



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA



Estágio Tumoral e Sobrevivência em Pacientes Diagnosticados com Melanoma Tratados na Cidade de Porto Alegre

Autor: Facundo Zaffaroni Caorsi
Orientador: Professor Dr. Álvaro Vigo

Porto Alegre, 11 de Dezembro de 2015.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Matemática e Estatística
Departamento de Estatística

Estágio Tumoral e Sobrevivência em Pacientes Diagnosticados com Melanoma Tratados na Cidade de Porto Alegre

Autor: Facundo Zaffaroni Caorsi

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção
do grau de Bacharel em Estatística.

Banca Examinadora:
Professor Dr. Álvaro Vigo (orientador)
Doutorando Leonardo Stone Lago

Porto Alegre, 11 de Dezembro de 2015.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu querido e motivador orientador (e banca), Dr. Álvaro Vigo, por todo o apoio e ajuda dada ao longo deste trabalho, sendo paciente em todos os momentos e dedicando seu tempo para a realização do mesmo. Especialmente, sou muito grato a ele por uma conversa que tivemos ao longo do curso, na qual eu havia ido mal em uma prova e ele me apoiou e motivou, mostrando seu caráter como pessoa e carinho pelos alunos.

Agradeço ao doutorando Leonardo Stone Lago, médico oncologista, por aceitar o convite para compor a banca Examinadora, e por suas sugestões e contribuições para o estudo.

Meu mais profundo obrigado aos meus pais, Alejandra e Daniel, minha irmã, Valentina, minha avó, Elena, e a todos meus familiares por todo o apoio e motivação que me passaram ao longo desta jornada, sempre me incentivando a continuar nos momentos mais difíceis em que só conseguia chorar e pensar que não daria certo.

Aos meus queridos amigos que conheci ao longo da faculdade e a aqueles que conheci antes da mesma, que sempre entenderam quando não podia falar com eles ou participar de eventos importantes, e mesmo assim estavam lá para me ajudar no que fosse preciso.

Aos incríveis professores que tive o privilégio de conhecer e ser aluno ao longo do curso, que fizeram sempre seu melhor para transmitir seus conhecimentos.

Ao meu grande amigo e professor de Karatê, Charles, por me passar grande parte da sua filosofia de vida.

Aos meus colegas de trabalho que me possibilitaram experiências, conhecimentos e oportunidades incríveis, e me apoiaram nos momentos difíceis ao longo do trabalho, mesmo que isso significasse que eles teriam que trabalhar mais, ou deixar de contar com minha ajuda.

Por fim, mas ainda muito importante, à Patricia Pacheco, por possibilitar que este trabalho fosse realizado, respondendo milhares de perguntas realizadas referentes ao banco de dados e informações relacionadas ao melanoma.

“Esforçar-se para a formação do caráter; Fidelidade para com o verdadeiro caminho da razão; Criar intuito de esforço; Respeito acima de tudo; Reprimir o espírito de agressão.”
(Gichin Funakoshi)

RESUMO

Objetivo: Estimar a razão de azares para o óbito em pacientes diagnosticados com melanoma tratados em dois hospitais da cidade de Porto Alegre-RS, bem como descrever e analisar as características dos mesmos.

Métodos: Coorte retrospectiva contendo 563 pacientes diagnosticados no Hospital da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Santa Casa), registrados entre 2007 e 2013 (PUCRS), e entre 2002 e 2011 (Santa Casa). As variáveis foram classificadas seguindo a Classificação TNM (7ª edição) e AJCC (American Joint Committee on Cancer - 2009). Utilizou-se modelo de riscos proporcionais de Cox, com o intuito de estimar a razão de azares de óbito. Para associações, foi usado o teste baseado na estatística qui-quadrado de Pearson (com correção de continuidade de Yates, quando adequado) e resíduos ajustados. As análises foram realizadas utilizando o software SPSS Versão 18.0, com um nível de significância de 5%.

Resultados: Dos 563 pacientes, somente 492 foram utilizados para gerar o modelo final. As estimativas de associações obtidas por ele sugerem menor risco de óbito por melanoma para localização do tumor em membros inferiores ou superiores (RR=0,35; IC 95%: 0,180 - 0,669), aumento no risco para recidiva loco-regional (RR=19,22; IC 95%: 8,550-43,212) e à distância (RR=33,86; IC 95%: 15,885-72,181), e para estadiamento III (RR=3,60; IC95%: 1,629-7,591). A variável idade, sexo e regressão tumoral não entraram no modelo ($p > 0.05$).

Conclusão: Apesar de o estudo envolver somente pacientes com estágios I, II e III, parte dos resultados encontrados apontam na mesma direção que os apresentados pelo AJCC (2009) e alguns estudos nacionais. O local primário do tumor, o estágio tumoral e a presença de recidiva foram os fatores prognósticos importantes na sobrevida dos pacientes com melanoma neste estudo.

Palavras-chave: Melanoma. Modelo de riscos proporcionais de Cox. Sobrevida. Brasil.

ABSTRACT

Objectives: Estimate the hazard ratio of death in patients diagnosed with melanoma treated at two hospitals in Porto Alegre-RS, as well as describe and analyze their characteristics.

Method: Retrospective cohort containing 563 patients diagnosed at the Hospital of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) and the Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Santa Casa), registered between 2007 and 2013 (PUCRS), and between 2002 and 2011 (Santa Casa). Variables were classified according to the TNM Classification (7th edition) and AJCC (American Joint Committee on Cancer - 2009). We used Cox proportional hazard model in order to estimate the hazard ratio for death. Also, we used Pearson's chi-squared test (with Yates' correction for continuity, when appropriate) and adjusted residuals. Analyses were performed using SPSS Version 18.0, with a significance level of 0,05.

Results: From the 563 patients, only 492 were used to generate the final model. Estimates of associations obtained by the model suggest a lower risk of death from melanoma when the location of the primary tumor is in the lower or upper limbs (HR=0,35; IC 95%: 0,180 - 0,669), higher risk for locoregional recurrence (HR= 19,22; IC 95%: 8,550-43,212) and distance recurrence (RR=33,86; IC 95%: 15,885-72,181), and stage III (RR=3,60; IC95%: 1,629-7,591). Age, sex and tumor regression did not enter into the model ($p > 0,05$).

Conclusion: Although the study involves only patients with stages I, II and III, part of the results point in the same direction as those presented by AJCC (2009) and some national studies. The primary site, tumor stage and the presence of recurrence were important prognostic factors for survival of patients with melanoma in this study.

Key-words: Melanoma. Cox proportional hazard model. Survival. Porto Alegre.

Sumário

1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	8
1.1. TIPOS DE CÂNCER E CÂNCER DE PELE – INCIDÊNCIA E MORTALIDADE	8
1.2. MELANOMA E CARACTERÍSTICAS.....	11
1.3. FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO MELANOMA.....	14
1.4. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO TUMORAL.....	18
1.5. FATORES PROGNÓSTICOS.....	21
2. OBJETIVOS.....	24
2.1. OBJETIVO GERAL.....	24
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	29
INTRODUÇÃO.....	30
MÉTODO.....	32
RESULTADOS.....	34
DISCUSSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	41
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 TIPOS DE CÂNCER E CÂNCER DE PELE – INCIDÊNCIA E MORTALIDADE

O câncer é o conjunto das possíveis doenças cuja característica em comum é o crescimento desordenado de células. Devido à rápida divisão celular, estas células acabam sendo bastante agressivas. O aumento progressivo da incidência de câncer vem motivando novos estudos, tratamentos e mudanças nos hábitos, com o intuito de prevenir novos casos e aumentar a sobrevivência dos pacientes, bem como melhorar a qualidade de vida dos mesmos. Conforme projeto apresentado pelo INCA, estimam-se 576 mil novos casos de câncer para o ano de 2015, sendo os mais incidentes: pele (32.6% - 188 mil), próstata (11.9% - 69 mil), mama em mulheres (9.9% - 57 mil), cólon e reto (5.6% - 33 mil), pulmão (4.7% - 27 mil), estômago (3.5% - 20 mil) e colo do útero (2.7% - 15 mil) ^{1, 2, 3 e 4}.

De acordo com uma estimativa realizada para o ano de 2012 da Organização Mundial da Saúde (OMS) – em inglês, World Health Organization (WHO) -, a qual não incluiu câncer de pele do tipo não melanoma, houve uma incidência de aproximadamente 14 milhões de casos de câncer no mundo. Entre os tipos de câncer apresentados no relatório de 2012, aqueles com maior incidência no mundo foram: pulmão (13% - 1.8 milhões), mama em mulheres (11.9% - 1.67 milhões), intestino (9.7% - 1.3 milhões) e próstata (7.9% - 1.1 milhões) ².

A Tabela 1 apresenta os quatro tipos de câncer com maior incidência no mundo em conjunto com dados sobre Melanoma, avaliando Mundo, Brasil, Austrália e Nova Zelândia (sendo estes últimos dois países aqueles com maior incidência de melanoma a nível global). Na tabela, observa-se que a estimativa, realizada para o ano de 2012, do número de casos novos de melanoma para o Brasil é de aproximadamente seis mil, representando 1.4% do número de casos novos de câncer (desconsiderando não-melanoma) para o mesmo ano. Comparando a porcentagem estimada da mortalidade por melanoma entre o mundo e o Brasil, observam-se valores próximos. Por outro lado, Austrália e Nova Zelândia, países com maior incidência estimada de melanoma no mundo (3.8% e 4.4% dos casos de câncer em cada país), apresentam proporções superiores quando comparadas às proporções a nível global e no Brasil (0.7% e 0.9%, respectivamente). Mantendo essa linha de raciocínio, a Austrália e a Nova Zelândia apresentam porcentagens de incidências - 10.1% e 11.6%, respectivamente - de melanoma, em relação ao conjunto dos tipos de câncer (novamente, desconsiderando não-melanoma), bastante superiores quando comparadas às estimativas para o Brasil e o Mundo ².

Tabela 1. Estimativas para o ano de 2012 da proporção e valor absoluto da incidência e mortalidade por mil habitantes dos quatro tipos de câncer mais incidentes no mundo e do melanoma ^{5 e 6}.

