005).

Fatores comportamentais e constitucionais contribuem para maior susceptibilidade ao melanoma. Pele e olhos claros, presença de efélides, exposição imprópria à luz solar, história prévia de câncer de pele, história familiar de melanoma, nevo congênito e displásico estão entre os principais fatores de risco para essa malignidade (INCA 2012).

Além desses, a depleção da camada de ozônio na estratosfera e o aumento da intensidade da luz ultravioleta podem ser responsáveis, em parte, pelo aumento da incidência do melanoma cutâneo. Em contraste com o carcinoma escamocelular e basocelular, o melanoma não tem uma relação direta com o acúmulo à exposição solar (GANDINI 2005).

Embora o câncer de pele seja o mais frequente no Brasil e corresponda a 25% de todos os tumores malignos registrados no país, o melanoma representa apenas 4% das neoplasias malignas do órgão, apesar de ser o mais grave devido à sua alta possibilidade de metástase (INCA 2012). A elevada letalidade do melanoma apóia-se no seu alto potencial de produzir metástases, ao enviar células tumorais para os outros órgãos (INCA 2012).

Pode surgir a partir de uma pele normal ou de uma lesão pigmentada. A manifestação da doença na pele normal ocorre com o aparecimento de uma mancha escura de bordos irregulares acompanhada de prurido, sangramento ou descamação. Em casos de uma lesão pigmentada préexistente, ocorre aumento do tamanho, alteração na coloração, desde castanho-claro até a cor negra, e alteração na forma da lesão, que passa a apresentar bordos irregulares (MACHADO 2004), (RAGER 2005).

Friedman e colaboradores (FRIEDMAN 1991) citam o sistema ABCD para facilitar a memorização dos critérios clínicos sugestivos de malignidade: A = assimetria; B = bordas irregulares; C = coloração variada e D = diâmetro maior do que 6mm.

Os padrões globais de incidência e a especificação de todas essas variáveis são de difícil interpretação e refletem, provavelmente, uma complexa mistura que varia segundo localização geográfica, raça e etnia. Relatos de várias partes do mundo vêm demonstrando aumento nas taxas de incidência e mortalidade de melanoma, especialmente, na população branca (CANCER 1987). O aumento médio anual de incidência dessa neoplasia nos Estados Unidos da América é de aproximadamente 6%. No ano 2000, a taxa de risco prevista para o desenvolvimento de melanoma invasivo entre norte-americanos durante a vida foi de um em 752 (GON 2001).

O prognóstico dos pacientes com melanoma é diretamente relacionado com o estágio da doença no momento do diagnóstico, o que é confirmado pela diferença estatisticamente significativa da mortalidade entre os grupos. Segundo a versão final do *American Joint Committed on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma* (AJCC), (BALCH 2001) a taxa de sobrevida em 15 anos de seguimento varia de valores acima de 80,0% para os pacientes diagnosticados no estadio I da doença, para taxa inferior a 5,0% nos já diagnosticados com metástases a distância (estadio IV).

O melanoma, quando diagnosticado precocemente, pode ser praticamente curado apenas com excisão cirúrgica, respeitando uma distância mínima entre a lesão e seus bordos. Entretanto, uma vez que o melanoma se aprofunda e metastatiza, não existe ainda tratamento eficaz comprovado que impeça o curso da doença (GARBER 2007). Por esta razão, os médicos precisam reconhecer sinais clínicos e características sutis de lesões pigmentadas que possam sugerir o diagnóstico de melanoma cutâneo.

Existem determinadas situações clínicas que sugerem o diagnóstico imediato de melanoma, possibilitando, assim, terapêutica mais eficaz, tais como: alteração em lesões melanocíticas, principalmente de cor, tamanho, forma e superfície; crescimento rápido, descamação, ulceração, sangramento, prurido, dor em lesões prévias e desenvolvimento de áreas papulosas ou nodulares sobre máculas pigmentadas (MAC KIE 1992).

Apesar de ainda representar uma pequena parcela de todos os cânceres de pele e corresponder apenas com 1,20% do número total de casos novos de câncer estimados para o ano de 2012 no Brasil, o melanoma é a malignidade com incidência de maior crescimento entre todas (INCA 2012). O Sul e Sudeste do Brasil são as regiões com maiores números de casos de melanoma primário cutâneo diagnosticado, sendo Florianópolis a cidade com

maior contribuição desses valores (INCA 2012), (LEBSA-WEBER 2007). No Ceará, a taxa de incidência de novos casos é de 1,64 para 100 mil homens e 1,58 para 100 mil mulheres (INCA 2012).

A população brasileira apresenta grande heterogeneidade dos tipos de pele, devido à significativa miscigenação dos grupos étnicos. Por ser um país predominantemente tropical, a população sofre intensa exposição solar, principalmente na faixa litorânea.

Paralelamente ao aumento da incidência de tal neoplasia, ocorreu um aumento significativo da taxa de sobrevida em cinco anos. Para cada década, desde 1940, a taxa de sobrevida aumenta aproximadamente 10,0%, melhora atribuída principalmente à precocidade do diagnóstico (HARRIS 1995). Resultado desse aumento importante da incidência, o melanoma, um dia tido como raro, hoje é motivo de estudos crescentes (FREEDBERG 2003).

A literatura sobre o seguimento clínico e a sobrevida de pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo, no entanto, não se apresenta com o mesmo progresso. Em nosso país, estudos sobre melanoma são ainda escassos. Em minuciosa pesquisa às melhores bases de dados atuais, pouco se encontrou sobre a sobrevida de doentes com diagnóstico de melanoma cutâneo do Estado do Ceará. Poucas publicações nacionais abordavam como um de seus objetivos o seguimento e a sobrevida de grupos acometidos por essa malignidade (COSTA SOARES 2004), (LAPA 2002), (CRIADO 1999), (BORGES 2007), (SORTINO-RACHOU 2006).

1.8 Fundamentação Teórica para o Estudo

Estudos epidemiológicos são importantes para se conhecer melhor as características e o comportamento dessa doença em nosso meio. A investigação desses aspectos é fundamental, pois, como é de conhecimento geral, são os dados epidemiológicos que permitem o desenvolvimento de programas de educação ao público e aos profissionais de saúde, com consequente êxito na definição das populações de maior risco e o estabelecimento de diretrizes de conduta com relação à instalação de campanhas e triagens para detecção e tratamento precoces, bem como os programas de educação e conscientização da população e da classe médica como um todo.

Em vista desse contexto, o presente estudo, intitulado como “Melanoma Cutâneo: análise clínico-epidemiológica de 369 pacientes tratados em instituição especializada no Estado do Ceará” elege como problema da pesquisa analisar a mortalidade dos pacientes com o diagnóstico de melanoma primário cutâneo no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2007, no Hospital do Câncer do Ceará – Instituto do Câncer do Ceará - (ICC), localizado na cidade de Fortaleza - CE, assim como correlacionar a mortalidade específica com as características histopatológicas do tumor no momento do diagnóstico e analisar a sobrevida desses pacientes.

1.9 Justificativa para o Estudo

Justifica-se o estudo na carência de dados cearenses sobre a sobrevida dos pacientes com diagnóstico de melanoma primário cutâneo, apesar de esse Estado contribuir com

importante parcela de todos os casos nacionais, na escassez de literatura brasileira com abordagem direcionada ao seguimento desses pacientes e, ainda, na velocidade de aumento da incidência desse câncer e na sua elevada letalidade.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o perfil clínico-epidemiológico considerando o resultado de oito anos de tratamento do melanoma primário cutâneo em um único hospital de referência em oncologia no estado do Ceará.

2.2 Específicos

- ✓ Caracterizar o perfil dos pacientes estudados quanto à apresentação clínica e evolução da doença;
- ✓ Classificar através de análise histológica, e quando necessário exame imunohistoquímico, os casos estudados;
- ✓ Relacionar os subtipos histológicos com as características morfológicas, clínicas e evolutivas;
- ✓ Relacionar o prognóstico dos pacientes com as características morfológicas e histológicas do tumor no momento do diagnóstico;
- ✓ Avaliar a sobrevida dos pacientes no período de até cinco anos após o diagnóstico.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Esta pesquisa é um estudo do tipo longitudinal, retrospectivo com abordagem descritiva e analítica de dados secundários.

3.2 Local e Período

O estudo foi desenvolvido no Instituto do Câncer do Ceará (ICC)/Hospital do Câncer, atualmente denominado Hospital Haroldo Juaçaba, situado no município de Fortaleza – CE, no período entre junho 2008 e outubro de 2012.

3.3 Amostra

Os pacientes selecionados para o estudo, através de amostragem intencional, são todos (369) aqueles com diagnóstico confirmado de melanoma primário cutâneo por laudo histopatológico no Serviço de Histopatologia do Instituto do Câncer do Ceará (ICC)/Hospital do Câncer, situado no município de Fortaleza - CE.

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes, tratados na referida instituição, cujo sítio primário de melanoma foi cutâneo, de ambos os sexos, independente da idade, raça, procedência ou profissão, admitidos no período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2007.

3.3.2 Critérios de exclusão

Excluíram-se os pacientes com diagnóstico de melanoma metastático, melanoma ocular primário, melanoma mucoso ou recidiva do tumor.

Foram também excluídos da amostragem os pacientes cujos dados necessários para a pesquisa não foram localizados durante a coleta de dados.

3.4. Variáveis estudadas

3.4.1 Variáveis Dependentes

3.4.1.1 Linfonodo clínico

O pacientes foram devidamente alocados em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de linfonodo tumoral já à admissão. Os pacientes em que não se pôde obter tal informação do prontuário médico foram classificados no grupo “não referido”.

3.4.1.2 Estado final

Quanto ao “*status*” final dos pacientes agrupamo-los em quatro categorias: vivos sem doença (VSD); vivos com doença (VCD); mortos por câncer (MOCA) e mortos por outra causa (MOOC).

3.4.2. Variáveis Independentes

3.4.2.1 Sexo

O pacientes foram devidamente alocados em dois grupos que correspondem, ao masculino e feminino.

3.4.2.2 Idade

Distribuiu-se em duas classes: os que tinham idade maior ou igual a média do grupo e os com idade menor que a média do grupo.

3.4.2.3 Raça

Coletou-se, conforme formulário, a distribuição em 4 grupos : brancos, negros, pardos e indígenas. No entanto para a descrição agrupou-se em duas categorias: brancos e não-brancos. Aqueles em que não se pôde obter tal informação do prontuário médico foram classificados no grupo “não referido”.

3.4.2.4 Localização da Lesão Primária

Utilizou-se de quatro regiões anatômicas para agrupar as localizações das lesões: cefálica, tronco, membros superiores e membros inferiores. Não houve, neste estudo, descrição de lesão em região de nádegas ou de genitália.

3.4.2.5 Grau de invasão

Agrupou-se em duas categorias conforme o tipo de crescimento evidenciado ao histopatológico: os melanomas *in situ*, com lesão que se limitava a camada basal, e os melanomas invasivos, com lesão além dela. Os pacientes em que não se pôde obter tal informação do prontuário médico foram classificados no grupo “não referido”.

3.4.2.6 Ulceração clínica

Os pacientes foram devidamente alocados em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de ulceração clínica já à admissão. Aqueles em que não se pôde obter tal informação do prontuário médico foram classificados no grupo “não referido”.

3.4.2.7 Tipo morfológico

Os grupos desta variável correspondem aos cinco tipos morfológicos encontrados: lentigo maligno melanoma, extensivo superficial, nodular, acral e *in situ*. Os pacientes em que não se pôde obter tal informação do prontuário médico foram classificados no grupo “não referido”.

3.4.2.8 Espessura tumoral ou Índice de Breslow

A profundidade da lesão foi categorizada de acordo com as recomendações do consenso nacional sobre linfonodo sentinela, publicado pelo Grupo Brasileiro de Melanoma em 2003 (NEVES 2003), em cinco grupos: A (0 – 0,76 mm), B (0,77 – 1,0 mm), C (1,01 – 2,0 mm), D (2,01 – 4,0 mm), E (maior que 4,0 mm). Os pacientes em que não se pôde obter tal informação do prontuário médico foram classificados no grupo “não referido”.

3.4.2.9 Nível de invasão

Utilizou-se da classificação de Clark *et al.* (CLARK 1969) que agrupa os melanomas com base na extensão da invasão tumoral em relação às camadas anatômicas da pele. Essa categorização foi representada por cinco níveis, sendo o nível I aqueles tumores limitados à epiderme e o nível V os que já comprometiam o tecido celular subcutâneo.

3.4.2.10 Tipo de recidiva

Para a descrição dessa variável alocamos os pacientes em oito grupos a depender da existência ou não de recidiva. São eles: recidiva local; regional; sistêmica; local e regional; local e sistêmica; regional e sistêmica; local, regional e sistêmica; além dos que não apresentaram recidiva. No entanto para a descrição agrupou-se em duas categorias: os que apresentaram e os que não apresentaram recidiva. Os pacientes em que não se pôde obter tal informação do prontuário médico foram classificados no grupo “não referido”.

3.5 Instrumento

Utilizou-se, para a coleta de dados, formulário baseado no questionário adotado pelo Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM), constituído por uma série ordenada de questões estruturadas (Anexo I).

Os dados foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes na instituição onde foi realizado o acompanhamento ambulatorial ou hospitalar e levantamento de cadastros no

Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Ceará, em conformidade com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O).

Outras informações complementares foram coletadas com o próprio paciente ou com seu representante legal, por meio de ligação telefônica. O pesquisador esclareceu, com linguagem casual, que o contato apresentava objetivo exclusivamente científico e que a participação na pesquisa compreendia apenas repassar dados de acompanhamentos já realizados pelo seu médico e de sua situação de saúde no presente momento (atualização de *follow-up*). Ratificando, ao participante da pesquisa, que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto do Câncer do Ceará – ICC, dando liberdade ao pesquisador ter acesso a dados pessoais, embora que tais não seriam revelados em hipótese alguma.