Tipos de Câncer	Mundo		Brasil		Austrália		Nova Zelândia	
	Incidência	Mortalidade	Incidência	Mortalidade	Incidência	Mortalidade	Incidência	Mortalidade
Pulmão	13% (1824.7)	19.4% (1589.8)	7.8% (34.3)	12.6% (28.2)	9.3% (11.3)	19% (8.2)	9.5% (2.0)	19.3% (1.7)
Mama	11.9% (1676.6)	6.4% (521.8)	15.4% (67.3)	7.3% (16.4)	12.1% (14.7)	6.8% (2.9)	13.3% (2.8)	7.6% (0.6)
Intestino	9.7% (1360.6)	8.5% (693.9)	7.8% (33.9)	7.8% (17.6)	13% (15.8)	9.6% (4.1)	14.2% (3.0)	15.4% (1.3)
Próstata	7.9% (1111.7)	3.7% (307.5)	16.6% (72.5)	7.7% (17.2)	18% (21.9)	7.7% (3.3)	15.6% (3.3)	7% (0.6)
Melanoma	1.6% (232.1)	0.7% (55.5)	1.4% (6.1)	0.9% (1.9)	10.1% (12.2)	3.8% (1.6)	11.6% (2.4)	4.4% (0.38)
Total	44.1% (6205.7)	38.7% (3168.4)	49% (214.2)	36.3% (81.4)	62.5% (76.1)	46.9% (20.3)	64.2% (13.7)	53.7% (4.6)
Total Geral*	100% (14090.1)	100% (8201.0)	100% (437.6)	100% (224.7)	100% (122.0)	100% (43.4)	100% (21.3)	100% (8.6)

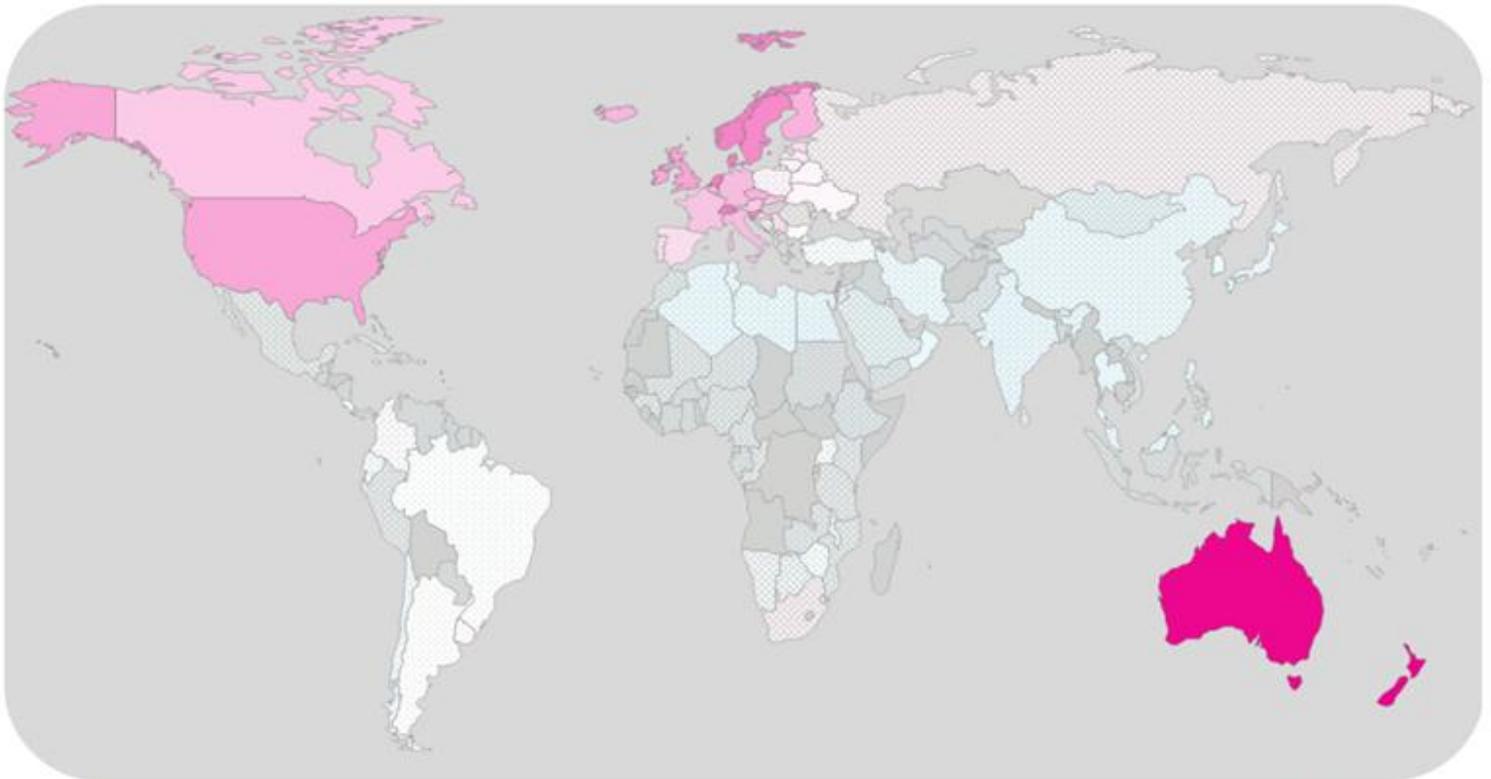
Estimativas realizadas pela OMS para o ano de 2012, e visualizadas no dia 21/10/2015 às 13:19.

* Não foi incluído o tipo "Não Melanoma" nas análises.

Entre os diversos tipos de câncer, o de pele é um dos mais frequentes no Brasil e no mundo. De acordo com o American Cancer Society, há um maior número de casos novos diagnosticados de câncer de pele do que a combinação de novos casos de câncer de mama, próstata, pulmão e cólon e reto ¹.

Complementando as informações dadas anteriormente, a tabela acima, a Figura 1A e Figura 1B apresentam estimativas, também da OMS (para o ano de 2012), relacionadas à incidência e mortalidade do melanoma. Observa-se que países da Oceania (Austrália e Nova Zelândia) e Europa (Suíça, Países Baixos, Dinamarca, Noruega, Suécia e Eslovênia) apresentam as maiores taxas de incidência, variando entre 35.84 (Nova Zelândia) a 16.22 (Eslovênia) casos por 100 mil indivíduos, entre os países mencionados. Neste mapa, o Brasil apresentou uma taxa de 2.82 casos a cada 100 mil pessoas. Foram previstos 232130 casos novos de melanoma no mundo, representando 1.6% do número de casos novos previstos caso todos os tipos de câncer (exceto não-melanoma) fossem avaliados ^{5 e 6}.

Figura 1A. Estimativa da taxa de casos novos de melanoma para o ano de 2012.* †

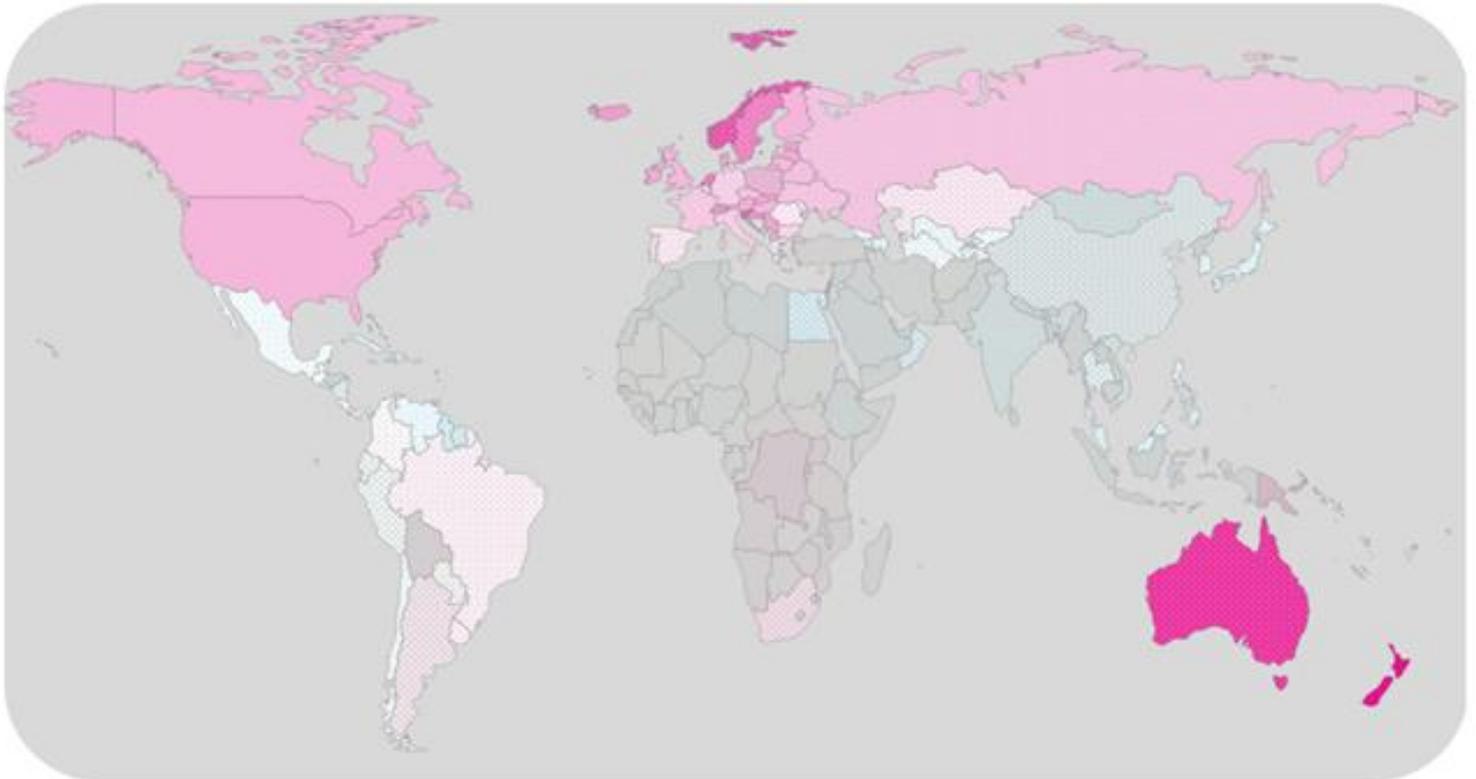


* Quanto mais intensa a cor rosa, maior a taxa de incidência; Quanto mais intenso o Azul, menor é essa taxa. A cor cinza representa a qualidade dos dados. Quanto mais cinza, menor a qualidade da coleta.

† Câncer de Pele Não-Melanoma não foi utilizado na estimativa.

Quanto ao mapa relacionado à mortalidade em função do melanoma (Figura 1B), os quatro países com maiores taxas – em ordem decrescente - foram a Nova Zelândia, Austrália, Noruega e Eslovênia variando de 4.74 a 3.15 óbitos por melanoma a cada 100 mil pessoas. Pela estimativa desse mapa, o Brasil apresenta 0,9 óbitos por melanoma a cada 100 mil pessoas.

Figura 1B. Estimativa da taxa de mortalidade por melanoma para o ano de 2012.* †



* Quanto mais intensa a cor rosa, maior a taxa de incidência; Quanto mais intenso o Azul, menor é a taxa. A cor cinza representa a qualidade dos dados. Quanto mais cinza, menor a qualidade da coleta.

† Câncer de Pele Não-Melanoma não foi utilizado na estimativa.

1.2 MELANOMA E CARACTERÍSTICAS

Há três tipos principais de câncer de pele: carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas e melanoma. Estes três (em conjunto com outros tipos de carcinomas de pele não citados aqui, por serem muito raros) são agrupados em dois conjuntos chamados de “melanoma” e “não-melanoma”⁷.

O tipo não-melanoma, mesmo sendo o mais frequente (95% dos casos de câncer de pele), apresenta bom prognóstico quando detectado precocemente e tratado de maneira adequada. Entre os principais tipos, o carcinoma basocelular representa 75% dos casos de “não-melanoma”. Apesar da sua alta frequência e grande capacidade de destruição e desfiguração local, é o que apresenta menor chance de levar o portador a óbito, possuindo altos índices de cura, dada sua facilidade de diagnóstico precoce^{8 e 9}.

Costuma aparecer, principalmente, no rosto, pescoço ou braços. Ainda abordando o grupo “não-melanoma”, o carcinoma de células escamosas corresponde aos outros 25% dos casos (aproximadamente). Por tratar-se de células escamosas, além de ocorrer na pele, este tipo de carcinoma também ocorre em locais como lábios, boca, esôfago, bexiga, próstata, pulmões, vagina, colo do útero, entre outros^{1 e 4}.

Devido aos diferentes possíveis locais de ocorrência, tanto seus sintomas quanto as histologias apresentadas são bastante diferentes, tornando o tratamento, e a resposta ao mesmo, variáveis. Por fim, o melanoma cutâneo, tema principal abordado no projeto, é um tumor derivado da proliferação de melanócitos atípicos/mutados, independente da capacidade – ou não – dos mesmos de produzir pigmentação. Informações do INCA estimam que este tipo de câncer represente apenas 4% dos possíveis tipos de câncer de pele. Contudo, há uma característica peculiar do melanoma que o diferencia das demais neoplasias cutâneas, sendo considerado o tumor mais agressivo da pele: sua capacidade de disseminação para outros locais (metastização) ^{4, 10, 11 e 12}.

Entre os homens, o câncer de pele não-melanoma, quando consideradas as regiões do Brasil, apresenta as maiores taxas de incidências para as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (159.51/100mil, 133.48/100 mil e 110.94/100 mil indivíduos, respectivamente); no Nordeste (40.37/100 mil) e Norte (28.34/100 mil), a incidência de não-melanoma encontra-se na segunda posição. Em relação às mulheres, este tipo de câncer é o mais incidente em todas as regiões do Brasil, com taxas estimadas de 112.28/100 mil casos Sudeste, 99.31/100 mil no Centro-Oeste, 86.03/100 mil no Sul, 46.68/100 mil no Nordeste e 24.73/100 mil no Norte ⁴.

O melanoma ocorre no mundo inteiro e tem registros bastante similares (em proporção) quando se compara o Brasil com o Mundo em termos de incidência (1.4% – 1.6%) e mortalidade (0.7% - 0.9%). Entretanto, há alguns países com registros diferenciados da doença. Entre eles os dois países com maior incidência anual são: Nova Zelândia (11.6% - 2473 casos) e Austrália (10.1% - 12265 casos). O Brasil, mesmo apresentando taxas de incidência inferiores às da Austrália e Nova Zelândia, possui uma grande variabilidade entre seus estados. O Rio Grande do Sul possui a maior taxa de incidência do Brasil, sendo sua estimativa (2014) igual a 7.42 casos por 100 mil habitantes para os homens, e 6.78 casos por mil habitantes para as mulheres, representando 800 casos (410 nos homens; 390 nas mulheres) ^{4 e 5}.

O melanoma é classificado em quatro subtipos: Espalhamento Superficial, Nodular, Lentigo Maligno e, por último, Acral.

O melanoma com Espalhamento Superficial (60% a 70% dos casos) costuma aparecer em todas as partes do corpo, sendo principalmente no tronco dos homens e nos membros inferiores das mulheres. Apresenta esse nome devido ao seu crescimento de forma horizontal. Normalmente, os pacientes portadores deste subtipo de câncer têm manchas com bordas irregulares e cores diferentes. De modo geral, origina-se dos nevos (latim: marca de nascença; lesão na pele conhecida popularmente como “sinal” e/ou

“pinta”) já existentes, e apresenta evolução lenta (1 a 5 anos). Indivíduos com exposição solar intermitente (por exemplo, indivíduos expostos ao sol por muitas horas durante feriados ou finais de semanas) costumam ser associados a um risco maior em desenvolver este subtipo de melanoma, quando comparadas a pessoas que estão expostas diariamente ao sol ^{5, 8, 9, 13, 14, 15, 16 e 17}.

A segunda classificação abordada é o melanoma Nodular, subtipo mais comum em homens, em proporção 2:1. Costuma apresentar ulceração e sangramentos, e lesões com 1 a 2 centímetros de diâmetro com coloração marrom escura e negra podendo, às vezes, conter áreas rosadas. Este é o segundo mais frequente, representando 10% a 30% dos casos de melanoma. Quanto às regiões de maior frequência, têm-se registros sobre a área do tórax (homens) e pernas (mulheres), cabeça e tronco. Apresenta o pior prognóstico entre os possíveis subtipos de melanoma. O porquê disso é devido ao seu crescimento vertical, o que facilita uma metástase e, por conseguinte, alta possibilidade de levar os portadores ao óbito ^{8, 9, 14, 18}.

O terceiro subtipo de melanoma tem sua origem a partir do Lentigo Maligno, o qual tem uma progressão lenta e pode manter-se inativo durante anos. A transição que altera a classificação de “Lentigo Maligno” para “Melanoma Lentigo Maligno” ocorre quando há uma fase de crescimento vertical. Este subtipo de melanoma costuma ser observado em áreas do corpo de idosos com exposição solar crônica (cabeça e pescoço). Considerando que metade dos casos de Lentigo Maligno transformam-se em Melanoma Lentigo Maligno, este terceiro subtipo representa 4% a 15% dos casos.

Entre os subtipos de melanoma, este é o que apresenta melhor prognóstico, uma vez que é o que apresenta menor chance de gerar uma metástase. Sua manifestação clínica varia de lesões achatadas a levemente elevadas, podendo conter margens irregulares e coloração variável (rosa, cinza, marrom ou preta), medindo de 3 a 6 cm ^{8, 14, 5, 19, 20, 21, 22, 17, 23 e 24}.

Por último, o melanoma Lentiginoso Acral é o diagnosticado em 2-8% dos casos de melanoma. Diferente dos outros três, este costuma ter uma incidência semelhante em todos os subtipos de pele. Costuma surgir nas palmas das mãos, plantas dos pés e ao redor das unhas. Ainda, é o único que não apresenta registros de correlação com a exposição solar na literatura. Observa-se em pessoas idosas, levando de dois a cinco anos para evoluir ^{8, 9, 25 e 26}.

Baseado em uma revisão literária atual (2015), aqueles com melhor prognóstico são o melanoma Lentigo Maligno e o melanoma com Espalhamento Superficial ⁹.

1.3 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO MELANOMA

Transcorridas mais de três décadas de estudos epidemiológicos, os fatores de risco para o melanoma dividem-se em duas partes: fatores relacionados ao ambiente (extrínsecos), e fatores próprios dos humanos (intrínsecos), sendo estes últimos não modificáveis.

Com o aumento da exposição solar (levando em consideração a posição geográfica e o horário de exposição ao sol) e a alteração da atmosfera/camada de ozônio – devido à poluição, aumentando a quantidade de radiação que chega à superfície terrestre -, temos a exposição solar como fator ambiental mais citado na literatura e o principal desencadeador do melanoma em populações geneticamente predispostas. Essa exposição solar relaciona-se com três radiações ultravioletas: UVA, UVB e UVC, cujos respectivos comprimentos de onda são 320-400nm, 290-320nm e 100-290nm. Esta última, devido ao seu comprimento de onda menor, acaba sendo filtrada em sua grande maioria na camada de ozônio antes de chegar à superfície da Terra. Dessa forma, ainda não gera um risco para a população, apesar de haver estudos (Koh e Lew, 1994) abordando a possibilidade de esta radiação tornar-se um problema se a camada de ozônio continuar diminuindo ^{5, 9, 11 e 28}.

Um segundo fator de risco extrínseco está relacionado à eficácia do protetor solar. Na literatura, há informações importantes que relacionam a exposição solar – mais especificamente, os raios ultravioletas A e B - à incidência do melanoma. Comumente encontrados no mercado, grande parte dos protetores solar possuem propriedades que bloqueiam UVB (sendo este o responsável pela formação da Vitamina D3). Estima-se que 95% dos raios solares que chegam à superfície da Terra seja UVA, sendo os outros 5% oriundos do UVB. Por serem absorvidos pelo DNA, os raios UVB geram, diretamente, um maior dano celular, quando comparados aos raios UVA – uma vez que este não é absorvido pelo DNA -. Todavia, devido à sua absorção ser realizada por outras estruturas celulares (cromóforos, substâncias capazes de absorver energia e emitir cor – por exemplo, a melanina -), os raios UVA tem uma maior capacidade de induzir uma danificação no DNA, indiretamente. Devido às limitações do presente trabalho (quanto ao tempo e dados obtidos), não serão abordadas essas questões. Mais informações sobre exposição à radiação UV, danos ao DNA e câncer de pele podem se encontradas em “Exposure to Artificial UV Radiation and Skin Cancer”, publicado pela IARC (International Agency for Research on Cancer) em 2006 ^{9, 11, 29 e 30}.

Um estudo de 1993 publicado por um pesquisador da IARC apresentou estimativas a respeito da incidência de melanoma, sendo ela de 10 a 20 vezes maior em pessoas de pele clara, quando comparada a pessoa de pele escura. Tendo isso em vista, indivíduos com

pele branca, olhos claros e cabelos loiros ou ruivos (fototipo I e II de Fitzpatrick) têm um risco maior de desenvolver melanoma^{31, 32 e 35}.

Entre indivíduos com a pele clara, a incidência do melanoma costuma aumentar à medida que há uma aproximação maior com a linha do Equador – nessa situação, a Europa acaba sendo uma exceção devido à pigmentação da pele dos seus moradores, fazendo com que os países localizados no norte dela possuam elevadas taxas de incidência a nível global-^{5, 31 e 32}.

Trabalhadores com exposição solar excessiva e indivíduos com exposição solar intermitente foram alvos de diversos estudos realizados. Há uma variabilidade grande nos resultados de estudos em relação ao primeiro grupo – trabalhadores com alta exposição solar diária -, devido aos diferentes locais avaliados e diferentes desenhos experimentais realizados (em sua maioria, caso-controle e estudos ecológicos). Revisões sistemáticas apresentam dados referentes a ambos os grupos. Uma delas, a partir de 25 estudos de caso-controle, apresentou resultados informando haver um risco maior de desenvolver melanoma entre aqueles indivíduos com exposição solar intermitente, enquanto indivíduos com exposição solar crônica têm um risco reduzido. O segundo artigo, cuja revisão abordou 29 estudos de caso-controle, teve suas razões de chances iguais a 1,86 (IC 95% 1,60 – 2,16) e 0,76 (IC 95% 0,66 – 0,86) para exposição intermitente e exposição ocupacional (dos 29 estudos, somente 14 continham informações sobre ambos os subtipos de exposição. Destes, apenas nove foram utilizados para os cálculos, uma vez que havia problemas com heterogeneidade). Contudo há alguns estudos (transversais) realizados em alguns estados brasileiros indicam haver uma associação maior entre melanoma e alta exposição à radiação solar. Dessa forma, esse assunto é bastante polêmico, uma vez que há diversos fatores que devem ser levados em consideração para poder chegar a conclusões mais concretas como, por exemplo, o horário de exposição, a quantidade de horas que se está ao sol por dia, se há um hábito diário de estar ao sol ou se costuma ocorrer com uma menor frequência (exposição solar intermitente, crônica ou total), e se costuma utilizar algum meio para evitar a exposição solar (protetor solar e/ou quantidade de roupas protegendo o corpo)^{5, 33 e 34}.