3.6 Método de análise dos resultados

As informações foram digitadas em planilhas eletrônicas no software MICROSOFT EXCEL versão 2007 para criação do banco de dados do estudo. Os dados foram tabulados, armazenados e processados através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) Versão 17.0 para Windows.

Análises descritivas dos dados foram realizadas utilizando-se frequências absolutas e relativas, médias e/ou medianas. Para análise das variáveis independentes foi utilizado o teste de associação do qui-quadrado. Quando alguma casela apresentou valor esperado menor ou igual a cinco, utilizou-se o teste exato de Fisher. Assumiu-se um nível de significância de 5% para em todas as análises estatísticas.

Para avaliar a sobrevida dos pacientes diagnosticados com melanoma, fez-se uso da curva de Kaplan-Meier. A influência das variáveis na sobrevida foi analisada utilizando-se o teste “Log-Rank”.

3.7 Ética

Os pacientes não foram submetidos a qualquer forma de intervenção clínica, procedimentos ou testes terapêuticos; sua participação foi limitada a oferecer dados de acompanhamentos já realizados pelos seus médicos. São ainda isentos de qualquer custo

financeiro com a pesquisa, ficando o pesquisador responsável pelos contatos e custos dos mesmos.

A identidade de cada participante sempre mantida em sigilo, independente da situação de discussão do projeto. No futuro, os resultados poderão ser divulgados à comunidade científica, bem como à população em geral, mas em hipótese alguma serão revelados nomes, endereços ou qualquer informação de dados pessoais dos pacientes.

O estudo foi projetado de acordo com as *Diretrizes e Normas Regulamentadoras e Pesquisas Envolvendo Seres Humanos* (resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Cearense de Oncologia (ECO) do Instituto do Câncer do Ceará (ICC), conforme o protocolo de número 13/2008.

4. RESULTADOS

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, foram registrados 369 casos, diagnosticados como melanoma cutâneo primário, no Instituto do Câncer do Ceará – ICC que preenchiam, de forma integral, todos os critérios de inclusão no estudo.

4.1. Descrição das variáveis demográficas e clínicas

4.1.1. Distribuição quanto ao sexo

Havia 203 pacientes do sexo feminino, resultando em uma proporção de 1,2 mulheres para cada homem. A Figura 1 mostra a evolução da incidência anual por sexo.

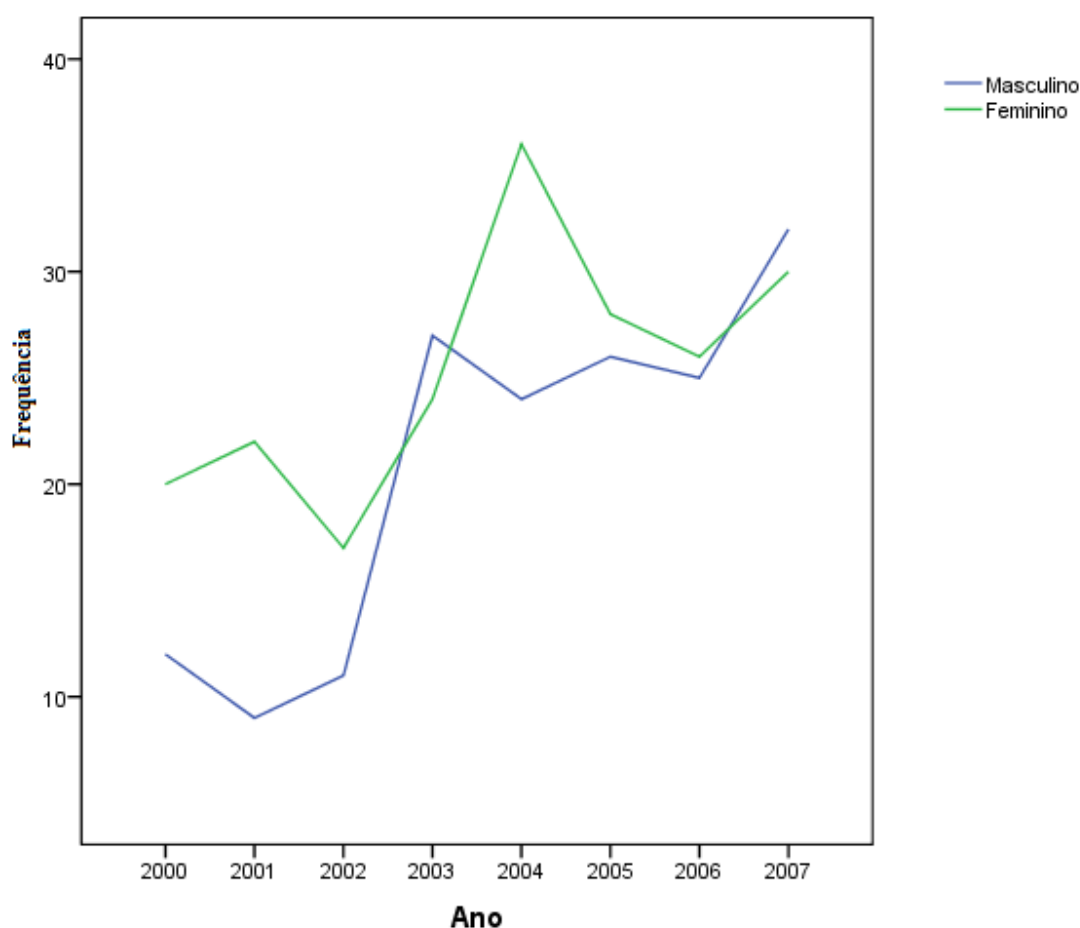


Figura 1 – Distribuição da incidência dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

4.1.2. Distribuição quanto à idade

A idade dos pacientes da amostra, na ocasião do diagnóstico, variou de 9 a 100 anos, com média de 56,68 (Figura 2). Para o sexo feminino a média foi de 56 anos e para o masculino 58 anos.

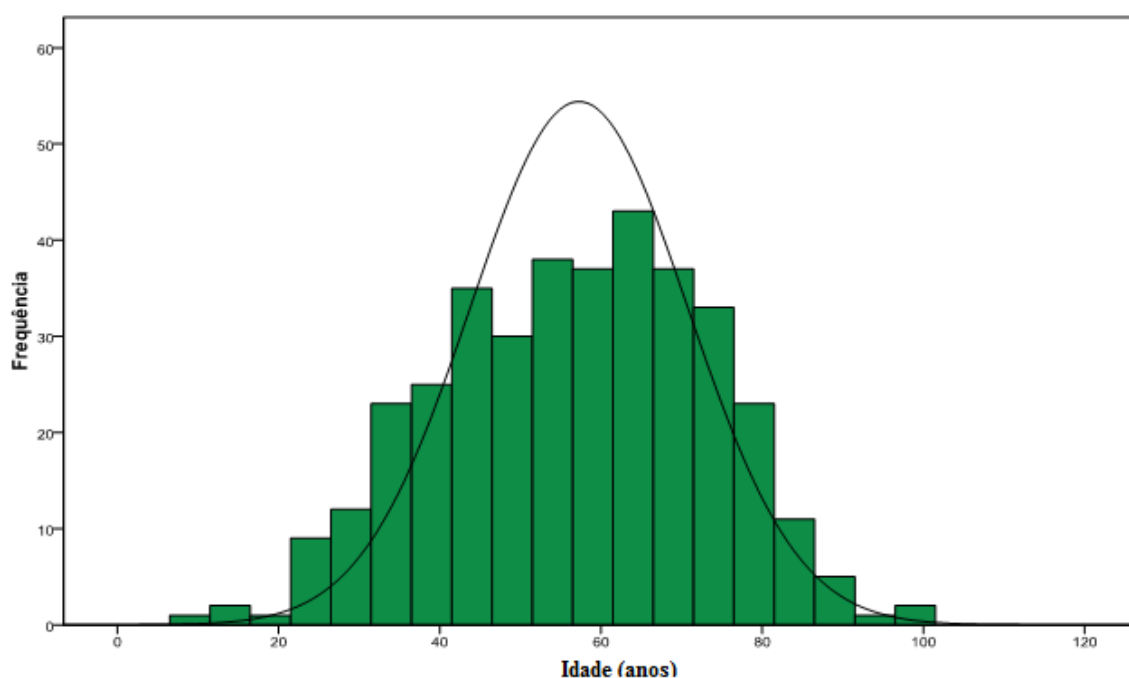


Figura 2 – Histograma das idades dos pacientes com melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

A Tabela 1 mostra a distribuição em dois grupos, os maiores e os menores ou igual a média etária da população estudada.

Tabela 1 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a faixa etária.

Grupo Etário	Frequência	Percentual
< 56 anos	170	46,1
≥ 56 anos	199	53,7
Total	369	100

4.1.3. Distribuição quanto à raça

Do total pesquisado verificou-se certa equidade na distribuição, com certa prevalência dos que se declaravam brancos (50,7%), conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição de 369 casos de melanoma cutâneo quanto à raça dos pacientes no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, 2000 – 2007.

Raça	Frequência	Percentual
Branca	187	50,7
Não Branca	153	41,5
Não Referida	29	7,9
Total	369	100

4.1.4. Distribuição quanto à localização da lesão primária

No que diz respeito ao sítio, predominou a localização em membros inferiores, seguido por tronco, região cefálica e membros superiores.

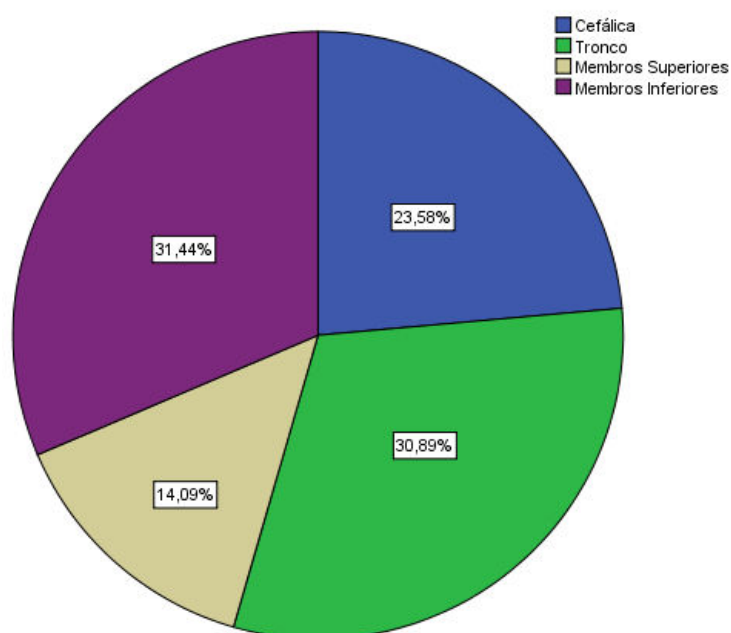


Figura 3 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a localização anatômica.

4.1.5. Distribuição quanto ao grau de invasão

Foram diagnosticados 18 casos de melanoma *in situ* e em 333 casos já era evidenciada invasão além da camada basal.

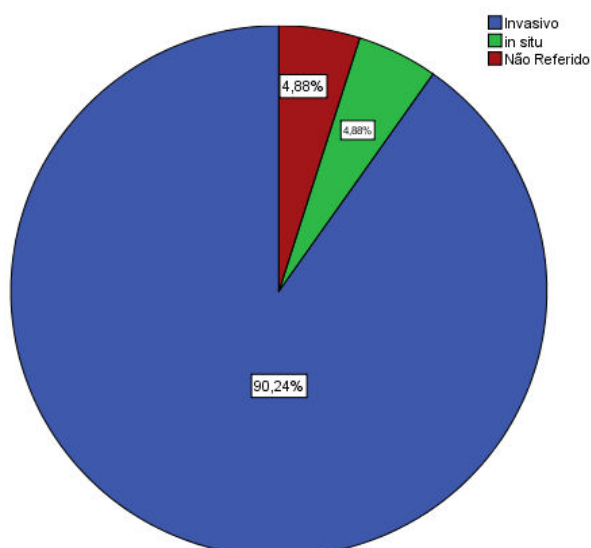


Figura 4 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o grau de invasão.

4.1.6. Distribuição quanto à presença de ulceração

A presença de ulceração clínica, já na admissão, foi descrita em 58,3% dos pacientes.

Tabela 3 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a ulceração clínica*.

Presença de Ulceração	Frequência	Percentual
Não	123	33,3
Sim	215	58,3
Não Referido	31	8,4
Total	369	100,0

*Ulceração clínica corresponde àquela observada a inspeção, ou seja, estão excluídas as registradas à microscopia.

4.1.7. Distribuição quanto à presença de linfonodo clínico

A presença de linfonodo clínico, já na admissão, foi descrita em 47,4% dos pacientes.

Tabela 4 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o linfonodo clínico*.

Linfonodo Clínico	Frequência	Percentual
Negativo	190	51,5
Tumoral	175	47,4
Não Referido	4	1,1
Total	369	100,0

*Linfonodo clínico corresponde aquele observado à inspeção, ou seja, estão excluídas as registradas à microscopia.

4.2. Descrição quanto as variáveis histológicas

4.2.1 Distribuição quanto ao subtipo histológico

Os pacientes foram classificados, conforme os subtipos histológicos, como consta na Tabela 5. O lentigo maligno melanoma revelou-se como o mais prevalente, seguido do tipo histológico extensivo superficial.

Tabela 5 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo invasivos diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o subtipo histológico.