Outro fator importante que deve ser avaliado é o histórico pessoal de queimaduras solares ocorridas – especialmente nos primeiros anos de vida -. Há registros indicando haver associação entre riscos maiores de desenvolver melanoma se houve antecedente de queimadura solar antes dos 20 anos de vida.

Assim, histórico com cinco ou mais queimaduras solares antes dos 15 anos de idade aumentam a incidência de melanoma em 2,7 vezes. Quanto a fontes artificiais de radiação

ultravioleta (por exemplo, câmaras de bronzeamento artificial), os resultados evidenciam um risco de desenvolver melanoma se houver uso das mesmas ^{5, 9, 11, 15, 16, 32, 35, 33 e 36}.

O histórico familiar de melanoma é um fator de risco importante para a doença em estudo. Pacientes com histórico de 1º grau apresentam um risco duas vezes maior de desenvolver melanoma do que aqueles sem história familiar (contudo, costumam ter um melhor prognóstico e invasão tumoral mais superficial) ^{35, 37 e 38}. Dessa forma, 5 a 10% dos pacientes com melanoma têm antecedentes familiares da doença. Esse histórico familiar está relacionado à predisposição genética dos indivíduos com melanoma. Entre os genes relacionados ao desenvolvimento do melanoma estão:

- **CDKN2A:** tem como objetivo controlar a entrada de células na fase G1 (período com maior crescimento do ciclo celular) e atrasar e/ou bloquear a entrada de células que danifiquem o ciclo celular e a reparação do DNA danificado. Este gene supressor tumoral costuma ser encontrado com mutações em 10-30% dos casos de melanoma familiar em que há dois ou mais membros da família afetados ^{32, 35 e 39}.
- **CDK4:** sua função está relacionada com a regulação do ciclo celular. Há poucos relatos de mutações relacionadas a este gene, sendo, aproximadamente, 1% dos casos de melanoma em famílias afetadas ^{32, 35 e 39}.

Mutações nos dois primeiros genes citados não estão relacionadas, necessariamente com histórico familiar. Dessa forma, pacientes sem história de melanoma na família estão sujeitos a terem mutações nos genes, mesmo não havendo essa mutação nos seus antecedentes. Ainda, uma vez adquirida essa mutação, ela poderá ser transmitida para as próximas gerações de forma autossômica (sem relação com genes sexuais).

- **MC1R:** tendo como característica uma alta capacidade de polimorfismo, costuma ser associado a indivíduos ruivos, havendo, muitas vezes, mais de um polimorfismo nos mesmos indivíduos. O polimorfismo no MC1R parece estar associado a um risco maior em desenvolver melanoma, sendo, também, capaz de influenciar mutações no gene CDKN2A ^{32, 35 e 39}.

Os nevos, comumente conhecidos como pinta e verruga, são manchas pequenas na pele. Grande parte delas surge em função da exposição solar, tendo formato regular. Costuma-se utilizar um critério conhecido como ABCDE, com o intuito de avaliar o quão agressivo pode ser o nevo. Cada letra representa uma característica a ser observada:

- **A – Assimetria:** uma metade diferente da outra costuma ser associada a nevos malignos.

- B – Borda: formato da borda, sendo irregular ou regular (este último caracteriza um nevo benigno).
- C – Cor: nevos com duas ou mais cores, em geral, costumam ser caracterizados como malignos; nevos com apenas uma cor costumam ser caracterizados como benignos. Este costuma ser o item mais importante.
- D – Dimensão: aqueles nevos com diâmetro superior a 6 mm representam provavelmente um nevo maligno, enquanto nevos com diâmetro inferior a 6mm representam, em geral, nevos benignos.
- E – Evolução: Por fim, este último representa a variação/mudança do aspecto do nevo ao longo do tempo; ele tem como objetivo avaliar os nevos quanto às mudanças nos quatro itens anteriores (ABCD).

Apresentadas as características observadas no momento de verificar a presença de um nevo maligno (levando em consideração que o melhor a se fazer para verificar a presença de um melanoma, ou outro tipo de câncer de pele, é a biópsia), o método ABCDE consiste em avaliar conjuntamente esses cinco fatores a fim de verificar a presença de algum tipo de câncer de pele ^{32 e 40}.

Quando os nevos são diferentes do considerado normal, são classificados em três tipos, majoritariamente:

- Nevos Melanócito Congênito (NMC): costuma estar presente em 1% dos bebês no momento do nascimento. As lesões classificadas como pequenas (maior diâmetro com tamanho inferior a 1.5 cm) e médias (maior diâmetro variando entre 1.5 cm e 20 cm) costumam ser comuns, enquanto lesões grandes (maior diâmetro com medida superior a 20 cm) ocorrem com uma frequência menor, estimada em 1 caso a cada 2 mil nascimentos. Lesões pequenas e médias não apresentam um risco considerável relacionado ao melanoma; estima-se que o risco de um melanoma se desenvolver a partir (ou, pelo menos, tendo ele como fator de risco) ^{32, 41, 42 e 43}.
- Nevos Melanócito Adquirido (NMA): sua ocorrência se relaciona com a exposição solar durante a infância e adolescência, levando em consideração o número de queimaduras solares vivenciadas. Também, relaciona-se com o fototipo cutâneo ³².
- Nevos Displásico: também conhecidos como nevos atípicos, são nevos que podem parecer um melanoma. Costumam apresentar vários tons e crescer com rapidez. De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, pessoas com esse tipo de nevo têm um risco maior de desenvolver o melanoma. De acordo com a literatura,

peças com 10 ou mais nevos displásicos possuem 12 vezes mais chance de desenvolver melanoma ^{15, 29, 32 e 35}.

1.4 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO TUMORAL.

Utiliza-se o Sistema TNM (7th edição) (desenvolvido e atualizado pela AJCC e UICC – Union for International Cancer Control) com o intuito de classificar (de acordo com algumas informações referentes ao tumor - citadas a seguir -) e, separar os pacientes em grupos já estabelecidos na literatura. O sistema TNM conta com três partes – três letras- (Tabela 2) ⁴⁴.

A primeira parte (T) é referente ao tumor primário e sua extensão. Essa classificação combina os três fatores prognósticos mais importantes relacionados ao tumor primário: a profundidade do melanoma em mm (índice de Breslow), presença ou não de ulceração, e o número de mitoses/mm², sendo o índice de Breslow o fator prognóstico mais importante no momento da classificação do tumor primário.

A classificação T apresenta algumas possíveis respostas, sendo quatro delas divididas, cada uma, em mais dois subtipos, como apresentado na tabela 2. A primeira classificação possível é T0, usada quando não há evidência de um tumor primário. A classificação “Tis” é usada quando o câncer é in situ (ainda encontra-se na camada superficial da pele - epiderme). Os subtipos T1, T2, T3 e T4 representam extensões tumoral menor ou igual a 1 mm, de 1.1 mm a 2.0 mm, de 2.01 mm a 4.0 mm, e maior do que 4.0 mm, respectivamente. Entre as divisões presentes nessas quatro subdivisões, usa-se a separação “a” e “b”. No estágio T1, a classificação “a” é utilizada quando não há ulceração e há menos do que uma mitose/mm², enquanto a classificação “b” resulta na presença de ulceração e/ou mais de uma mitose/mm². Entre os subtipos T2, T3 e T4, as letras “a” e “b” referem-se apenas à presença ou não de ulceração, sendo “a” para a ausência dela, e “b” para a presença ^{14, 32, 43, 44, 45, 46 e 47}.

A segunda parte (N) refere-se ao espalhamento para um ou mais linfonodos regionais (ou não, caso a o linfonodo sentinela – biópsia – tenha resultado negativo). Nesta classificação, são utilizados dois fatores prognósticos: o número de linfonodos regionais espalhados (isto é, positivos) e a massa tumoral nos gânglios (dividindo o tumor em macro e micro). O interesse em avaliar a presença (e quantidade) de linfonodos positivos é porque este indica que células da lesão primária já foram levadas para o sistema linfático, tornando o melanoma mais agressivo, e devido à hipótese de que as células do melanoma se espalham para os linfonodos regionais antes de espalhar-se para outros locais (metástase). Para verificar se há a presença dos linfonodos positivos, e identificar possíveis metástases, utiliza-se a biópsia de linfonodo sentinela ^{14, 32, 44, 46 e 47}.

O linfonodo sentinela é considerado a primeira barreira defensiva do organismo contra a disseminação do tumor. Dessa forma, o linfonodo sentinela é o primeiro gânglio linfático (linfonodo) a receber células malignas provenientes de um tumor primário, via circulação linfática, e tem como objetivo não permitir que essas mesmas células malignas se espalhem por outros órgãos ⁴⁶.

Para a seleção de pacientes que devem realizar a biópsia, há alguns critérios estabelecidos:

A biópsia costuma ser recomendada a todos os pacientes com melanoma primário sem evidência de metástase regional ou à distância (Tabela 2 - estadiamento IB e II (A, B e C)). Dessa forma, pacientes com índice de Breslow superior a 1 mm possuem indicação de realizar biópsia do linfonodo sentinela. A realização da biópsia pode ser considerada conforme outros fatores prognósticos, entre eles o número de mitoses (maior ou igual a 1/mm²) e se índice de Breslow entre 0.76 e 1 mm (Tabela 2 - Estadiamento IB) ^{32 e 46}.

Analisada pelo método de hematoxilina-eosina (HE) e/ou por imuno-histoquímica (IMH), esta técnica separa os pacientes que deverão ser seguidos clinicamente (resultado negativo na biópsia), apenas, daqueles que devem realizar a linfadenectomia (resultado positivo). Em termos de fatores prognósticos, o linfonodo sentinela com resultado positivo é considerado mais prejudicial do que o índice de Breslow e a presença de ulceração ^{32 e 43}.

Há quatro escolhas no momento da classificação do tumor quanto à presença do melanoma nos linfonodos próximos (N) – metástases loco-regionais -. Seguindo a ordem da Tabela 2, N0 representa a ausência de células de melanoma no linfonodo sentinela. A separação entre N1, N2 e N3 está relacionada com a quantidade de linfonodos regionais envolvidos com células de melanoma (um linfonodo envolvido, dois ou três, e quatro ou mais linfonodos envolvidos, respectivamente). Ainda, existe a separação entre micrometástase e macrometástase. A micrometástase ocorre quando é possível detectar seu espalhamento mediante a imuno-histoquímica (IHQ) ou imagem. Por outro lado, caracteriza-se como macrometástase quando sua identificação é realizada, somente, através do método da hematoxilina-eosina (HE). Ainda, existe a classificação c, cuja classificação faz uso de informações referentes à satelitose ^{32, 43 e 44}.

Por fim, a terceira letra (M) refere-se à presença de metástase à distância, com M0 na ausência de metástases e M1 na presença de lesões à distância. Ela pode ser subclassificada dependendo do local acometido e o nível sérico de lactato desidrogenase (LDH). Pode-se classificar em quatro categorias a letra M: M0 representa a ausência de metástase à distância. A classificação M1a corresponde à metástases na pele, tecido celular subcutâneo,

ou em linfonodos não regionais; M1b representa as metástases no pulmão, e M1c representa metástases viscerais (extrapulmonares) ou à distância em qualquer local combinada com LDH elevado ^{32 e 46}.