Subtipo Histológico	Frequência	Percentual
Lentigo Maligno Melanoma	180	48,8
Extensivo Superficial	54	14,6
Nodular	47	12,7
Acral	52	14,1
Melanoma <i>in situ</i>	18	4,9
Não Referido	18	4,9
Total	369	100

4.2.2 Distribuição quanto à espessura tumoral

Em relação à espessura do tumor, medida conforme o índice de Breslow, em 28 laudos pertencentes ao estudo (7,5%), esse índice não foi apresentado, havendo referência à dificuldade técnica devido à qualidade da lâmina. Dentre esses, 16 eram invasivos e em 12 a classificação quanto ao subtipo histológico não foi possível.

Nos outros 341 laudos de melanoma, houve descrição do índice de Breslow, sendo que destes pacientes, 18 possuíam melanoma *in situ* e foram classificados com índice de Breslow 0,0 mm.

No presente estudo, os valores de Breslow variaram de 0,0 mm (melanomas *in situ*) até 100,0 mm de espessura, com média de 4,23mm.

A distribuição dos casos, nos intervalos de espessura de Breslow, preconizados pelo Grupo Brasileiro de Melanoma em 2003 está descrito na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a espessura tumoral.

Espessura de Breslow	Frequência	Percentual
Não Referido	28	7,6
0 – 0,76 mm	56	15,2
0,77 – 1,0 mm	37	10,0
1,01 – 2,0 mm	69	18,7
2,01 – 4,0 mm	87	23,6
> 4.0 mm	92	24,9
Total	369	100,0

4.2.3. Distribuição quanto aos níveis de Clark

Do total da amostra, 343 laudos apresentaram classificação quanto ao nível de Clark. A distribuição quanto aos níveis apresenta-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o nível de Clark.

Níveis de Clark	Frequencia	Percentual
I	28	7,6
II	45	12,2
III	118	32
IV	112	30,4
V	40	10,8
Não Referido	26	7,0
Total	369	100

4.3. Relação entre as variáveis

4.3.1. Sexo vs idade

A distribuição de frequência dos 369 casos de melanoma cutâneo quanto à faixa etária e o sexo revelou predomínio em mulheres mais jovens e homens mais velhos ($p=0,174$) (Figura 5).

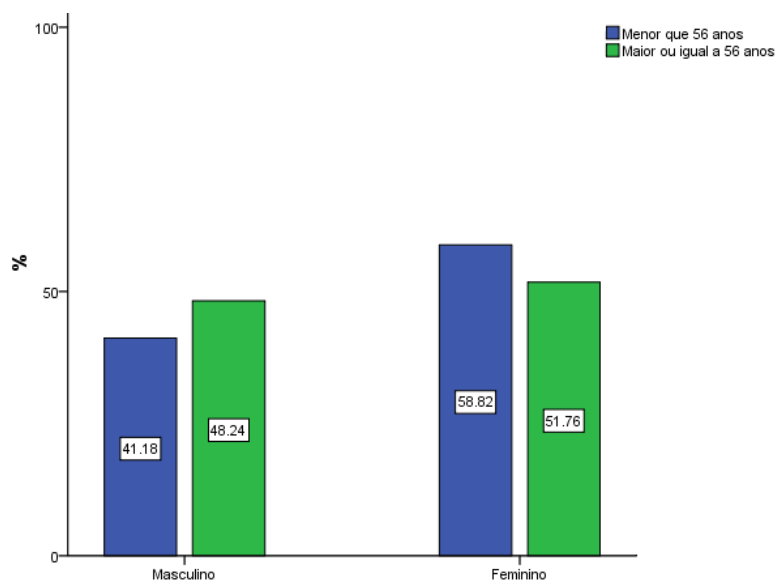


Figura 5 - Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a idade e o sexo dos pacientes.

4.3.2 Invasão vs ulceração

Mais de 98% dos casos de melanoma invasivos apresentavam ulceração já a admissão.

Tabela 8 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao grau de invasão em relação à ulceração.

Variável		Grau de invasão					
		Invasivo		<i>in situ</i>		Total	
		N	%	N	%	N	%
Ulceração	Não	106	93,0	8	7,0	114	100,0
	Sim	206	98,6	3	1,4	209	100,0

p = 0,019

4.3.3 Subtipo histológico vs raça, localização e ulceração

Mais da metade dos pacientes brancos possuíam subtipo lentigo maligno melanoma. O esmo ocorreu com aqueles com ulceração. Nos pacientes com melanoma acral houve predomínio de acometimento dos membros inferiores.

Tabela 9 - Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao subtipo histológico em relação à raça, localização e ulceração.

Variáveis		Subtipo histológico										Total	
		LMM		ES		N		A		Mis			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Raça	Branco	95	53,4	35	19,7	24	13,5	17	9,6	7	3,9	178	100,0
	Não-Branco	68	45,3	17	11,3	21	14,0	33	22,0	11	7,3	150	100,0
Localização	Cefálica	57	69,5	11	13,4	9	11,0	0	0,0	5	6,1	82	100,0
	Tronco	63	58,3	21	19,4	16	14,8	0	0,0	8	7,4	108	100,0
	Membros Superiores	25	48,1	8	15,4	6	11,5	12	23,1	1	1,9	52	100,0
	Membros Inferiores	35	32,1	14	12,8	16	14,7	40	36,7	4	3,7	109	100,0
Ulceração	Não	48	42,1	19	16,7	26	22,8	13	11,4	8	7,0	114	100,0
	Sim	121	57,9	31	14,8	17	8,1	37	17,7	3	1,4	209	100,0

* LMM = Lentigo Maligno Melanoma, ES = Extensivo Superficial, N = Nodular, A = Acral, Mis = Melanoma *in situ*.

4.3.4 Breslow vs localização, ulceração e subtipo histológico

Observamos que melanomas de membros assim como os ulcerados apresentaram-se mais avançados. Além disso, mais de 54% dos nodulares eram maiores que 4,0mm.

Tabela 10 – Distribuição dos casos e melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao índice de Breslow em relação à localização, ulceração e subtipo histológico.

Variáveis		Breslow										Total	
		0 – 0,76 mm		0,77 – 1,0 mm		1,01 – 2,0 mm		2,01 – 4,0 mm		> 4,0 mm			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Localização	Cefálica	8	10,1	14	17,7	18	22,8	24	30,4	15	19,0	79	100,0
	Tronco	25	23,4	15	14,0	18	16,8	25	23,4	24	22,4	107	100,0
	Membros Superiores	6	12,0	4	8,0	13	26,0	11	22,0	16	32,0	50	100,0
	Membros Inferiores	17	16,2	4	3,8	20	19,0	27	25,7	37	35,2	105	100,0
Ulceração	Não	25	23,1	13	12,0	26	24,1	23	21,3	21	19,4	108	100,0
	Sim	22	10,6	21	10,1	41	19,8	59	28,5	64	30,9	207	100,0
Subtipo histológico	Lentigo Maligno Melanoma	20	11,6	23	13,4	34	19,8	48	27,9	47	27,3	172	100,0
	Extensivo Superficial	9	17,3	11	21,2	11	21,2	15	28,8	6	11,5	52	100,0
	Nodular	1	2,4	1	2,4	10	23,8	7	16,7	23	54,8	42	100,0
	Acral	7	13,7	2	3,9	13	25,5	16	31,4	13	25,5	51	100,0
	Melanoma <i>in situ</i>	18	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	18	100,0

4.3.5 Clark vs raça, ulceração, subtipo histológico e breslow

Melanomas ulcerados e os nodulares apresentaram níveis de Clark mais avançados.

Tabela 11 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao índice de Clark em relação à raça, ulceração, subtipo histológico e Breslow.

Variáveis		Clark										Total	
		I		II		III		IV		V			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Raça	Branco	10	5,7	29	16,7	61	35,1	50	28,7	24	13,8	174	100,0
	Não-Branco	18	12,4	12	8,3	48	33,1	52	35,9	15	10,3	145	100,0
Ulceração	Não	15	13,9	21	19,4	42	38,9	25	23,1	5	4,6	108	100,0
	Sim	4	1,9	21	10,0	71	34,0	82	39,2	31	14,8	209	100,0
Subtipo histológico	Lentigo Maligno Melanoma	5	2,9	24	13,9	68	39,3	62	35,8	14	8,1	173	100,0
	Extensivo Superficial	2	3,7	12	22,2	23	42,6	11	20,4	6	11,1	54	100,0
	Nodular	0	0,0	6	14,3	8	19,0	19	45,2	9	21,4	42	100,0
	Acral	3	5,9	3	5,9	17	33,3	19	37,3	9	17,6	51	100,0
	Melanoma in situ	18	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	18	100,0
Breslow	0 – 0,76 mm	22	40,0	17	30,9	13	23,6	2	3,6	1	1,8	55	100,0
	0,77 – 1,0 mm	2	5,4	5	13,5	26	70,3	4	10,8	0	0,0	37	100,0
	1,01 – 2,0 mm	2	2,9	15	21,7	33	47,8	16	23,2	3	4,3	69	100,0
	2,01 – 4,0 mm	2	2,3	3	3,4	33	37,9	43	49,4	6	6,9	87	100,0
	> 4,0 mm	0	0,0	3	3,3	13	14,3	47	51,6	28	30,8	91	100,0

4.3.6 Linfonodo vs sexo, ulceração, subtipo histológico, Breslow e Clark

Tabela 12 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao linfonodo clínico em relação ao sexo, ulceração, subtipo histológico, Breslow e Clark

Variáveis		Linfonodo Clínico					
		Negativo		Tumoral		Total	
		N	%	N	%	N	%
Sexo	Masculino	71	43,0	94	57,0	165	100,0
	Feminino	119	59,5	81	40,5	200	100,0
Ulceração	Não	85	69,7	37	30,3	122	100,0
	Sim	89	41,6	125	58,4	214	100,0
Subtipo histológico	Lentigo Maligno Melanoma	73	41,2	104	58,8	177	100,0
	Extensivo Superficial	38	70,4	16	29,6	54	100,0
	Nodular	27	58,7	19	41,3	46	100,0
	Acral	29	55,8	23	44,2	52	100,0
	Melanoma <i>in situ</i>	13	72,2	5	27,8	18	100,0
Breslow	0 – 0,76 mm	40	71,4	16	28,6	56	100,0
	0,77 – 1,0 mm	20	55,6	16	44,4	36	100,0
	1,01 – 2,0 mm	43	62,3	26	37,7	69	100,0
	2,01 – 4,0 mm	43	50,0	43	50,0	86	100,0
	> 4,0 mm	29	31,9	62	68,1	91	100,0
Clark	I	19	67,9	9	32,1	28	100,0
	II	34	75,6	11	24,4	45	100,0
	III	67	57,8	49	42,2	116	100,0
	IV	46	41,1	66	58,9	112	100,0
	V	10	25,6	29	74,4	39	100,0

4.4 Evolução dos pacientes

O perfil dos pacientes incluídos no estudo, as peculiaridades patológicas do tumor na ocasião do diagnóstico e as suas correlações foram relatados anteriormente para melhor caracterizar a amostra.

No grupo com 369 pacientes, que inicialmente se apresentaram com doença localizada, 195 (52,8%) apresentaram progressão da doença, conforme representado na Tabela 13. Dezenove pacientes (5,1%) evoluíram com metástase local e 122 (33,1%) sistêmica.

Tabela 13 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a recidiva.

Recidiva	Frequência	Percentual
Não	174	47,2
Local	19	5,1
Regional	32	8,7
Sistêmica	122	33,1
Informação não disponível	15	4,1
Loco - Regional	1	,3
Local e Sistêmica	2	,5
Regional e Sistêmica	3	,8
Loco - Regional e Sistêmica	1	,3
Total	369	100,0

A mortalidade está diretamente relacionada a vários desses parâmetros, o que justifica a análise ponderada desses dados. Para avaliar a relação da recidiva com as demais variáveis realocou-se os pacientes em dois grupos: com e sem recidiva, retirando os quinze pacientes em que essa informação não estava disponível (Tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a presença ou não de recidiva.

Recidiva	Frequência	Percentual
Não	174	49,2
Sim	180	50,8
Total	354	100,0

4.4.1. Recidiva vs Grupo etário, grau de invasão, ulceração, subtipo histológico, Breslow e Clark

Tabela 15 - Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto à recidiva em relação ao grupo etário, grau de invasão, ulceração, subtipo histológico, Breslow e Clark

Variáveis		Recidiva					
		Não		Sim		Total	
		N	%	N	%	N	%
Grupo etário	< 56 anos	94	57,7	69	42,3	163	100,0
	≥ 56 anos	80	41,9	111	58,1	191	100,0
Grau de invasão	Invasivo	152	47,2	170	52,8	322	100,0
	<i>in situ</i>	14	100,0	0	0,0	14	100,0
Ulceração	Não	79	65,3	42	34,7	121	100,0
	Sim	77	36,7	133	63,3	210	100,0
Subtipo histológico	Lentigo Maligno Melanoma	78	44,8	96	55,2	174	100,0
	Extensivo Superficial	30	57,7	22	42,3	52	100,0
	Nodular	21	46,7	24	53,3	45	100,0
	Acral	23	45,1	28	54,9	51	100,0
	Melanoma <i>in situ</i>	14	100,0	0	0,0	14	100,0
Breslow	0 – 0,76 mm	41	80,4	10	19,6	51	100,0
	0,77 – 1,0 mm	18	50,0	18	50,0	36	100,0
	1,01 – 2,0 mm	33	48,5	35	51,5	68	100,0
	2,01 – 4,0 mm	35	41,7	49	58,3	84	100,0
	> 4,0 mm	35	39,8	53	60,2	88	100,0
Clark	I	19	79,2	5	20,8	24	100,0
	II	29	65,9	15	34,1	44	100,0
	III	63	53,8	54	46,2	117	100,0
	IV	43	39,8	65	60,2	108	100,0
	V	10	27,8	26	72,2	36	100,0

4.4.2. Recidiva vs linfonodo

Observamos que mais de 70% dos pacientes que recidivaram possuíam linfonodo tumoral já a admissão.

Tabela 16 - Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto à recidiva em relação ao linfonodo clínico.

Recidiva	Linfonodo Clínico					
	Negativo		Tumoral		Total	
	N	%	N	%	N	%
Não	133	76,9	40	23,1	173	100,0
Sim	52	29,1	127	70,9	179	100,0

p<0,001

4.5. Sobrevida dos pacientes

Em relação à sobrevida e considerando-se o acompanhamento dos pacientes com melanoma cutâneo primário desde a data da realização do laudo histopatológico até a ocasião do último contato com os pacientes, o tempo médio de seguimento foi de 25,11 meses.

4.5.1. Sobrevida Global

A probabilidade acumulada de sobrevida global em 72 meses foi de 44,8% (Figura 6). A sobrevida média estimada para os pacientes, considerando todas as causas de óbito, foi de 53,1 meses (IC = 48,7 a 57,7).

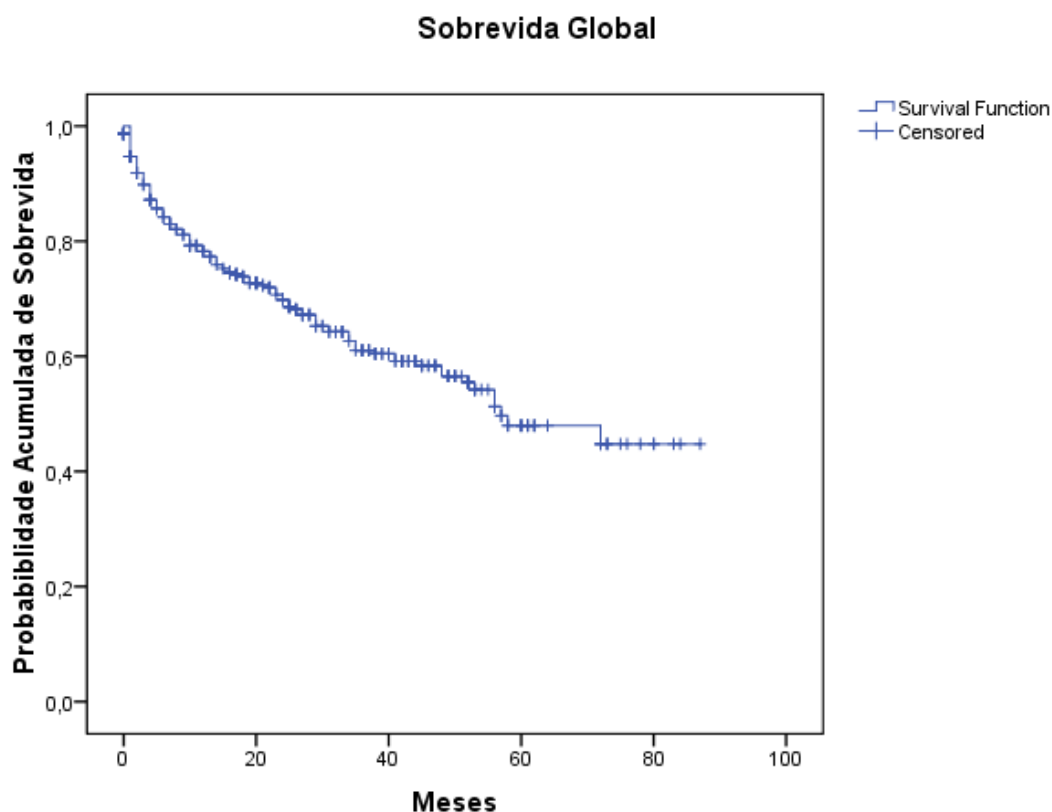


Figura 6 – Estimador de *Kaplan-Meier* para a curva de sobrevida global dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

4.5.2. Sobrevida de acordo com o grupo etário

A probabilidade acumulada de sobrevida em 87 meses para os pacientes abaixo da média de idade foi de 54,2% e acima da média de idade foi de 36,8%, conforme visto na Figura 7.

A sobrevida média para os pacientes abaixo da média de idade foi estimada em 59,4 meses (IC = 53,0 a 65,7), enquanto que para os pacientes acima da média de idade foi estimada em 46,6 meses (IC = 40,7 a 52,5).

≥

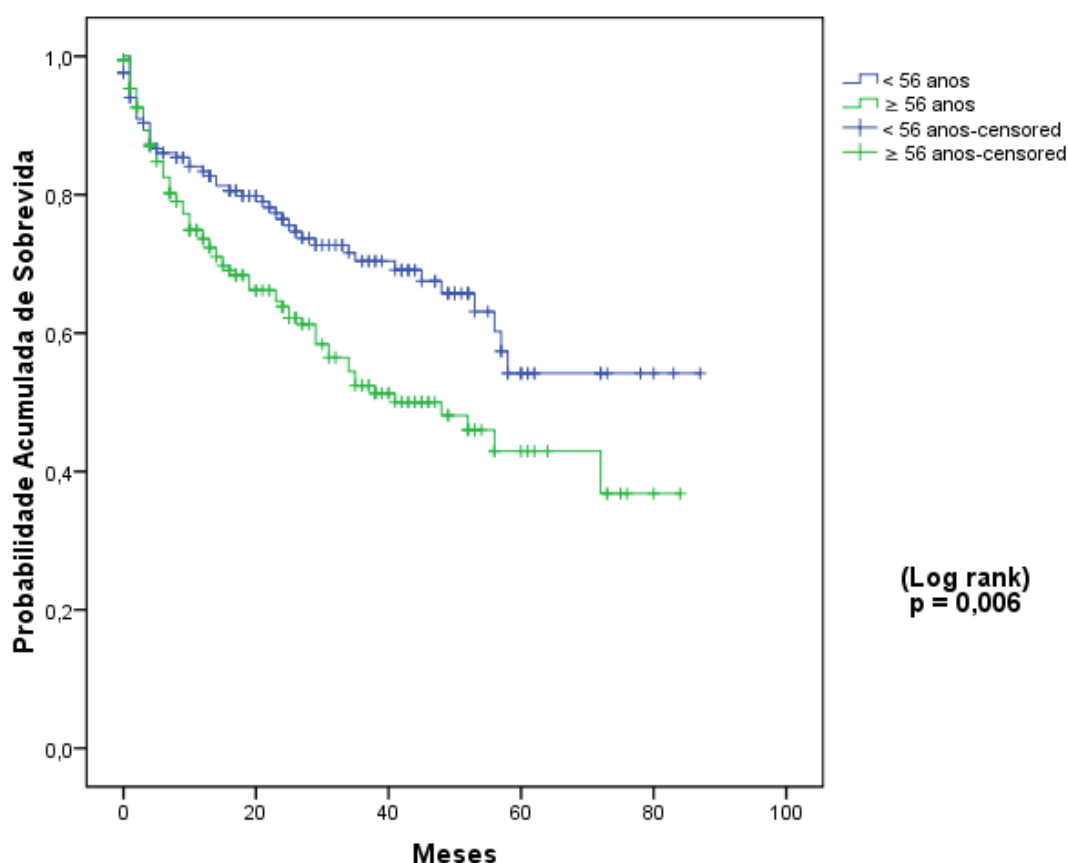


Figura 7 – Estimador de *Kaplan-Meier* para a curva de sobrevida de acordo com o grupo etário dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

4.5.3. Sobrevida de acordo com o Breslow

A probabilidade acumulada de sobrevida em 87 meses foi de 62,4%, para os pacientes com Breslow entre 0—0,76mm; 58,2%, 0,77—1,0mm; 22%, 1,01—2,0mm; 46,2%, 2,01—4,0mm e 35,7% para espessuras maiores que 4,0mm, conforme visto na Figura 8.

A sobrevida média estimada foi de 62,1 meses (IC = 52,4 a 71,8) para os pacientes com Breslow entre 0—0,76mm; 52,3 meses (IC = 40,4 a 64,2), 0,77—1,0mm; 48,8 meses (IC = 40,9 a 56,6), 1,01—2,0mm; 53,4 meses (IC = 43,9 a 62,8) 2,01—4,0mm e para espessuras maiores que 4,0mm, foi de 42,5 meses (IC = 33,5 a 51,4).

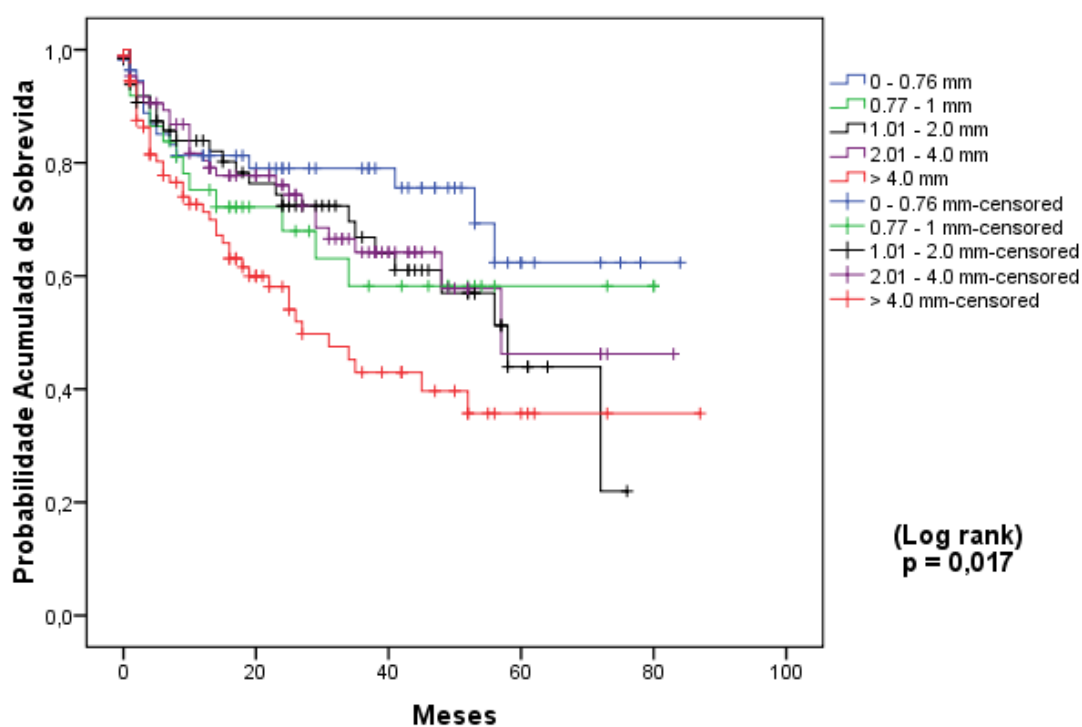


Figura 8 – Estimador de *Kaplan-Meier* para a curva de sobrevida de acordo com o Breslow dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

4.5.4. Sobrevida de acordo com o nível de Clark

A probabilidade acumulada de sobrevida em 87 meses foi de 62,4%, para os pacientes com Clark I; 58,2%, II; 22%, III; 46,2%, IV e 35,7% para Clark V, conforme visto na Figura 9.

A sobrevida média estimada foi de 63,9 meses (IC = 53,0 a 74,9) para os pacientes com Clark I; 46,7 meses (IC = 40,0 a 53,3), Clark II; 56,3 meses (IC = 48,6 a 63,9), Clark III; 47,9 meses (IC = 40,1 a 55,7), Clark IV e para Clark V foi de 29,7 meses (IC = 18,4 a 40,7).

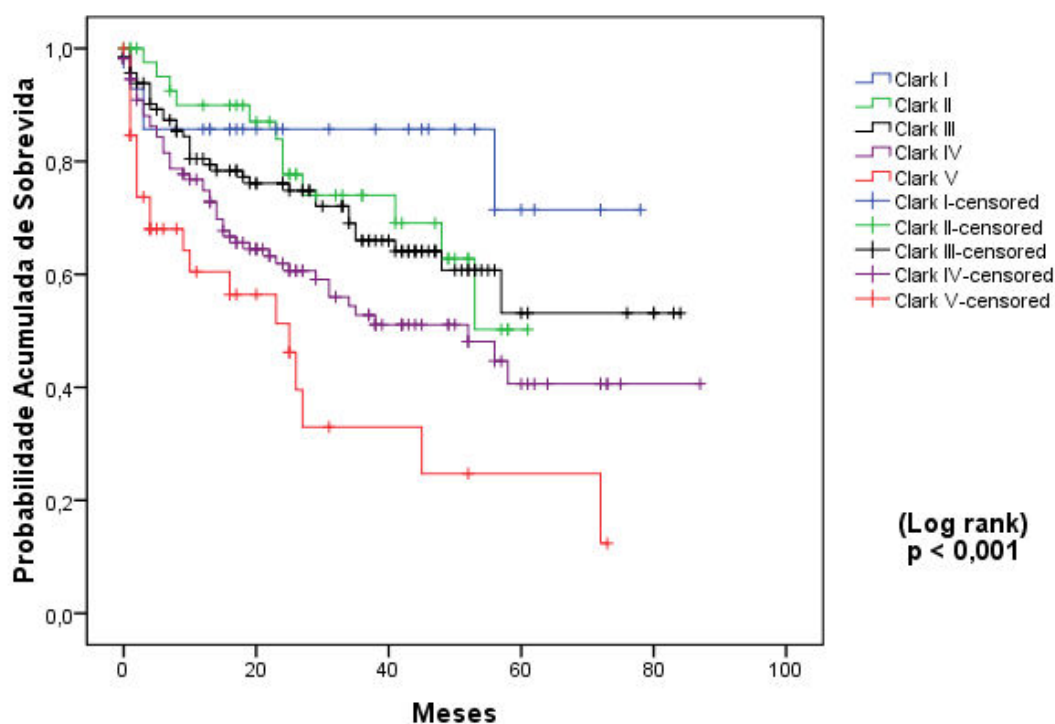


Figura 9 – Estimador de *Kaplan-Meier* para a curva de sobrevida de acordo com o nível de Clark dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

4.5.5. Sobrevida de acordo com a ulceração

A probabilidade acumulada de sobrevida em 87 meses foi de 63,4%, para os tumores não ulcerados e 31,9% para os que se apresentaram com ulceração clínica já a admissão, conforme visto na Figura 10.