Tabela 2 - Estadiamento TNM AJCC 2009

T - Tumor Primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Melanoma in situ
T1	Tumor < 1 mm de espessura
	T1a < 1mitose/mm ²
	T1b ≥ 1mitose/mm ² ou ulceração
T2	Tumor > 1 mm e < 2 mm espessura
	T2a sem ulceração
	T2b com ulceração
T3	Tumor > 2 mm e < 4 mm espessura
	T3a sem ulceração
	T3b com ulceração
T4	Tumor > 4 mm espessura
	T4a sem ulceração
	T4b com ulceração
N - Linfonodos Regionais	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Linfonodos regionais negativos
N1	Metástases para um linfonodo regional
	N1a: micrometástase
	N1b: macrometástase
N2	Metástases para dois ou três linfonodos regionais
	N2a: micrometástase
	N2b: macrometástase
	N2c: metástases em trânsito / satelitose / sem metástases linfonodais
N3	Metástases para quatro ou mais linfonodos regionais ou presença de extensão extra nodal, não importando o número de linfonodos positivos, ou envolvimento bilateral para lesões primárias com drenagem ambígua.
M - Metástases à Distância	
MX	A presença de metástases à distância não pode ser avaliada
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
	M1a: Metástases para pele ou subcutâneo ou linfonodos não regionais
	M1b: Metástases pulmonares
	M1c: Metástases viscerais (extrapulmonar) ou à distância em qualquer local combinada com desidrogenase lática (LDH) sérica elevada

A partir do agrupamento das categorias do TNM, novas categorias são geradas, resultando no Estadiamento tumoral (Tabela 3).

Tabela 3 - Estadiamento Clínico e Patológico AJCC 2009

Estadiamento Clínico				Estadiamento Patológico			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a						
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a						
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a						
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T	N > N0	M0	III			
IIIA				IIIA	T1-4a	N1a N2a	M0
IIIB					T1-4b	N1a N2a	
IIIC				IIIB	T1-4a	N1b N2b	M0
					T1-4a/b	N2c	
				IIIC	T1-4b	N1c N2b	M0
					Qualquer T	N3	
IV	Qualquer T	Qualquer N	M > M0	IV	Qualquer T	Qualquer N	M > M0

1.5 FATORES PROGNÓSTICOS.

Considerando a definição de fator prognóstico como uma característica que torna um evento (por exemplo, óbito) mais (ou menos) provável, há uma combinação de fatores clínicos e histopatológicos que serão apresentados e que podem influenciar no diagnóstico do melanoma.

Fatores Clínicos:

- **Idade e Sexo:** Do ponto de vista clínico, costuma-se associar piores prognósticos à medida que aumenta a idade. A proporção de incidência costuma ser maior em mulheres com idade inferior a 50 anos, quando comparadas aos homens. Contudo, essa proporção costuma ser duas vezes maior em homens com idade entre 65 e 80 anos do que em mulheres, e três vezes maior nos homens quando avaliadas pessoas com idade superior a 80 anos. Em grupos de indivíduos com idade inferior a 50 anos, as proporções de incidência costumam ser constantes ao longo do tempo. Dados sobre os anos de 2007 a 2011 apresentaram proporções de incidência aumentando 2,6% por ano em pessoas com idade igual ou superior a 50 anos ^{5, 8, 48, 49, 50 e 51}.

- Local do Tumor: Indivíduos com tumor nos membros superiores ou inferiores costumam apresentar um melhor prognóstico quando comparados aos indivíduos com tumores primários no tronco ou cabeça e pescoço ^{5 e 32}.

Fatores Histopatológicos:

- Índice de Breslow: introduzido na década de 70, ele é considerado o melhor preditor da sobrevida dos pacientes nos Estágios I e II. Refere-se à profundidade do melanoma (medida em milímetros). Quanto menor seu valor, menos invasivo é o tumor – localmente- e melhor é o prognóstico do paciente. Grande parte da literatura a categoriza em 4 grupos: profundidade menor ou igual a 1,00 mm, profundidade entre 1,01 e 2,00 mm, profundidade entre 2,01 e 4,00 mm e, por fim, profundidade maior do que 4,00 mm. Melanomas com menos de 1,01 mm de espessura são aqueles com menor chance de se espalharem ^{5, 43, 44 e 52}.
- Ulceração: representa a ausência de uma epiderme intacta (isto é, uma pele com ferida (s)). Pacientes com ulceração costumam ter um pior prognóstico, quando comparados a aqueles sem ulceração, e apresentam um risco médio estimado superior de apresentarem metástase ⁴³.
- Mitose/mm²: Incluída na última versão do TNM (7^a edição), esta medida baseia-se na contagem do número células em processo de divisão (mitoses) por mm², dividindo-se, posteriormente, em duas categorias: menos que 1 mitose por mm² (baixo índice mitótico) e uma ou mais mitoses por mm² (alto índice mitótico). ^{32 e 43}
- Nível de Clark: Este item refere-se à camada da pele (epiderme (I), camada papilar (II), camada reticular (III) e tecido subcutâneo (IV)) em que o melanoma se encontra. Durante anos, esta medida foi considerada como um fator prognóstico importante, servindo como critério para classificação do melanoma. Atualmente, diversos estudos (AJCC -2009, por exemplo) demonstraram que seu uso é menos preciso do que o índice de Breslow, visto que o nível de Clark somente avalia o nível da camada da pele que o melanoma se encontra. Dessa forma, a 7^a edição do TNM não utiliza mais esta medida como forma de classificação do tumor (exceto quando a informação sobre o número de mitoses/mm² não é obtida ou é imprecisa). ^{5, 32, 43}
- Regressão: ocorre quando há sinais de desaparecimento da massa tumoral e/ou do desaparecimento de áreas com células neoplásicas ³².

- **Satelitose:** representa a presença de pequenos nódulos localizados na derme, mas separados do tumor primário. Estão relacionados com a propagação linfática do melanoma tornando, assim, o prognóstico do paciente pior quando há sua presença⁴⁰.
- **Linfonodo Sentinela com Resultado Positivo:** Está estabelecido na literatura que este (presença/ausência de metástase nos linfonodos regionais) representa o fator de prognóstico mais importante a ser considerando. Mais informações sobre o assunto podem ser encontradas nas referências citadas^{32 e 43}.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Estimar a razão de azares para o óbito nos pacientes diagnosticados com melanoma e incluídos no estudo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características demográficas e referentes ao diagnóstico dos pacientes incluídos no estudo.
- Avaliar a presença e magnitude de associações entre o resultado da biópsia do linfonodo sentinela e informações clinicamente relevantes no resultado da mesma.
- Avaliar a sobrevida dos pacientes ao longo de 1, 3 e 5 anos entre os estadiamentos.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
2. Lomas a., Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069–80.
3. Facina T. Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2014;60(1):63–4.
4. Nacional I, de Câncer José Alencar Gomes da Silva C de P e V. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. INCA, editor. Rio de Janeiro; 2014. 124 p.
5. Cancer Research United Kingdom, [citado 2015 nov 3] Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-Zero>
6. Cancer Research United Kingdom, [citado 2015 nov 3] Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/mortality#heading-Zero>
7. Dummer RG, Pittelkow MR, Iwatsuki K, Green A, Elwan NM. *Skin Cancer: A World-wide Perspective.* Springer; 2011.
8. Dimatos DC, Duarte felipe oliveira, Machado robson schmitt, Vilberto josé vieira, Vasconcellos zulmar antonio accioli de, Bins-ely J, et al. Melanoma Cutâneo No Brasil. *Arq Catarinenses Med.* 2009;38(1):14–9.
9. Guilherme L, Matheus DM, Verri BH de MA. Aspectos epidemiológicos do melanoma cutâneo epidemiological aspects of cutaneous melanoma. *Rev Ciência e Estud Acadêmicos Med.* 2015;3:10.24.
10. Schmalbach CE, Bradford CR. Is sentinel lymph node biopsy the standard of care for cutaneous head and neck melanoma? *Laryngoscope* [Internet]. 2015;125(1):153–60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986770>
11. de la Fuente-García A, Ocampo-Candiani J. Melanoma cutâneo. *Gac Médica Mex.* 2010;146(2):126–35.
12. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of disease.* Saunders; 1999;
13. Diogo Matos, João Alves, Ana Marta António EB. Melanoma maligno: análise retrospectiva 2006-2013. *Rev da SPDV.* 2015;71(3):89–96.
14. Pulido JZ. Melanoma maligno. *Rev Bras Oncol Clínica.* 2007;4(11):25–9.
15. Barnhill RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB et al. Neoplasms mailgnant melanoma. In: Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolf K et al (eds). *Dermatology and general Medicine.* New york: Mc Graw Hill; 1993.

16. Clark WHJ, Tucker MA. Problems with lesions related to the development of malignant melanoma: common nevi, dysplastic nevi, malignant melanoma in situ, and radial growth phase malignant melanoma. *Hum Pathol.* UNITED STATES; 1998 Jan;29(1):8–14.
17. Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica. [citado 2015 out 20]. Disponível em: <http://www.sbcd.org.br/pagina/1714>
18. Kato T, Kumasaka N, Suetake T, Tabata N, Tagami H. Clinicopathological study of acral melanoma in situ in 44 Japanese patients. *Dermatology.* SWITZERLAND; 1996;193(3):192–7.
19. Cox NH, Aitchison TC, MacKie RM. Extrafacial lentigo maligna melanoma: analysis of 71 cases and comparison with lentigo maligna melanoma of the head and neck. *Br J Dermatol.* ENGLAND; 1998 Sep;139(3):439–43.
20. Finan MC, Perry HO. Lentigo maligna: a form of malignant melanoma in situ. *Geriatrics.* UNITED STATES; 1982 Dec;37(12):113–5.
21. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.* ENGLAND; 1987 Mar;116(3):303–10.
22. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* Elsevier; 1995;33(6):923–36.
23. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg.* United States; 2006 Apr;32(4):493–504.
24. Habif TP. Nevos e Melanoma Maligno. In: *Dermatologia Clínica.* 5 ed. Tradução de MIC Nascimento. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 847–90.
25. Kato T, Kumasaka N, Suetake T, Tabata N, Tagami H. Clinicopathological study of acral melanoma in situ in 44 Japanese patients. *Dermatology.* SWITZERLAND; 1996;193(3):192–7.
26. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol.* UNITED STATES; 2000 Feb;42(2 Pt 1):269–74.
27. Simões T do C, Souza NVD de O, Shoji S, Peregrino AA de F, Silva D da. Medidas de prevenção contra câncer de pele em trabalhadores da construção civil: contribuição da enfermagem. *Rev gaúch enferm.* 2011;32(1):100–6.
28. Koh HK, Lew RA. Sunscreens and Melanoma: implications for prevention. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(2):78–9.
29. Cancer IA for R on. Exposure to artificial UV radiation and skin cancer. World Health Organization; 2006.
30. Dahle J, Kvam E. Induction of delayed mutations and chromosomal instability in fibroblasts after UVA-, UVB-, and X-radiation. *Cancer Res.* AACR; 2003;63(7):1464–9.

31. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res. ENGLAND*; 1993 Dec;3(6):395–401.
32. Menchón TM. Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) en Melanoma. Comparación de dos Métodos de Procesamiento Histológico [Internet]. Universidad de Murcia departamento dermatología, estomatología, radiología y medicina física. 2014. Available from: <http://nadir.uc3m.es/alejandro/phd/thesisFinal.pdf>
33. Mark Elwood J, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73(2):198–203.
34. Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiters DJ, Verbeek AL. An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. *J Clin Epidemiol. ENGLAND*; 1995 Nov;48(11):1331–42.
35. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2007;82(3):364–80. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352373>
36. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer. England*; 2005 Sep;41(14):2040–59.
37. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA. United States*; 2005 Oct;294(13):1647–54.
38. Titus-Ernstoff L, AE P, SK S, et al. Multiple primary melanoma: Two-year results from a population-based study. *Arch Dermatol [Internet]*. 2006 Apr 1;142(4):433–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.142.4.433>
39. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, Goldstein a. M, Newton Bishop J a., Bishop DT, et al. Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers: A GenoMEL study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(20):1568–83.
40. Neto AAF. Análise retrospectiva de melanoma maligno cutâneo primário no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins: 1995-2007. Universidade da Beira Interior; 2008; 41. Paschoal FM. Nevo melanocítico congênito. *An bras dermatol*. 2002;77(6):649–58.
42. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol. United States*; 2001 Aug;45(2):260–76.
43. Dickson P V, Gershenwald JE. Staging and Prognosis of Cutaneous Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am [Internet]*. 2011 Jan;20(1):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221385/>
44. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S -j., Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin*

45. Denninghoff VC, Kahn AG, Falco J, Curutchet HP, Elsner B. Sentinel lymph node: detection of micrometastases of melanoma in a molecular study. *Mol Diagn. United States*; 2004;8(4):253–8.
46. Hoff PM. Manual de condutas em oncologia. In: Manual de condutas em oncologia. ICESP; 2010.
47. Informações sobre a sua saúde [citado 2015 out 15]. Disponível em: <http://www.abc.med.br/p/cancer/367424/linfonodo-sentinela-o-que-e-quando-dever-ser-retirado.htm>. Acesso em: 10 nov. 2015.
48. Franzon VAZ, Loro LS, Pandolfo G. Melanoma: Perfil Epidemiológico De Cinco Anos Em Um Hospital De Curitiba-Pr. *Rev Médica da UFPR* [Internet]. 2015;2(2):57. Available from: <http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/revmedicaufpr/article/view/40993>
49. Moreno M, Pacheco MTT. Sobrevida em pacientes com melanoma cutâneo tratados em um serviço de referência no estado de Santa Catarina - Brasil. In: IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e V Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. 2005. p. 1432–5.
50. Naser N. Melanoma cutâneo - estudo epidemiológico de 30 anos em cidade do Sul do Brasil, de 1980-2009. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):932–41.
51. Vazquez V, Silva T, Vieira M, de Oliveira A, Lisboa M, de Andrade D, et al. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015;8(1):4. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/4>
52. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902–8.
53. Bonfá R, Bonfá R, Furian RD, Bonamigo RR, Duro KM, Zelmanowicz ADM. A precocidade diagnóstica do melanoma cutâneo: Uma observação no sul do Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):215–21.
54. Vazquez V, Silva T, Vieira M, de Oliveira A, Lisboa M, de Andrade D, et al. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015;8(1):4. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/4>
55. Carvalho CA, Cunha ME, Giugliani R, Bakos L, Ashton-Prolla P. Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no Sul do Brasil. *An Bras Dermatol*. 2004;79(1):53–60.
56. Woodward M. *Epidemiology: study design and data analysis*. CRC Press; 2013.
57. Kleinbaum DG. *Statistics for Biology and Health* [Internet]. 2nd ed. Public Health. New York: Springer; 2005. 590 p. Available from: <http://www.cs.put.poznan.pl/kkrawiec/wiki/uploads/ADHD/Lazar.pdf>

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Estágio Tumoral e Sobrevivência em Pacientes Diagnosticados com Melanoma Tratado na Cidade de Porto Alegre

(Artigo nas normas de submissão do periódico Revista de Saúde Pública).

INTRODUÇÃO

Conforme projeto apresentado pelo INCA, estimam-se 576 mil novos casos de câncer para o ano de 2015, sendo os mais incidentes: pele (32,6% - 188 mil), próstata (11,9% - 69 mil), mama em mulheres (9,9% - 57 mil), cólon e reto (5,6% - 33 mil), pulmão (4,7% - 27 mil), estômago (3,5% - 20 mil) e colo do útero (2,7% - 15 mil) ^{1, 2, 3 e 4}.

Há três tipos principais de câncer de pele: carcinoma basocelular; carcinoma de células escamosas; melanoma. Estes três (em conjunto com outros tipos de carcinomas de pele não citados aqui, por serem muito raros) são agrupados em dois conjuntos chamados de “melanoma” e “não-melanoma” ⁷. Informações do INCA estimam que o melanoma represente apenas 4% dos possíveis tipos de câncer de pele. Contudo, há uma característica peculiar do melanoma que o diferencia das demais neoplasias cutâneas, sendo considerado o tumor mais agressivo da pele: sua capacidade de disseminação para outros locais (metastização) ^{4, 5, 6 e 7}.

O melanoma ocorre no mundo inteiro e tem registros bastante similares (em proporção) quando se compara o Brasil com o Mundo em termos de incidência (1,4% – 1,6%) e mortalidade (0,7% - 0,9%). O Brasil, mesmo apresentando proporções de incidência inferiores às da Austrália e Nova Zelândia, possui uma grande variabilidade entre seus estados. O Rio Grande do Sul possui a maior proporção de incidência do Brasil, sendo sua estimativa (2014) igual a 7,42 casos por 100 mil habitantes para os homens, e 6,78 casos por mil habitantes para as mulheres, representando 800 casos (410 nos homens; 390 nas mulheres) ^{4 e 8}.

O melanoma é classificado em quatro subtipos: Espalhamento Superficial, Nodular, Lentigo Maligno e, por último, Acral. Aqueles com melhor prognóstico são o melanoma Lentigo Maligno e o melanoma com Espalhamento Superficial. Aquele com pior prognóstico é o Nodular ^{9 e 10}.

Os fatores de risco para o melanoma dividem-se em duas partes: fatores relacionados ao ambiente (extrínsecos), e fatores próprios dos humanos (intrínsecos), sendo elas não modificáveis. Destaca-se a exposição solar (relacionada com as radiações UVA e UVB, o uso do protetor solar e a frequência de exposição solar), a cor da pele, olhos e cabelos (associada à localização geográfica, também), o histórico pessoal de queimaduras, o histórico familiar e pessoal do melanoma (associado a alguns genes), e o formato e número de nevos (comumente chamados de pintas e verrugas) ^{6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18}.

Utilizou-se o Sistema TNM (7th edição) com o intuito de classificar e separar os pacientes em grupos já estabelecidos na literatura. A partir do agrupamento da categoria do TNM, foi obtido o Estadiamento tumoral ^{19, 20, 21, 22 e 23}.

Alguns fatores prognósticos foram considerados importantes no estudo. Entre os fatores clínicos, estão a idade, sexo e local do melanoma primário. A idade e o sexo costumam ser comparados juntos. Dada a literatura, melanomas desenvolvidos antes dos 50 anos costumam aparecer com maior frequência em mulheres. Com o aumento da idade, as taxas de incidência acabam sendo maiores nos homens, quando comparados às mulheres. É importante destacar que essas taxas variam conforme localização geográfica dos indivíduos em estudo. Local do tumor primário é um importante fator prognóstico citado na literatura. Entre os locais possíveis, aqueles desenvolvidos nos membros inferiores ou superiores são os que apresentam melhor prognóstico, em comparação a indivíduos com tumores primários no tronco ou cabeça e pescoço ^{8, 9, 15, 24 e 25}.

Entre os fatores histopatológicos, foram avaliados o índice de Breslow (representando a profundidade do tumor primário em milímetros), presença ou ausência de ulceração (sendo sua presença – lesão na pele - considerada como um fator prognóstico pior). Ainda, avaliou-se o número de mitoses por milímetro quadrado (mm²), o nível de Clark (mesmo não sendo mais considerado como fator prognóstico importante, segundo a American Joint Committee on Cancer - AJCC - 2009), a presença ou ausência de regressão tumoral, satelitose e resultado da biópsia do linfonodo sentinela ^{8, 15, 21 e 27}.

Avaliando a regressão tumoral, há controvérsias relacionadas à sua importância, em termos de fator de prognóstico, para a sobrevida e presença de metástase no futuro. Dessa forma, há estudos que apresentam resultados com evidências de um melhor prognóstico entre aqueles indivíduos com regressão tumoral (indicando o desaparecimento da massa tumoral e/ou desaparecimento de áreas com células neoplásicas) em comparação com aqueles que não apresentam a mesma, enquanto há estudos que abordam a ideia oposta, mostrando resultados que evidenciam uma associação entre a ausência de regressão e um melhor prognóstico ¹⁵.

Satelitose: representa a presença de pequenos nódulos localizados na derme, mas separados do tumor primário. Estão relacionados com a propagação linfática do melanoma tornando, assim, o prognóstico do paciente pior quando há sua presença ²⁷.

Linfonodo Sentinela com Resultado Positivo: Está estabelecido na literatura que este (presença/ausência de metástase nos linfonodos regionais) representa o fator de prognóstico mais importante a ser considerando. Mais informações sobre o assunto podem ser encontradas nas referências citadas ^{15 e 21}.

MÉTODO

O presente estudo utiliza dados de uma coorte retrospectiva de 563 pacientes de ambos os sexos, diagnosticados com melanoma e atendidos nos serviços de oncologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (n=155) e do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (n=408).

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, o período de coleta no Hospital da PUCRS ocorreu entre março e maio de 2014, enquanto que no Hospital Santa Casa ocorreu entre os meses de agosto a novembro de 2011. Após as respectivas datas de coleta, o banco de dados utilizado no estudo não foi atualizado quanto à situação e informações dos pacientes. O período de inclusão de pacientes no Hospital da PUCRS ocorreu entre os anos de 2007 e 2013. A Santa Casa teve seu período de inclusão de pacientes entre 2002 e 2011.

Em ambos os Hospitais, não houve restrição de idade quanto à inclusão dos pacientes com melanoma. Somente foram incluídos pacientes com estágios I, II ou III, com diagnóstico anatomopatológico de melanoma confirmado.

Entre os 563 pacientes presentes no estudo, houve coleta de informações referentes ao momento do diagnóstico do melanoma – primeira consulta –, informações coletadas no momento da biópsia do linfonodo sentinela, quando este era realizado, e informações coletadas ao longo do seguimento (follow-up) dos pacientes no estudo.