A sobrevida média estimada foi de 63,6 meses (IC = 56,3 a 70,9) para os pacientes com tumores não ulcerados e para aqueles com ulceração foi de 45,7 meses (IC = 40,1 a 51,4).

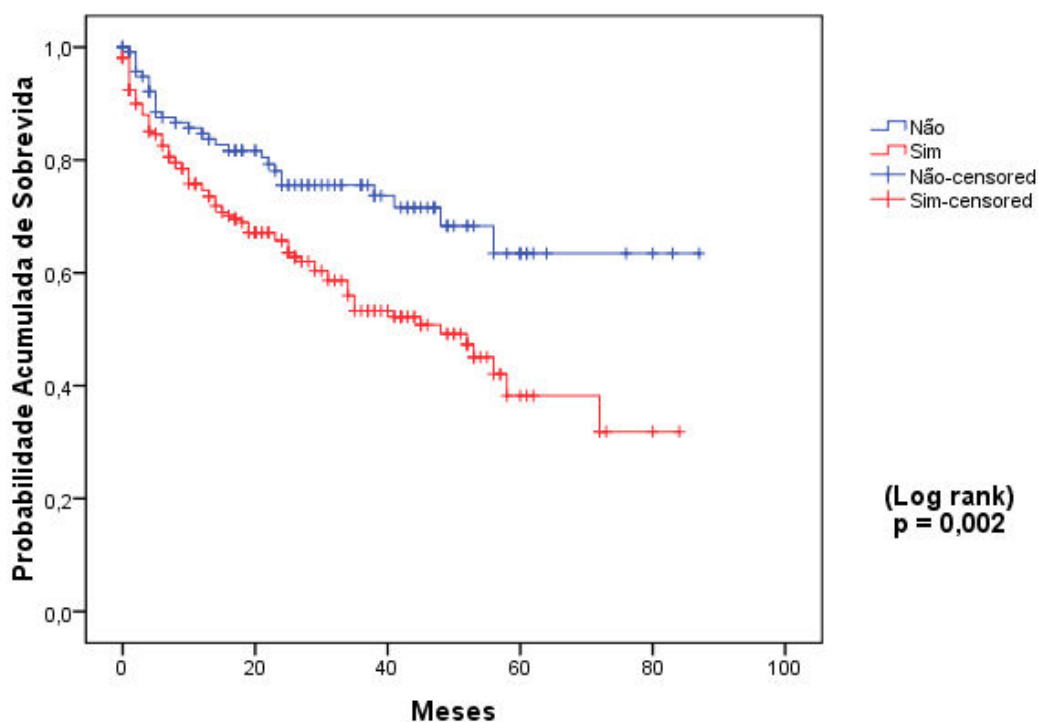


Figura 10 – Estimador de *Kaplan-Meier* para a curva de sobrevida de acordo com a ulceração clínica do tumor dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

4.5.6. Sobrevida de acordo com o linfonodo clínico

A probabilidade acumulada de sobrevida em 87 meses foi de 63,4%, para os pacientes com linfonodo clínico à admissão e 31,9% para os que não apresentaram linfonodo já à admissão, conforme visto na Figura 11.

A sobrevida média estimada foi de 68,9 meses (IC = 63,9 a 73,7) para os pacientes que não apresentaram linfonodos clínicos e para aqueles com linfonodos clínicos já à admissão foi de 32,5 meses (IC = 26,4 a 38,6).

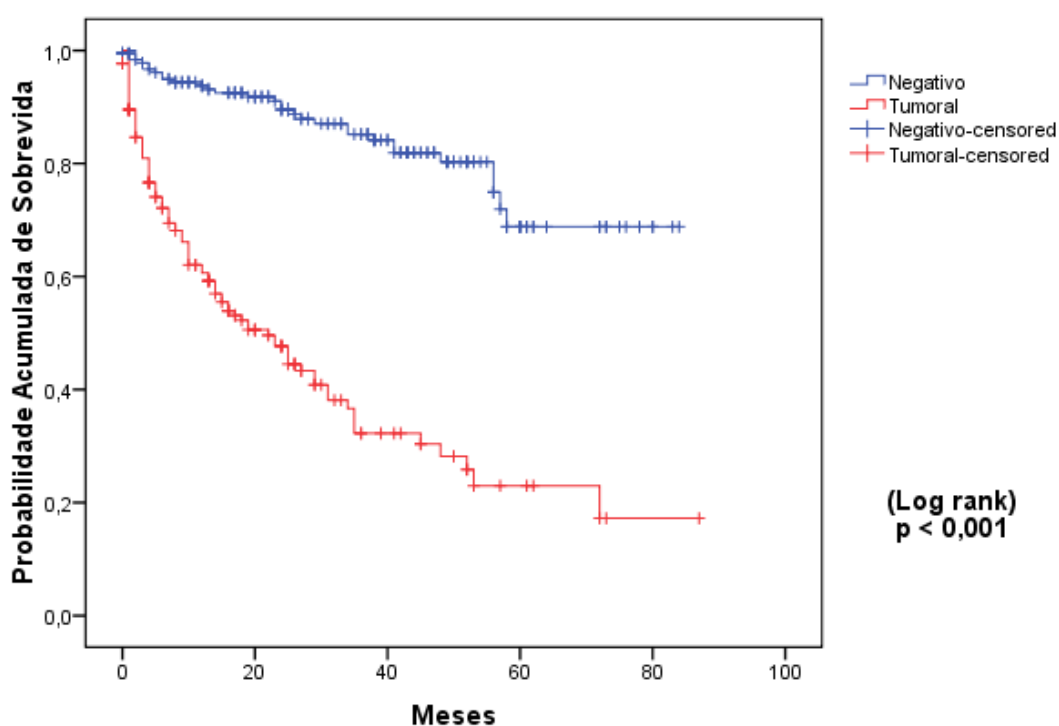


Figura 11 – Estimador de *Kaplan-Meier* para a curva de sobrevida de acordo com o linfonodo clínico nos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

4.5.7. Sobrevida de acordo com a recidiva

A probabilidade acumulada de sobrevida em 87 meses foi de 76,1%, para os pacientes que não apresentaram recidiva e 7% para os que apresentaram, conforme visto na Figura 12.

A sobrevida média estimada foi de 73,6 meses (IC = 68,5 a 78,7) para os pacientes que não apresentaram recidiva e para aqueles com recidiva foi de 29,8 meses (IC= 25,2 a 34,3).

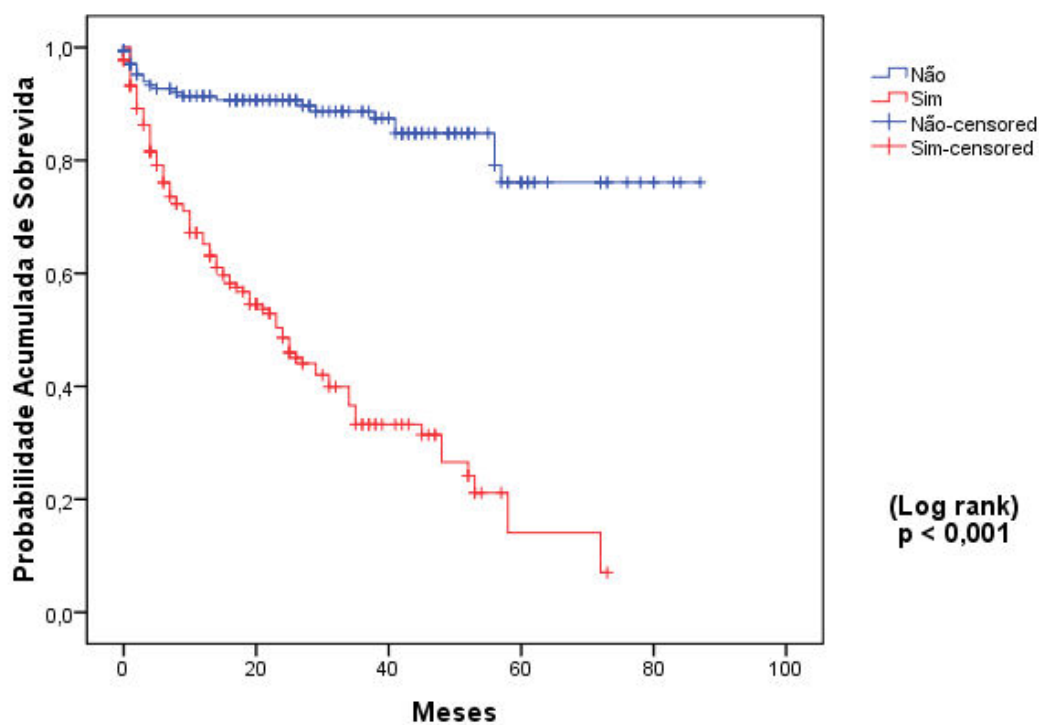


Figura 12 – Estimador de *Kaplan-Meier* para a curva de sobrevida de acordo com recidiva nos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

4.6. Letalidade

No que concerne à avaliação da letalidade por melanoma para esta amostra, dos 369 pacientes compreendidos no estudo, 128 deles (34,7%) foram a óbito nesse período, conforme visto na Figura 13. A Figura 14 expressa essa relação em função do sexo dos pacientes ($p=0,087$).

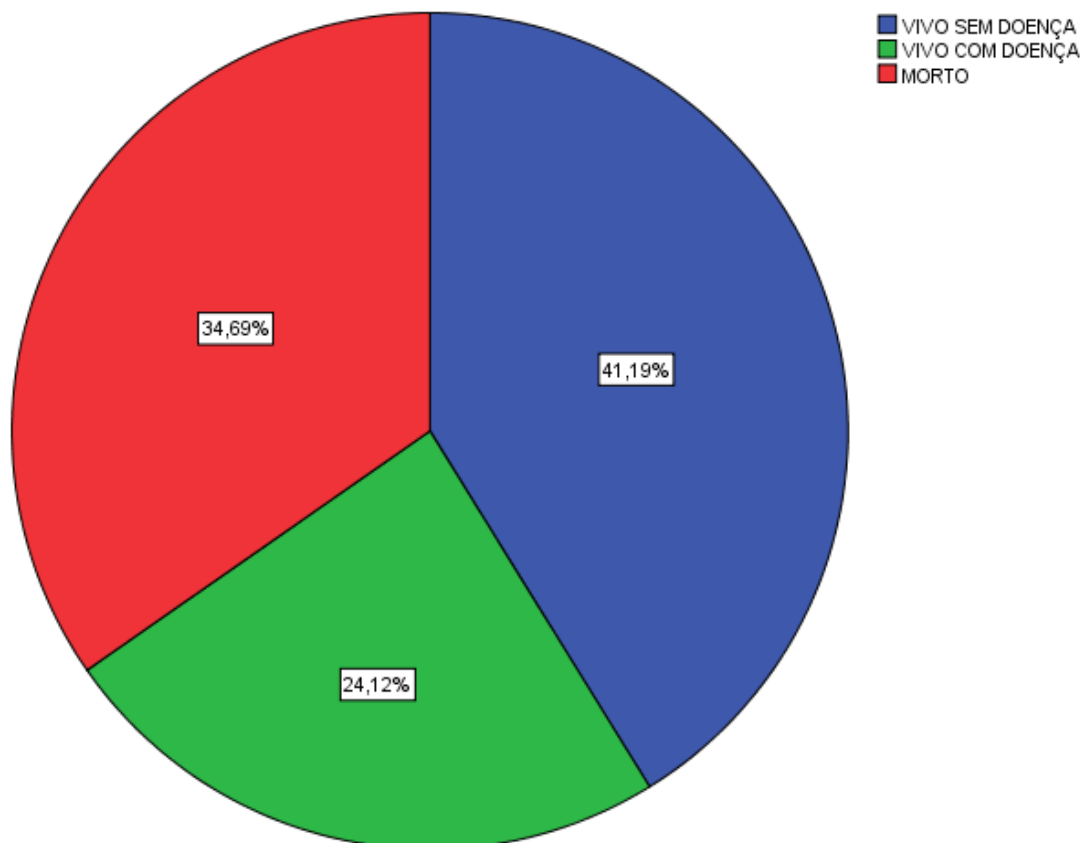


Figura 13 – Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme a mortalidade.

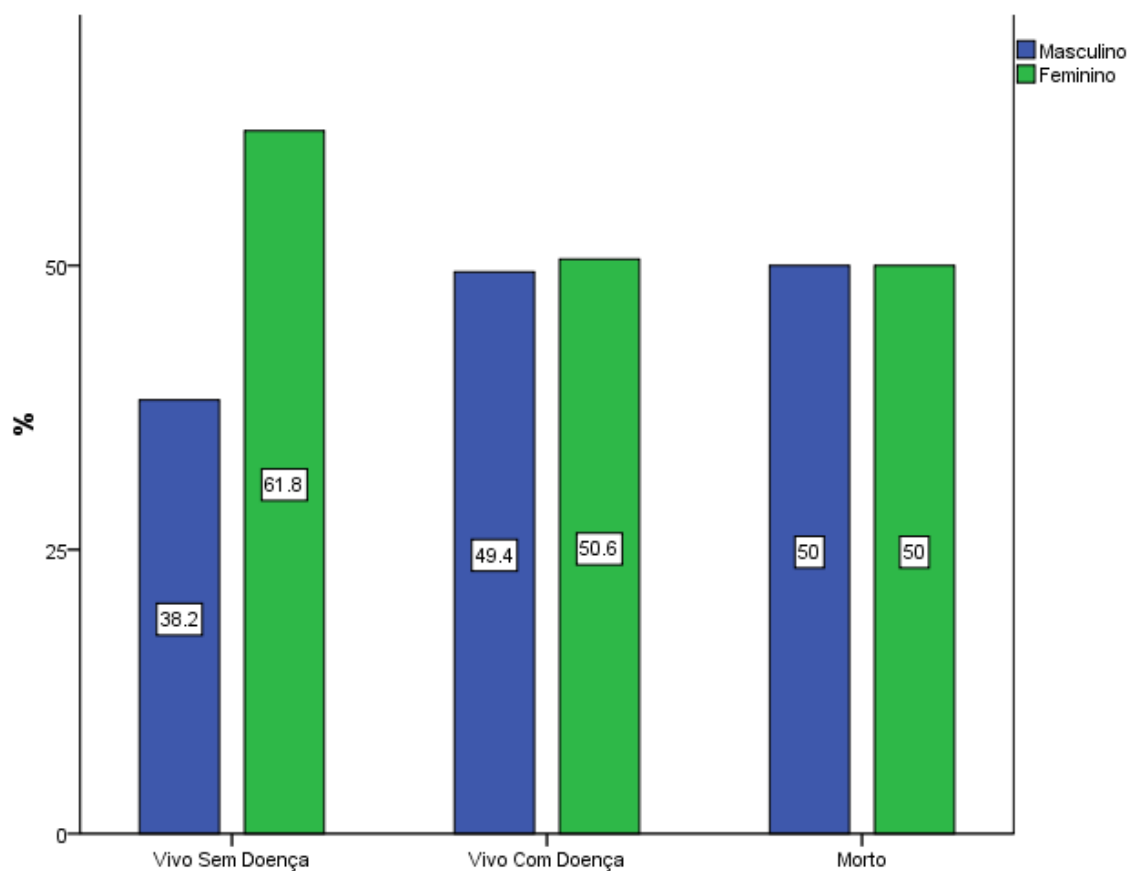


Figura 14 – Distribuição dos 369 casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, conforme o status final, por sexo.

Agrupando-se os casos pelas suas espessuras observou-se maior letalidade para melanomas cutâneos intermediários e espessos. No grupo de pacientes com doença recidivante todos os pacientes que faleceram sucumbiram por causa do câncer, conforme expresso na Tabela 17.

Tabela 17 – Distribuição dos casos de melanoma primário cutâneo diagnosticados no Instituto do Câncer do Ceará – ICC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, quanto ao status final em relação ao grupo etário, raça, ulceração, Breslow e Clark.

Variáveis		STATUS FINAL							
		VIVO SEM DOENÇA		Vivo com doença		Morto		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Grupo etário	< 56 anos	92	54,1	29	17,1	49	28,8	170	100,0
	≥ 56 anos	60	30,2	60	30,2	79	39,7	199	100,0
Ulceração	Não	63	51,2	31	25,2	29	23,6	123	100,0
	Sim	77	35,8	49	22,8	89	41,4	215	100,0
Breslow	0 – 0,76 mm	35	62,5	7	12,5	14	25,0	56	100,0
	0,77 – 1,0 mm	18	48,6	6	16,2	13	35,1	37	100,0
	1,01 – 2,0 mm	31	44,9	14	20,3	24	34,8	69	100,0
	2,01 – 4,0 mm	30	34,5	30	34,5	27	31,0	87	100,0
	> 4,0 mm	30	32,6	20	21,7	42	45,7	92	100,0
Clark	I	16	57,1	7	25,0	5	17,9	28	100,0
	II	26	57,8	7	15,6	12	26,7	45	100,0
	III	60	50,8	23	19,5	35	29,7	118	100,0
	IV	34	30,4	29	25,9	49	43,8	112	100,0
	V	8	20,0	11	27,5	21	52,5	40	100,0

5. DISCUSSÃO

O melanoma cutâneo (MC) é neoplasia maligna, potencialmente fatal, cuja incidência tem aumentado nas últimas décadas (PARKIN 2005, MENDES 2010). Sua chance de cura está condicionada ao diagnóstico precoce (NCCN Guidelines 2012). A Figura 1 mostra a evolução da incidência dos casos em nossa instituição o que está de acordo com a literatura. O conhecimento da epidemiologia desta doença fornece subsídios para aplicação de medidas preventivas primárias e secundárias, fundamentais para determinar estratégias de saúde pública.

Estudos com casuísticas significativas e dados fidedignos são imprescindíveis. No Brasil ainda há carência de ampla base de dados que possibilite estudos relacionados à incidência, à taxa de mortalidade e às diversas variáveis demográficas importantes para o conhecimento exato do comportamento da doença.

O primeiro passo para desenvolvimento de estratégias para a prevenção da doença é avaliar a magnitude do problema e as características da população afetada (MARKS 1996).

Casuísticas institucionais isoladas, embora nem sempre forneçam dados que possam ser interpretados como reflexo do desempenho da doença no país, certamente constituem ferramentas para estudos epidemiológicos, clínicos e aplicados. Nas últimas décadas as instituições de referência para o atendimento do MC preocupam-se em formar banco de dados com o máximo de informações relevantes.

Para padronizar os dados epidemiológicos relacionados à melanoma, em 2004, o Grupo Brasileiro de Melanoma criou o Registro Brasileiro de Melanoma, o que permite a

avaliação clínica completa dos pacientes e posterior divulgação de dados nacionais (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA).

Além do aumento na incidência também encontrou-se predomínio do sexo feminino (55,01%) fato este que está em acordo com o apresentado em outros trabalhos (SCOGGINS 2006, GOMEZ 2008).

O risco estimado de desenvolver melanoma invasivo para uma pessoa que vive nos Estados Unidos aumentou dramaticamente, o risco de vida para uma pessoa nascida em 1935 era estimado em 1:1500 (KOPF 1982) em comparação com 2010 estimativas de risco de 1:39 para homens caucasianos e 1:58 para mulheres caucasianas (RIEGEL 2010).

As taxas de incidência estão aumentando mais rapidamente em indivíduos mais velhos, dobrando durante um período de 25 anos (1983 a 2007), para os homens com idade entre 60 a 64 anos, e quadruplicando, para os homens de 75 a 79 (CANCER INSTITUTE 2010). A incidência de melanomas mais espessos tem sido crescente para os homens com mais de 65 anos (CANCER INSTITUTE 2010).

O aumento da incidência tem sido atribuído, em parte, a diversos fatores não biológicos: aumento nas taxas de rastreio, com detecção de lesões mais finas indolentes (SWERLICK 1996), aumento no número de biópsias da pele, e as alterações na interpretação histológica inicial da evolução das lesões (WELCH 2005).

No entanto, um estudo de dados da *US Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER, 1992-2004) de indivíduos brancos evidenciou que o aumento da incidência de melanoma incluía todas as espessuras de tumor e comportava todos os níveis socioeconômicos (LINOS 2009). O maior aumento foi entre indivíduos de baixo nível

socioeconômico, que são menos propensos a ter acesso a serviços de triagem, situação bastante comum ao nosso sistema de saúde.

Esses dados estão em concordância com os resultados de estudos epidemiológicos realizados em outros países, como a Escócia (um aumento de 303% para os homens e 187% para mulheres) (MACKIE 2002), dos Estados Unidos (aumento da incidência de melanoma cutâneo) (DENNIS 1999, JEMAL 2001), da Austrália (um aumento de mais de 50% em mulheres e mais do que o dobro em homens), (MACLENNAN 1992), da Suécia (5% de aumento anual) (MANSSON-BRAHME 2002), do Japão (razão aumento anual de mortes de 6,3%) (OHTSUKA 2003) e Canadá (3-7% ao ano por aumento da frequência de casos novos, mesmo dobrando a cada período de 10-15 anos, dependendo da população estudada) (CARMICHAEL 1992).

A média de idade foi de 56,68 anos, dado que se assemelhou aos resultados da casuística nacional cujas amostras abrangiam pacientes adultos (BORGES 2007, LEBSA WEBER 2007, SORTINO-RACHOU 2006, FERNANDES 2005, CARVALHO 2004, COSTA SOARES DE SA 2004, PINHEIRO 2003, BAKOS 2002, LAPA 2002, MAIA 2002, GON 2001, CRIADO 1999, CASTRO 1996, FERNANDES 1996, NASSER 1993, BAKOS 1991, DICK 1989). Observou-se uma maior média de idade ao diagnóstico para o sexo masculino, 58 anos contra 56 anos para o sexo feminino. A Figura 5 mostra a relação entre os sexos e as idades. O fato de ter-se homens mais velhos e mulheres mais novas no grupo justifica a média de idade maior no grupo do sexo masculino. Observamos predomínio em mulheres, sendo que nesse gênero há uma tendência de surgimento mais cedo que nos homens, embora não justificada pela análise estatística ($p = 0,174$).

Apesar desses resultados sejam classicamente conhecidos, ainda não se sabe o real motivo pelo qual o melanoma mostra a tendência de aumento das taxas de diagnóstico na meia-idade. Supõe-se, que ocorra aumento em faixas etárias mais avançadas, em virtude do efeito cumulativo da radiação solar e deterioração do sistema imune (DENNIS 1999).

A maioria dos pacientes do estudo se declarava da cor branca (50,7%). Gloster e Neal (2006) apresentaram taxa de melanoma cutâneo entre brancos e negros norte-americanos na razão de 16:1. A menor incidência de melanoma na raça negra pode ainda ser subestimada pela baixa suspeita diagnóstica, o que eleva a morbimortalidade por cânceres de pele nessa raça em relação aos caucasianos (GLOSTER 2006).

Nessa casuística, maior percentual de pacientes com MC tinha como sítio primário o tronco, seguido pelos membros e região cefálica. Esses dados corroboram com algumas publicações da literatura (GON 2001, CRIADO 1999). Os brancos tiveram maior incidência nas áreas mais comumente expostas ao sol, embora diferenças nos vestuários e nos estilos de vida são fatores que determinam a topografia das lesões (CLARK 2007).

No que se refere à classificação clínica e histológica do MC, quase metade dos casos desse estudo era de lentigo maligno melanoma (LMM) (48,8%), seguido de extensivo superficial (MES) (14,6%), acral (MA) (14,1%), nodular (MN) (12,7%), e *in situ* (4,9%), conforme a Tabela 5.

A Tabela 9 mostra que o lentigo maligno foi o subtipo histológico predominante, tanto na raça branca quanto nos não brancos ($p = 0,006$) com a região cefálica como sítio preferencial. O subtipo acral predominou em membros inferiores ($p < 0,001$), sendo a maioria com ulceração. Já no subtipo nodular não houve predomínio quanto à raça, localização além do que a ulceração foi incomum.

Em revisão de 84.836 registros de melanoma do *National Cancer Data Base Report*, (CHANG 1998) 57,6% dos melanomas foram classificados como MES, 18,9% do tipo MN, 21,4% do tipo LMM e apenas 2,1% classificados como MA. Alguns estudos, no entanto, mostram predomínio de MN sobre o MES (GON 2001, BORGES 2007) fator atribuído, entre outros, às diferenças raciais e étnicas decorrentes da miscigenação de raças no Brasil (BAKOS 1991).

Com relação ao grau de invasão, a maioria dos pacientes apresentava invasão além da camada basal, 90,24% contra 4,9% dos casos de melanoma *in situ* (Figura 4). Sortino-Rachou *et al* (2006) encontraram, em uma amostra de 290 pacientes, apenas 8 (2,8%) com diagnóstico de melanoma *in situ*. Fernandes *et al.* (2005) em casuística de 65 pacientes, também demonstraram índices menores de diagnóstico de melanoma *in situ* (21,5%). A Tabela 3 evidencia o alto grau de ulceração já à admissão dos pacientes no nosso Serviço (58,3%) e a Tabela 8 nos mostra que raramente há ulceração em tumores não invasivos ($p = 0,019$).

A ulceração do melanoma maligno cutâneo é uma característica clínica que está associada a lesão mais agressiva (FERREIRA 1997). A taxa de sobrevida em cinco anos, que é de 80,0% para os melanomas malignos cutâneos clinicamente localizados e não ulcerados, não ultrapassa 55,0% para os tumores com ulceração (KUFE 2006), fator relacionado com o provável componente angioinvasivo e maior probabilidade de disseminação vascular desses tumores (MACKIE 2000).

Nesta casuística, encontraram-se 215 lesões com presença de ulceração (58,3%). Mais de 41% dos pacientes (41,4%) com ulceração faleceram por melanoma, contra apenas 23,6% de óbito entre os pacientes sem essa manifestação (Tabela 22). Essas taxas

mostraram-se estatisticamente significativas ($p = 0,003$, Tabela 22), corroborando com os dados da literatura. Proença *et al.* (1991) também demonstraram a ulceração como fator de mau prognóstico, fato este que pode ser observado com a curva de sobrevida desses pacientes (Figura 10).