Foram coletadas informações referentes ao nome, data de nascimento, sexo, data do diagnóstico anatomopatológico, local do corpo onde foi encontrado o melanoma, o tipo de melanoma, presença ou não de ulceração, nível de acometimento das camadas da pele (nível de Clark), a profundidade do melanoma em milímetros (índice de Breslow) e o número de mitoses por milímetro quadrado. Também, foram coletadas informações referentes à regressão, invasão angiolinfática, invasão perineural e satelitose. A partir das informações coletadas, definiu-se o estadiamento tumoral segundo o sistema de Classificação TNM (7ª edição). Devido à falta de informações no banco de dados, e os critérios utilizados para inserir os pacientes, os estágios foram agrupados em três categorias (I, II e III). Os fatores de prognóstico foram definidos de acordo com os critérios utilizados na versão atual do sistema de Classificação TNM (7ª edição) de melanoma cutâneo, com exceção do estágio inicial do tumor, como justificado anteriormente¹⁹.

Informações referentes à biópsia do linfonodo sentinela, como data da mesma, local do corpo em que a biópsia foi realizada, método(s) utilizado(s) para a mesma, número de linfonodos analisados e número de linfonodos sentinela com resultado positivo também foram coletados. Por fim, quando realizada a linfadenectomia, houve registros relacionados

à data da linfadenectomia, o número de linfonodos avaliados, e quantos destes tiveram resultado positivo.

Houve coleta de dados referentes à recidiva e metástase - informando as respectivas datas desses eventos -, e data do último contato com o paciente, sendo este considerado como a última vez que o paciente foi na clínica, ou a data da ocorrência do óbito.

Realizaram-se análises descritivas dos dados, com o intuito de entender como eram as características dos pacientes. Associações entre variáveis categóricas foram avaliadas por meio da estatística qui-quadrado de Pearson e resíduos ajustados. Para tabelas 2x2 foi usada a correção de continuidade de Yates. Em todas as análises foi usado um nível de significância de 5%.

Foram apresentadas as porcentagens de pacientes vivos após 1 ano, 3 anos e 5 anos desde o momento do diagnóstico. Ainda, avaliando apenas os pacientes que foram a óbito, observou-se a porcentagem deles que continuavam vivos em 1, 3 e 5 anos.

Foi estimada a razão de azares - hazard ratio - (IC 95%) por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox, univariável e multivariável. O tempo foi definido como o número de meses entre a data do diagnóstico até o óbito ou o último registro no prontuário. A suposição de proporcionalidade dos azares foi avaliada por meio das correlações dos resíduos de Schoenfeld com o tempo²⁸.

A seleção de variáveis estatisticamente significativas para o modelo foi a partir do método backward, utilizando o teste da razão de verossimilhança para avaliar as contribuições das variáveis ao modelo. Indivíduos que não continham informações a respeito de alguma variável preditora ajustada no modelo final não foram considerados na análise do mesmo^{28 e 29}.

Por ser um estudo epidemiológico, observacional e retrospectivo para coleta de dados de pacientes com melanoma que poderiam ter falecido no momento da coleta de dados, se julga que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) não seja requerido, visto que: a pesquisa não envolve risco para o sujeito; a dispensa do TCLE não afetará adversamente os direitos e o bem-estar dos sujeitos; a identificação do sujeito foi codificada e há proteção do sigilo dos dados; a pesquisa não poderia ser realizada na prática se o consentimento informado fosse obrigatório (por exemplo, se o contato com o paciente não pode ser possível em razão do óbito ou por perda de acompanhamento ao longo do estudo). O banco do Hospital da Santa Casa foi submetido ao próprio comitê de ética em pesquisa (CEP), tendo sua aprovação em 2012. Por fim, as análises foram realizadas utilizando o software SPSS Versão 18.0, com um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

As características demográficas dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Dos 563 pacientes estudados, 408 (72,5%) eram do Hospital da Santa Casa, sendo 178 (43,6%) do sexo masculino e 230 (56,4%) do sexo feminino. Entre os 155 (28,5%) do Hospital da PUCRS, 69 (44,5%) do sexo masculino e 86 (55,5%) do sexo feminino. A idade no momento do diagnóstico variou de 17 a 100 anos, com média (desvio padrão) igual a 52,6 anos (14,4 anos) e mediana igual a 52 anos. Avaliando a idade em categorias, observou-se um número próximo entre os pacientes com idade inferior a 50 anos e aqueles com idade entre 50 e 69 anos - respectivamente, 244 (43,3%) e 243 (43,2%) -, enquanto que houve um número menor de pacientes diagnosticados com idade superior ou igual a 76 anos (13,5%).

Avaliando as características relacionadas ao diagnóstico (Tabela 2), observa-se que, entre aqueles pacientes com informações a respeito do subtipo histológico do tumor (534 indivíduos), o subtipo mais frequente foi o Espalhamento Superficial (348 - 65,2%), seguido, em ordem decrescente quanto à porcentagem, pelo subtipo histológico Nodular (139 casos - 26,0%), Acral (36 - 6,4%) e, por fim, o Lentigo Maligno (11 casos - 2,1%).

Entre os locais que os pacientes apresentaram melanoma, o tronco foi o local onde houve o maior número de melanomas desenvolvidos, apresentando 252 casos (45,2%). Em seguida, melanomas desenvolvidos nos membros superiores ou inferiores representam a segunda localização com maior número de casos - 213 (38,2%) -, enquanto que cabeça e pescoço representam 8,6% (48 casos), e acral, referente às extremidades do corpo (palmas das mãos e solas dos pés, por exemplo), representa 8,1% (45 casos). Comparando os locais do tumor primário com o sexo, observou-se uma associação significativa ($\chi^2 = 28,123$; $p < 0,001$). Verificou-se haver um maior número de casos observados do que esperados (132 casos - Resíduo Ajustado = 3,7) entre o número de homens com o tumor primário desenvolvido no tronco. Ainda, houve evidências (Resíduo Ajustado = 5,3) apontando um número maior de casos (150 casos) do que o esperado entre o sexo feminino e membros superiores ou inferiores como local do tumor primário.

Entre os 549 pacientes com informação referente à profundidade do tumor (Breslow), e utilizando a categorização estabelecida pelo TNM (7ª edição), 169 pacientes (30,8%) tinham tumores primários com profundidade inferior ou igual a 1,00 mm, 147 (26,8%) pacientes tinham o tumor primário variando entre 1,01 e 2,00 mm de profundidade, 129 (23,5%) variando entre 2,01 e 4,00 mm, e 104 (18,9%) tinham tumores primários com profundidade superior a 4,00 mm. Quando avaliada como variável quantitativa, a profundidade média tumoral foi de 2,6 mm (desvio padrão igual a 2,9 mm) e

mediana igual a 1,7 mm. Essa diferença entre a média e mediana ocorre devido à grande variabilidade entre as profundidades medidas, aumentando o valor da média.

Avaliando o nível de Clark, a maior parte dos pacientes teve níveis IV e III – 275 (49,6%) e 172 (31,0%) indivíduos, respectivamente -, seguidos dos níveis II, V e I, em ordem decrescente de porcentagem – 64 (11,6%), 29 (5,2%) e 14 (2,5%) -, quando avaliados os 554 pacientes com informações a respeito da camada da pele em que o tumor primário se encontrava.

O número médio de mitoses por mm^2 , quando avaliados os 509 pacientes com a informação, foi de 4,7 mitoses/ mm^2 , com um desvio de 4,0 mitoses/ mm^2 . Observa-se ainda, que a mediana teve valor igual a 3 mitoses/ mm^2 , sendo os valores mínimo e máximo do número de mitoses iguais a 0 e 34 por mm^2 . A diferença de valores entre a média e a mediana ocorre devido à presença de diversos indivíduos com número de mitoses/ mm^2 bastante elevados. Conforme estabelecido pelo TNM (7ª edição), a variável em questão foi categorizada em duas faixas. A primeira abrange tumores com menos de uma mitose/ mm^2 ; a segunda categoria resulta nos tumores com uma ou mais mitoses/ mm^2 . As categorias relacionadas ao número de mitoses apresentam, respectivamente, 10 (2%) e 499 (98%) indivíduos, totalizando 509 indivíduos com informação válida sobre a variável.

A informação referente à ulceração somente foi coletada nos pacientes oriundos do Hospital da PUCRS. Dessa forma, somente havia informação para 115 deles. Destes, a ulceração foi detectada em 51 (44,3%) deles, enquanto 64 (55,7%) não a apresentaram. Foi verificada uma associação significativa ($\chi^2 = 11,526$; $p = 0,003$) entre a presença de ulceração e recidiva à distância, havendo 8 indivíduos com essa combinação (Resíduo Ajustado = 2,8). Ainda, houve associação local positiva entre a ausência de ulceração e não ter recidiva (Resíduo Ajustado = 3,2).

Diferente das informações sobre ulceração, os dados referentes à satelitose somente foram coletados no Hospital da Santa Casa, havendo 378 pacientes com a informação. Entre eles, somente 21 (5,6%) apresentam ela, enquanto o restante – 357 (94,4%) – não a apresentou.

Dos 375 pacientes com informações sobre invasão angliolinfática, e perineural, somente 10 (2,7%) apresentaram a primeira. Sete pacientes (1,9%) apresentaram invasão perineural.

Houve regressão da massa tumoral do tumor primário em 43,3% (215) dos indivíduos. Por outro lado, 56,7% (282 casos) não tiveram.

Do total de pacientes no estudo, 506 (89,9%) realizaram a biópsia do linfonodo sentinela (LS). Destes, 107 (21,1%) obtiveram resultado positivo, indicando haver um ou

mais linfonodos com resultado positivo detectados na biópsia. Pacientes com resultado positivo deveriam realizar a linfadenectomia. Contudo, sete (6,5%) dos pacientes não realizaram a mesma.

A Tabela 3 apresenta a relação entre o resultado na biópsia do linfonodo sentinela (LS). Houve associação significativa ($\chi^2= 48,606$; $p < 0,001$) entre a variável referente à presença/ausência de linfonodos com resultado positivo na biópsia do LS e a profundidade do tumor primário em milímetros (classificada conforme a 7ª edição do TNM), com maior número observado do que o esperado de casos para profundidades entre 2,01mm 4,00 mm, e superiores a 4,00 mm (resíduos ajustados iguais a 4,8 e 3,4, respectivamente).

Entre os níveis de Clark, também ocorreu associação significativa ($\chi^2= 34, 225$; $p < 0,001$), com maior frequência de biópsias com resultado positivo entre pacientes com níveis de Clark IV e V (resíduos ajustados iguais a 4,3 e 2,4, respectivamente).

A variável ulceração, com somente 72 casos quando avaliada em conjunto com o resultado da biópsia, apresentou associação significativa ($\chi^2= 7,967$; $p = 0,005$) com o resultado presente na biópsia, com frequência observada superior à esperada entre pacientes com resultado positivo na biópsia e presença de ulceração (resíduo ajustado = 3,1).

A invasão angliolinfática teve associação significativa com o resultado da biópsia ($\chi^2= 11,188$; $p = 0,001$), ao contrário da invasão perineural ($\chi^2= 0,000$; $p = 1,000$). Foi observada evidência de associação local (resíduo ajustado = 3,7) entre resultado positivo para invasão angliolinfática e ter resultado positivo na biópsia. Foi observada associação significativa entre regressão do tumor com o resultado da biópsia ($\chi^2= 7,899$; $p = 0,005$), sendo sua associação local relacionada a um número observado superior ao esperado nos casos em que houve regressão tumoral e resultado negativo na biópsia (resíduo ajustado = 2,9).