A Tabela 4 alerta para a enorme parcela de pacientes com linfonodo clínico tumoral já a admissão (47,4%), fato este que altera de forma expressiva a sobrevida destes doentes (Figura 11). O percentual de pacientes com recidiva que tinham linfonodo clínico tumoral foi de mais de 70% ($p < 0,001$), fato que ratifica a importância do acometimento linfonodal como importante fator prognóstico. Na Tabela 12 observamos que do total dos homens 57% apresentavam linfonodo tumoral já a admissão ($p = 0,002$). O mesmo ocorreu em mais de 58% dos casos ulcerados ($p < 0,001$) e nos melanomas mais avançados com Breslow a partir de 2,01mm ($p < 0,001$) e Clark a partir de IV ($p < 0,001$), chamando atenção o fato de que 74,4% dos casos com Clark V tinham linfonodo tumoral. Quanto à associação dos subtipos histológicos ao acometimento linfonodal observamos uma predominância do linfonodo negativo na maioria dos casos, exceto no lentigo maligno que teve 58,8% dos seus casos com linfonodo positivo ($p = 0,001$).

Esses achados refletem particularidades do grupo, entretanto chamam a atenção para o fato de que uma maior suspeita diagnóstica dos profissionais de saúde para MC, conduziria a uma maior parcela de pacientes com estádios precoces da doença. Ratificamos aqui a importância de treinamento e campanhas de saúde a fim de que possamos alertar os pacientes e profissionais sobre lesões suspeitas.

Em 1969, Clark *et al.* (1969) descreveram uma classificação do melanoma com base na extensão da invasão tumoral em relação às camadas anatômicas da pele e mostraram que

o nível de invasão estava relacionado com a sobrevida. Essa categorização foi representada por cinco níveis, sendo o nível I aqueles tumores limitados à epiderme e o nível V os que já comprometiam o tecido celular subcutâneo. Neste trabalho, 343 pacientes foram classificados de acordo com Clark, conforme mostrado na Tabela 7.

A maioria dos pacientes com tumores invasivos apresentava-se em nível III (32% da amostra total) – o tumor invade toda a espessura da derme papilar até a interface com a derme reticular – seguido pelos níveis IV (5,8%) – células malignas avançam através da derme reticular e II (7,7%) – células malignas penetram na membrana basal e invadem a porção superior da derme papilar. Os dados contidos na Tabela 11 revelam a maior incidência do nível III em brancos (35,1%) ($p = 0,033$) e do nível IV nos pacientes com ulceração (39,2%) ($p < 0,001$). Ela apresenta ainda a predileção do subtipo lentigo maligno pelos níveis III e IV com 39,3% e 35,8%, respectivamente. Para o subtipo extensivo superficial a maior incidência foi no nível III, com 42,6% de seus casos. Já nos subtipos nodular e acral o predomínio foi do nível IV, com 45,2% e 37,3%, respectivamente. Além disso, a Tabela 11 ratifica o esperado que é uma maior espessura tumoral, índice de Breslow, associado a uma maior invasão medida através do Clark.

Borges *et al.* (2007) apresentaram resultados de 31,0% de casos em nível III, 28,8% nível II e 24,4% nível IV. Em estudo realizado na Espanha, Ocaña-Riola *et al.* (2001) encontraram frequência de 24,0%, 30,0% e 31,0% para níveis II, III e IV, respectivamente, e Balzi *et al.* (BALZI 1998) na Itália, encontraram maior frequência de melanoma Clark III e IV.

A Figura 9 lembra de que é importante ressaltar que, para cada nível de Clark, são encontradas diferentes profundidades do tumor com distintas sobrevidas. No nível II, por

exemplo, supostamente de bom prognóstico, em que se estima uma sobrevida em cinco anos de 98,0%, encontram-se profundidades por vezes superiores a 3,5 mm, que, antagonicamente ao nível em questão, revelam sobrevida em cinco anos de 45,0% (SIM 1997).

Na tentativa de resolver essa discordância, Breslow, em 1970, descreveu um sistema de medição da espessura vertical do tumor em milímetros, desde o topo da camada granulosa ou base de úlcera até a mais profunda extensão do tumor, com uso de ocular micrometrada, que permitia melhor reprodutibilidade e maior exatidão entre os patologistas, apresentando, ainda, excelente correlação com a sobrevida em cinco anos (BRESLOW 1970).

Balch *et al.* (2001) coletaram, em 2001, dados de 13 instituições, somando 17.600 casos, e, ratificando estudos anteriores, demonstraram que a espessura do tumor é o preditor mais forte do prognóstico dos pacientes com MM, por estar associada a um risco crescente de recorrência local, metástases regionais e a distância. O prognóstico piora com a espessura crescente como uma função logarítmica contínua. A taxa de mortalidade começa a formar um platô com aproximadamente 8,0 mm de espessura, mas nunca atinge 100,0%. A comparação entre os dois sistemas mostrou que o nível de Clark acrescentou pouco ao prognóstico quando determinada a espessura de Breslow (BATTISTI 2008).

Em relação à espessura do tumor, medida conforme o índice de Breslow, tivemos em nossa série quase metade dos casos (48,5%) com tumores avançados com Breslow maior que 2,01mm. A média observada foi de 4,23mm. A distribuição de frequência dos casos, nos intervalos de espessura de Breslow, preconizados pelo Grupo Brasileiro de Melanoma em 2003 está descrito na Tabela 6. A Tabela 10 nos mostra que a região cefálica

($p = 0,02$) bem como os subtipos lentigo maligno melanoma, extensivo superficial e acral ($p < 0,001$) foram mais acometidos por tumores entre 2,01 a 4,0mm, enquanto que os com espessura maior que 4,0mm predominaram em membros inferiores e superiores ($p = 0,02$) e nos melanomas nodulares ($p < 0,001$).

Quando comparados a relatos internacionais, os resultados da presente casuística mostraram-se elevados. Em uma revisão de 1.254 casos de melanoma na França (LIPSKER 1999) a espessura tumoral média foi de 1,48 mm, demonstrando um considerável aumento no diagnóstico de melanoma de pequena espessura no país.

A incidência maior de melanomas ditos “finos” (até 1,50 mm de espessura), em contraste com a estabilização de melanomas “grossos” (maior que 3,50 mm), também foi reportada por MacKie (1997) com maior diagnóstico de melanoma de pequena espessura para ambos os sexos. Ocanã-Riola *et al.*, (2001) entretanto, encontraram valores diferentes dos demais, com apenas 36,0% casos de melanomas “finos” e com média de profundidade de 2,77 mm.

Considerando a profundidade da invasão observamos que em nossa série houve predomínio de tumores mais avançados. Tal fato se deve, em parte, ao fato de sermos instituição de referência em oncologia no Estado do Ceará, de maneira que nos são enviados, em sua maioria, os casos mais complexos. Tal fato justifica o expressivo índice de recidiva nos doentes do nosso estudo (50,8%), conforme Tabelas 13 e 14.

A Tabela 15 nos mostra a predileção da recidiva em pacientes mais velhos, mais de 58% dos casos acima da média de idade ($p = 0,003$); tumores invasivos, mais de 52% desses casos recidivaram, ($p < 0,001$); ulcerados, sendo que mais de 63% deste recidivara, ($p < 0,001$), além dos tumores avançados com Breslow maior que 2,01mm ($p < 0,001$) e

Clark a partir do nível III ($p < 0,001$). A probabilidade acumulada de sobrevida para os pacientes com recidiva foi de apenas 7% em 87 meses, conforme mostra a Figura 12.

A proporção de óbitos decorrentes do melanoma cutâneo no nosso estudo foi de 34,7% (Figura 13). Curiosamente em nossos casos houve equidade na proporção dos óbitos quanto ao sexo, conforme ilustrado na Figura 14 ($p = 0,087$). MacKie (1997) relatou mortalidade em cinco anos entre homens e mulheres na proporção de 31,0% e 18,0%, respectivamente, com índices crescentes entre os primeiros e decrescentes entre as últimas.

No que concerne à avaliação da sobrevida, temos que a sobrevida global média estimada para os pacientes foi de aproximadamente 53 meses e a probabilidade acumulada em 72 meses foi de 44,8%, conforme ilustrado na Figura 6. Criado *et al.* (1999) acompanharam por cinco anos 131 pacientes e obtiveram índice de sobrevida de 73,0%. Sortino-Rachou *et al.* (2006) encontraram sobrevida média de 81,4% em um período de 12 anos de observação. Nossos pacientes foram avaliados desde o momento do diagnóstico, confirmado por laudo histopatológico, até o momento em que saíram do estudo, ou por óbito ou por último contato ambulatorial. Ratifica-se aqui, mais uma vez, que a sobrevida dos nossos pacientes é mais baixa, em relação a outras séries, em parte pelo fato de nossos pacientes chegarem já em estágio avançado da doença ao nosso Serviço.

A probabilidade acumulada de sobrevida para os nossos pacientes com idade abaixo e acima da média foi de 54,2% e 36,8%, respectivamente ($p = 0,006$, Figura 7). Em um estudo conduzido nos Estados Unidos, Jemal *et al.* (JEMAL 2000) avaliaram a mudança dos padrões de mortalidade por melanoma maligno entre norte-americanos brancos entre os períodos de 1950 a 1954 e 1990 a 1994 e encontraram taxas de mortalidade crescentes em

ambos os sexos, mais pronunciadas entre os homens, e em quase todas as faixas etárias, exceção ao grupo de jovens menores de 25 anos, que apresentou índice decrescente.

Na Austrália, observou-se uma tendência de queda nas taxas de mortalidade de melanoma entre o final dos anos 1980 até 2002, para homens e mulheres com idades entre 35 a 54 anos (-2,4% e -2,9%, respectivamente), enquanto as taxas permaneceram estáveis aquelas com idade entre 55 a 79 anos (BAADE 2005).

Nos Estados Unidos, de 2002 a 2006, as taxas de mortalidade diminuíram em homens e mulheres com menos de 65 anos, mas aumentou para os indivíduos mais velhos (6,6% para os homens e 0,6 % para as mulheres) (JEMAL 2011, POLLACK 2011). O declínio da mortalidade observado em pacientes mais jovens pode representar os efeitos da educação pública sobre a detecção precoce e tratamento.

Não há estudos clínicos que demonstrem que o rastreamento diminui a mortalidade por melanoma. No entanto, cinco anos após a conclusão de um programa de triagem, envolvendo cerca de 400 mil participantes na Alemanha, as taxas de mortalidade por melanoma na área protegida eram 50% mais baixas do que os observados na área não abrangida (BREITBART 2012).

Na Suécia, Cohn-Cedermark *et al.* (2000) encontraram dados diferentes da maioria das publicações, observando estabilidade dos valores de mortalidade por melanoma entre a amostra total e decréscimo estimado de 2,3% ao ano entre as mulheres. Essa tendência coincide com incentivo às campanhas educacionais de prevenção ao câncer de pele, direcionadas ao público em geral, nesse país.

A mortalidade foi crescente com o aumento da profundidade de Breslow e a invasão de Clark. A análise estatística mostrou-se significativa ao comparar a mortalidade por

melanoma entre os diferentes níveis de Breslow ($p = 0,017$) e Clark ($p < 0,001$), revelando-se uma maior gravidade entre os pacientes com lesões avançadas (Figuras 8 e 9). Em estudo conduzido por Lashitiotakis *et al.*, (2006) encontrou-se aumento da proporção de tumores diagnosticados com espessura inferior a 1,0 mm entre os períodos de 1976-1989 e 1990-2003; em paralelo, a mortalidade decresceu 2,0% ao ano entre os homens e 4,9% ao ano entre as mulheres. Garber *et al.* (1992) relatam que o risco de morrer por melanoma é linearmente crescente com o aumento da espessura do tumor, até uma profundidade de 6,0 mm, a partir de quando o risco atinge um platô. Lapa *et al.*, (2002) encontraram 100,0% dos pacientes com melanomas “finos” livres da doença em oito anos, valor que caiu para 36,4% nos pacientes quando a profundidade ultrapassava 3,50 mm.

Melanoma tornou-se um problema de saúde pública mundial (FERLAY 2010, PARKIN 1999, JEMAL 2011). A maior medida de efeito para diminuir as taxas de incidência de melanoma, para diminuir a mortalidade por esse câncer e para aumentar a sobrevida livre de doença é, sem dúvida, a prevenção.

Pelo menos dois terços do melanoma de pele clara em populações em todo o mundo pode ser atribuída à exposição à radiação ultravioleta (UV) a partir de fontes naturais e artificiais (ARMSTRONG 1993). Com base neste e outros dados que implicam a luz UV como um factor de risco para o melanoma, reduzindo a exposição à radiação UV tem sido defendido como um método para reduzir a incidência desta malignidade (ARMSTRONG 1993, GILCHREST 1999).

A prevenção primária envolve evitar a exposição solar em horários de maior irradiação dos raios ultravioletas, entre 10 e 16 horas, estimular o uso de medidas físicas de proteção solar, como chapéus e sombrinhas, e também o uso de protetores solar. A

prevenção secundária envolve a população e os profissionais de saúde ao diagnosticarem precocemente lesões malignas de pele.

Uma variedade de medidas de saúde pública tem sido implementadas, na tentativa de reduzir o risco de câncer de pele, incluindo melanoma. É preciso, no entanto, desenvolver esforços junto à classe médica, aos responsáveis por tomadas de decisões no sistema de saúde e aos formuladores de políticas de educação para que a prevenção ao câncer de pele seja incorporada ao cotidiano da população e iniciada já na infância, reduzindo, assim, a exposição cumulativa ao sol e suas consequências.

A mídia é outra saída para aumentar a consciência da proteção do sol informando ao público de como o risco de exposição à radiação UV eleva as chances de desenvolver uma neoplasia de pele. No entanto, nenhum estudo diretamente ligada a implementação de programas de saúde pública para a redução da incidência de melanoma.

6. CONCLUSÕES

Estudos epidemiológicos são importantes ferramentas para melhor conhecimento das características e do comportamento das doenças do nosso meio.

Neste estudo foram analisados resultados do tratamento de 369 pacientes com diagnóstico de melanoma. O nível de Clark, o índice de Breslow e o comprometimento linfonodal representaram os fatores prognósticos mais relevantes, estando de acordo com a literatura.

Infelizmente, um dado que diferenciou a população estudada foi o estágio avançado da doença já na admissão. Conclui-se então que:

- ✓ O perfil do paciente caracterizou-se por ser do sexo feminino, na quinta década de vida, branco, com lesões em membros inferiores, tumores invasivos, ulcerados e com acometimento linfonodal clínico já à admissão;
- ✓ Anatomopatológico de Lentigo Maligno Melanoma, com espessura maior que 2,01mm e nível de invasão III;
- ✓ No grupo dos pacientes participantes do estudo 34,7% evoluíram para óbito;
- ✓ A espessura tumoral, o nível de invasão, a ulceração, o acometimento linfonodal e a recidiva tumoral mostraram-se como importantes fatores prognósticos com impacto direto na sobrevida dos pacientes.

Acreditamos que o delineamento das populações de risco e o estabelecimento de diretrizes de conduta, programas de detecção e tratamento precoces além da educação e conscientização da população e dos profissionais da área de saúde, em todos os níveis de atenção, serão os maiores fatores de impacto positivo na mortalidade específica do melanoma.

O Estado do Ceará está entre os menos favorecidos dentro de uma região do país já considerada pobre. A propósito disto, a educação e a informação, são consideradas fortes armas na atualidade contra o câncer, visto que, em estádios precoces, a cura do câncer de pele melanoma é possível.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam YG, Efrom G - Cutaneous malignant melanoma: current views on pathogenesis, diagnosis, and surgical managements. *Surgery*, 93(4):481-94, 1983.

Ariel IM - Theories regarding the etiology of malignant melanoma. In. ARIEL IM - Malignant melanoma. New York: Appleton-Century-Crofts, 1981; 2:9-32.

Armstrong BK, Kricker A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; 3:395.

Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

Baade P, Coory M. Trends in melanoma mortality in Australia: 1950-2002 and their implications for melanoma control. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29:383.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, *et al.* Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3622-34.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635-48.

Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A Multifactorial analysis of melanoma: Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow staging methods. *Ann Surg* 1978;188(6):732-42.

Balzi D, Carli P, Giannotti B, Buiatti E. Skin melanoma in Italy: a population-based study on survival and prognostic factors. *Eur J Cancer*. 1998;34(5):699-704.

Bakos L. Melanomas malignos e etnia. *An bras Dermatol*. 1991;66(6):299-302.

Battisti, Rúbia. *Melanoma primário cutâneo: cinco anos de seguimento*. Florianópolis, 2008.

Borges SZ, Bakos L, Cartell A, Wagner M, Agostini A, Lersch E. Distribution of clinicalpathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. *Int Journal of Dermatol*. 2007;46(7):679–86.

Borges SZ, Bakos L, Cartell A, Wagner M, Agostini A, Lersch E. Distribution of clinicalpathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. *Int Journal of Dermatol*. 2007;46(7):679–86.

Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:201.

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

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970;182:572

Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER website, 2012. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007.

Cancer incidence in five continents. Vol V. IARC Sci Publ, 1987; (88):1-970.

Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. Semin Surg Oncol 1998; 14:272-5.

Carmichael VE, Wilson KS. Primary cutaneous malignant melanoma: Experience of British Columbia Cancer Agency from 1972 to 1981. CJS. 1992;35:589-97.

Carvalho CA, Giugliani R, Ashton-Prolla P, Cunha ME, Bakos L. Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no Sul do Brasil. An bras Dermatol 2004;79(1):53-60.

Castro LGM, Toyama CL, Gomes AP, Freire MA, Britto TF. Câncer de pele em clínica particular em São Paulo – SP. *An bras Dermatol*. 1996;71(6):471-76.

Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84.836 cases from the past decade. *Cancer*. 1998; 83(8):1664-78.

Clark LN, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME. Association between anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(5):768-73.

Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC Jr. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705.

Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long-term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2 cm versus 5 cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8- 2.0 mm. *Cancer* 2000; 89:1495-501.

Cohn-Cedermark G, Mansson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Johansson H, Ringborg U. Trends in mortality from malignant melanoma in Sweden, 1970-1996. *Cancer*. 2000;89(2):348-55.

Costa Soares de Sá B, Rezze GG, Scramin AP, Landman G, Neves RI. Cutaneous melanoma en childhood and adolescence: retrospective study of 32 patients. *Melanoma Research*. 2004;14:487-92.

Cotran R, Kumar V, Collins T. Robbins bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro. Elsevier Editora; 2005.

Criado, PR; Vasconcellos, C; Sittart, JAS; Valente, NYS; Moura, BP; Barbosa, GL; Ichihara, C. Melanoma maligno cutâneo primário: estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 1999;45(2):157-62.

Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: Data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. *Arch Dermatol*. 1999;135:275-80.

Dennis LK. Increasing risk of melanoma with increasing age. *JAMA*. 1999; 282(11):1037-8.

Dick OW, Santos MLR, Santos FAR, Frischenbruder JA, Costa PG, Rocha VHB. Melanoma maligno: idade X estadiamento clínico. Estudo retrospectivo de 161 casos. *An bras Dermatol*. 1989;64(3):151-3.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010.

Fernandes NC, Calmon R, Maceira JP, Cuzzi T, Silva CSC. Melanoma Cutâneo: Estudo prospectivo de 65 casos. *An Bras Dermatol*. 2005;80(1):25-34.

Fernandes NC, Cardoso ICL, Maceira J, Perez M. Melanoma: estudo retrospectivo de 47 casos. *An Bras Dermatol*. 1996;71:381-5.

Ferreira CMM, Macieira JMP, Coelho JMCO. Análise imunohistopatológica, clínica e evolutiva dos melanomas. *An bras Dermatol*. 1997;72(2):117-26.

Freedberg IM, Eisen AZ, Irmin MF, *et al*. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 6 ed. Estados Unidos da América: McGraw-Hill, 2003.

Friedman RJ, Heilman ER, Gottlieb GJ, Waldo ED, Rigel DS. Malignant melanoma: clinicopathologic correlations. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D. eds. *Cancer of the skin*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1991:125-41.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, *et al*. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):45-60.

Garber C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res.* 2007;17(2):117-27.

Garber C, Orfano OC. Epidemiology of malignant melanoma in Central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Pigment Cell Res.* 1992; Suppl 2:S285-94.

Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340:1341.

Gloster HM Jr, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):741-60.

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

Gomez B. P., Aragoes N., Gustavsson P., Lope V., L'opez-Abente G., and Poll'an M., "Socio-economic class, rurality and risk of cutaneous melanoma by site and gender in Sweden," *BMC Public Health*, vol. 8, pp. 33–38, 2008.

Grupo Brasileiro de Melanoma. Acesso em agosto de 2012. Disponível em: <http://www.gbm.org.br/>.

Guterman JV, Scher H - Melanoma In.: HOLLAND, FREI III E - Cancer medicine. 2.º Philadelphia. Lea & Febiger,1982; 2109-40.

Harris MN, Shapiro RL, Roses DF. Malignant Melanoma. Câncer. 1995;75(2):715-25.

Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, Lee JE, Reintgen DS, Mansfield PF, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. Ann Surg Oncol 1998; 5:322-8.

Hudson DA, Krige JEJ, Grobbelaar AO, Morgan B, Grover R. Melanoma of the face: the safety of narrow excision margins. Scand J Plast Reconstr Hand Surg 1998; 32:97-104.

INCA. Câncer de Pele Melanoma. Instituto Nacional do Câncer, 2012. Acesso em agosto de 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.

Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in melanoma incidence among whites in the United States. J Natl Cancer Inst. 2001;93:678-83.

Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. J Am Acad Dermatol 2011; 65:S17.

Jemal A, Devesa SS, Fears TR, Hartge P. Cancer surveillance series: changing patterns of cutaneous melanoma mortality rates among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(10):811-8.

Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.

Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: longterm results of the multinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:446-52.

Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ. The rising incidence and mortality rate of malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8:760.

Kufe DW, Ollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Holland JF, Frei E, Hong W K, Hait WN. *Cancer medicine*. 7^a ed. Ontario, Canada: BC Becker; 2006.

Lapa MS, Guedes KF, Schalch FO, Landman G. Melanomas malignos cutâneos tratados no Hospital de Câncer de São Paulo. Estudo retrospectivo para avaliação, fatores prognósticos e sobrevida. *An Bras Dermatol.* 2002;77:313-20.

Lashitiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, *et al.* The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1973 to 2003. *Cancer.* 2006;107(6):1331-9.

Lebsa-Weber A, Nunes DH, Souza Filho JJ, Carvalho-Pinto CJ. Avaliação de 496 laudos anátomo-patológicos de melanoma diagnosticados no município de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. An Bras Dermatol. 2007;82(3):227-32.

Leieune IH - Epidemiology and etiology of malignant melanoma. Biomed Pharmacother, 40:91-9, 1986.

Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, et al. Increasing burden of melanoma in the United States. J Invest Dermatol 2009; 129:1666.

Lipsker DM, Hedelin G, Heid E, Grosshans EM, Cribier BJ. Striking increase of thin melanoma contrasts with stable incidence of thick melanoma. Arch Dermatol. 1999;135(12):1451-6.

Louro ID. A Herança do Câncer. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia nº12, 2000; 32-41.

Machado A, Oliveira B, Pádua C, Wainstein A. Conduta para o melanoma maligno cutâneo. Rev Med Minas Gerais. 2004;14(3):173-9.

Maize JC. Malignant Melanocytic Neoplasms. In: Grant-Kels JM. Color atlas of dermatopathology. Series: Dermatology (Informa Healthcare)2007; 279-99.

Mac Kie RM. Melanocytic naevi and malignant melanoma. In: Champion RH. Burton JI, Ebling FGJ. eds. Textbook of Dermatology. 5th ed. Oxford: Blackwell, 1992:1525-60.

MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, *et al.* Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet*. 2002; 360(9333):587-91.

MacKie RM. Secondary prevention of cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res*. 1997; 7 Suppl 2:S151-4.

MacKie RM. Malignant melanoma: clinical variants and prognostic indicators. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(6):471-5.

Marks R, "Prevention and control of melanoma: the public health approach," *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 46, no. 4, pp. 199–216, 1996.

MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst*. 1992; 84:1427-32.

Mansson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish population 1976-1994. *Acta Oncol* 2002;41:138-46.

Mendes GL, Koifman RJ, Koifman S (2010) Mortality Frequency and Trends Attributed to Melanoma in Brazil from 1980–2005. *J Toxicol Environ Health* 73: 850–857.

Morton DL, Essner R, Kirkwood JM., Wollman RC. Malignant Melanoma. In: Holland JF, Frei E, Bast RC Jr, Pollock RE, Kufe DW, Weichselbaum RR, eds. *Cancer Medicine*. 6th ed. Ontário: Decker Inc; 2003. p. 2400.

Monzon J. CDKN2A mutations in multiple primary melanoma. *N Engl J Med*. 1998; 338:879.

Nasser N. Epidemiologia do melanoma maligno em Blumenau - SC. *An Bras Dermatol*. 1993;68(2):17-20.

Neves RJ, Belfort FA, Brandão M, Silva DCP, Jorge D, Parro F. Relatório final do consenso nacional sobre linfonodo sentinela do grupo brasileiro de melanoma. *Acta Oncol Bras*.2003;23:499-503.

Ocaña-Riola R, Martinez-Garcia C, Serrano S, Buendia-Eisman A, Ruiz-Baena C, Canela-Soler J. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(2):169-74.

Ohtsuka H, Nagamatsu S. Changing trends in numbers of deaths from Malignant Melanoma in Japan, 1955-2000. *Dermatology.* 2003;207:162-5.

Pinheiro AMC, Cabral ALSV, Friedman H, Rodrigues HA. Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999. *An Bras Dermatol.* 2003;78:179-86.

Parkin M, Bray F, Ferlay J, and Pisani P, “Global cancer statistics, 2002,” *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 55, no. 2, pp. 74–108, 2005.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827.

Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:S78.

Proença NG, Bernardes MF, Muller H, Jorge D, Frucchi H, Boix AS, *et al.* Fatores que influenciam sobre o prognóstico do melanoma maligno. *An bras Dermatol.* 1991;66(1):19-24.

Puppin D Jr, Cavegn BM. Biópsias em melanoma maligno. An bras Dermatol. 1993;68(3):141-3.

Rager EL, Bridgeford EP, Ollila DW. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. Am Fam Physician. 2005;72(2):269-76.

Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. CA Cancer J Clin 2010; 60:301

Sabiston DC, Townsend CM. Sabiston tratado de cirurgia. 17. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p.871-86.

Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Koutsis J, Braun-Falco O. Low and High risk Malignant Melanoma. Evaluation of Clinical and Histological Prognosticators in 585 cases. Eur J Cancer et Clin Oncol. 1983;19(2): 227-35.

Seigler HF - Investigate studies in the diagnosis and treatment of melanoma. Invest Radiol, 21(7):590-600, 1986.

Sim FH, Nelson TE, Pritchard DJ. Malignant melanoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72(6):575-9.

Scoggins C. R., Ross M. I., Reintgen D. S. et al., “Genderrelated differences in outcome for melanoma patients,” *Annals of Surgery*, vol. 243, no. 5, pp. 693–698, 2006.

Sober AJ, Chair, Chuang T, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, *et al.* Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:579-86.

Sortino-Rachou AM, Curado MP, Latorre MRDO. Melanoma cutâneo: estudo de base populacional em Goiânia, Brasil, de 1988 a 2000. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):449-55.

Swerlick RA, Chen S. The melanoma epidemic. Is increased surveillance the solution or the problem? *Arch Dermatol* 1996; 132:881.

Tovo LFR, Belfort FA, Sanches JA Jr. Melanoma cutâneo primário. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(1):7-8.

The National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 1. 2002.

Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ* 2005; 331:481.