Avaliando somente os pacientes que realizaram a biópsia do linfonodo sentinela e que continham informações a respeito da profundidade do tumor primário e do número de linfonodos com resultado positivo na biópsia (497 pacientes), observou-se associação significativa entre a profundidade do tumor primário, quando dividida entre menor do que 0,75 mm e maior ou igual a 0,75 mm, e a ausência/presença de linfonodos com resultado positivo na biópsia ($\chi^2= 18,293$; $p < 0,001$). Entre as associações locais, houve evidências de associação significativa entre a categoria referente aos tumores primários com profundidade maior ou igual a 0,75 mm e a categoria representando a presença de resultado positivo na biópsia (resíduo ajustado = 4,4).

A Tabela 4 apresenta as porcentagens de pacientes vivos após acompanhamento de 1, 3 e 5 anos. Observa-se que quanto mais avançado o estágio tumoral, menor a sobrevivência ao longo dos anos avaliados. Entre os pacientes no estudo, 73 foram a óbito por melanoma (13%). Destes, 11 (15,1%) eram do estágio I, 27 (37%) do estágio II e 35 (47,9%) do estágio III.

A Tabela 5 apresenta as estimativas de razão de azares obtidas por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox, uni- e multivariável. As estimativas dos modelos univariáveis evidenciam diferentes riscos médios estimados para os pacientes, quando comparadas as respectivas categorias de referência com alguma das demais categorias das respectivas variáveis. Abordando a variável referente à recidiva, estimou-se que, em média, o risco estimado de um paciente que apresentou recidiva loco-regional vir a falecer equivale a 19 vezes o risco médio estimado dos pacientes sem nenhum tipo de recidiva. Para indivíduos com recidiva à distância, estimou-se um risco médio de óbito equivalente a 41 vezes – aproximadamente – o risco médio daqueles indivíduos sem nenhum tipo de recidiva. No estadiamento tumoral, sendo o estadiamento I a categoria de referência, houve um aumento no risco médio estimado de óbito à medida que o tumor apresentava um estágio mais avançado. Entre os possíveis locais do tumor primário, a razão de azares evidencia um risco médio estimado de óbito superior entre aqueles pacientes com tumor primário nas extremidades (acral), quando comparados à categoria de referência - tronco - (risco médio estimado de óbito na região acral equivale a 2,2 vezes o risco médio estimado daqueles com tumor primário na região do tronco). A mesma lógica vale para o sexo e informação sobre regressão, sendo o risco médio estimado superior para os homens, e inferior quando há regressão do tumor (o risco médio estimado de óbito entre aqueles sem regressão tumoral equivale a 3,14 vezes o risco médio daqueles com regressão). Quanto à idade, sua razão de azares não foi significativa no modelo univariado.

Dois modelos multivariáveis foram apresentados com o intuito de realizar comparações. Inicialmente, o Modelo 1 considera todas as variáveis preditoras, sendo excluídas aquelas não significativas para obter o Modelo 2. A diferença entre as estatísticas $-2 \log L$ entre os modelos 1 e 2 foi 1,944 ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Quando avaliado o número de casos de melanoma entre os sexos, diferentes resultados são encontrados em função da latitude e longitude dos locais onde os pacientes de outros estudos foram avaliados. No Brasil, a literatura costuma apresentar uma

porcentagem próxima ou superior de mulheres diagnosticadas com melanoma, em relação aos homens, conforme encontrado no estudo ^{8, 9, 30, 31 e 32}.

A idade média geral resultou próxima à encontrada em outros estudos com pacientes brasileiros, variando entre 50 a 57 anos ^{8, 9, 24, 30 e 32}.

Avaliando os dados na literatura, os locais com maior ocorrência de melanoma foram o tronco e os membros superiores. Ainda, registros indicam uma ocorrência de melanoma maior no tronco para os homens, enquanto que há mais registros nos membros inferiores para as mulheres. No presente estudo, observou-se, também, um número maior de homens com melanoma no tronco. Ainda, observaram-se mais mulheres com tumor primário localizado na região dos membros superiores ou inferiores ^{8, 9, 24, 30 e 33}.

As porcentagens dos subtipos encontrados nos resultados estão de acordo com a literatura. Tumores classificados como espalhamento superficial são os mais frequentes nos estudos da área, variando entre 50 e 70% dos casos; a classificação nodular relatada variou entre 10-30%; o subtipo histológico Acral varia entre 2-8%, sendo aquele com menor frequência. O subtipo Lentigo Maligno costuma apresentar proporções entre 5-15%. Este último apresentou uma porcentagem menor do que a encontrada nos estudos. Contudo, ela ainda é próxima aos valores comumente encontrados ^{8, 9, 30, 31 e 32}.

Devido à variação relacionada à profundidade tumoral ao longo dos estudos, os resultados obtidos enquadram-se à literatura. A profundidade média do tumor primário no estudo foi 2,6 mm. Conforme literatura, esse valor está próximo ao encontrado, variando entre 2,02 e 2,76 mm. Quando avaliada a profundidade de forma categórica, alguns estudos apresentam uma porcentagem superior de casos com profundidade inferior a 1 milímetro, quando comparados ao estudo presente ^{9, 15, 24, 30, 31 e 32}.

Entre os pacientes estudados, o número de casos com nível de Clark classificado como I representou a minoria do estudo. De modo geral, os níveis III e IV são aqueles que apresentam uma porcentagem maior de casos, assim como no estudo atual. Contudo, esses resultados variam conforme o local que os indivíduos do estudo moravam. ^{9, 15, 24, 30, 31 e 32}.

A porcentagem de indivíduos com ulceração costuma variar de 24% a 45%. Nesse sentido, o presente estudo apresentou resultados próximos aos encontrados. Ainda, conforme estabelecido na literatura, o presente estudo obteve evidências indicando um número de casos observados superior de indivíduos com ulceração que apresentaram metástase ao longo do tempo (resíduo ajustado = 2,8) ²¹.

Avaliando os pacientes que realizaram biópsia do linfonodo sentinela, as evidências apresentadas na literatura assemelham-se às do estudo, indicando haver uma maior proporção de resultado negativo na biópsia do linfonodo sentinela quanto menor fosse a

profundidade do tumor primário; à medida que o índice de Breslow aumenta, também aumenta a porcentagem de pacientes com resultado positivo. A mesma lógica ocorreu quando observados os níveis de Clark: quanto mais profunda a camada da pele atingida pelo tumor, maior a porcentagem de resultados positivos na biópsia. Na presença de ulceração, a porcentagem de resultados positivos na biópsia era superior quando comparada nos casos de ausência de ulceração. Nos casos com regressão tumoral, a porcentagem de biópsias com resultado positivo é menor quando comparada à porcentagem de resultados positivos na ausência de regressão tumoral ^{15 e 32}.

Uma vez que o banco de dados utilizado é a união de outros dois bancos cuja informação coletada difere – visto que os objetivos dos estudos eram diferentes –, há algumas variáveis com menos informação disponível. Por fim, não há informações referentes ao modo como se tentou tratar o tumor. Avaliando a sobrevida em 5 anos, pacientes com estadiamento I, II e III apresentam porcentagens próximas aos estudos revisados ^{21 e 32}.

As estimativas de associações obtidas pelo modelo multivariável sugerem menor risco de óbito por melanoma para localização do tumor em membros inferiores ou superiores (RR=0,35; IC 95%: 0,180 - 0,669), e aumento no risco para recidiva loco-regional (RR=19,22; IC 95%: 8,550-43,212) e à distância (RR=33,86; IC 95%: 15,885-72,181), e para estadiamento III (RR=3,60; IC95%: 1,629-7,591).

Entre as variáveis utilizadas no modelo final como preditoras do óbito por melanoma, grande parte da literatura observada costumava realizar modelos para uma ou mais divisões do Sistema de Classificação TNM. Dessa forma, por exemplo, ao invés de utilizar o estadiamento como variável preditora, testavam-se as variáveis importantes referentes ao tumor primário (T), ou a própria subclassificação da mesma. A mesma lógica se aplicou às classificações N e M, com suas respectivas variáveis preditoras. Quando agrupadas as informações do TNM e gerados os estadiamentos, eles eram divididos conforme a classificação utilizada pelo AJCC (2009) e, após, realizadas análises em função das subdivisões dos estadiamentos. Local do tumor primário também foi testado entre as variáveis preditoras, independente da (sub) classificação - TNM e/ou Estadiamento – abordada pelo modelo, sendo relevante como fator prognóstico. Entre as demais variáveis preditoras utilizadas, alguns modelos ajustaram o sexo e a idade. Diferente do relatado pelo AJCC (2009), que apresentou as variáveis referentes à idade e o sexo como variáveis com valor prognóstico importante, a análise multivariada no presente estudo não considerou nenhum dos dois como importantes do ponto de vista estatístico. Um estudo utilizou a ocorrência de recidiva (ou não) como variável preditora, apresentando um resultado similar

ao encontrado no presente estudo, indicando um risco médio estimado maior de ocorrer o óbito entre aqueles indivíduos com recidiva loco-regional, quando comparados àqueles sem a mesma ao longo do tempo ^{19, 21 e 32}.

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
2. Lomas a., Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069–80.
3. Facina T. Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2014;60(1):63–4.
4. Nacional I, de Câncer José Alencar Gomes da Silva C de P e V. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. INCA, editor. Rio de Janeiro; 2014. 124 p.
5. Schmalbach CE, Bradford CR. Is sentinel lymph node biopsy the standard of care for cutaneous head and neck melanoma? *Laryngoscope* [Internet]. 2015;125(1):153–60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986770>
6. de la Fuente-García A, Ocampo-Candiani J. Melanoma cutâneo. *Gac Médica Mex.* 2010;146(2):126–35.
7. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. Saunders; 1999;
8. Cancer Research United Kingdom, [citado 2015 nov 3] Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-Zero>
9. Dimatos DC, Duarte felipe oliveira, Machado robson schmitt, Vilberto josé vieira, Vasconcellos zulmar antonio accioli de, Bins-ely J, et al. Melanoma Cutâneo No Brasil. *Arq Catarinenses Med.* 2009;38(1):14–9.
10. Guilherme L, Matheus DM, Verri BH de MA. Aspectos epidemiológicos do melanoma cutâneo epidemiological aspects of cutaneous melanoma. *Rev Ciência e Estud Acadêmicos Med.* 2015;3:10.24.
11. Koh HK, Lew RA. Sunscreens and Melanoma: implications for prevention. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(2):78–9.
12. Cancer IA for R on. Exposure to artificial UV radiation and skin cancer. World Health Organization; 2006.
13. Dahle J, Kvam E. Induction of delayed mutations and chromosomal instability in fibroblasts after UVA-, UVB-, and X-radiation. *Cancer Res. AACR;* 2003;63(7):1464–9.
14. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res. ENGLAND;* 1993 Dec;3(6):395–401.
15. Menchón TM. Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) en Melanoma. Comparación de dos Métodos de Procesamiento Histológico [Internet]. Universidad

- de Murcia departamento dermatología, estomatología, radiología y medicina física. 2014. Available from: <http://nadir.uc3m.es/alejandro/phd/thesisFinal.pdf>
16. Mark Elwood J, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73(2):198–203.
 17. Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiten DJ, Verbeek AL. An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. *J Clin Epidemiol*. ENGLAND; 1995 Nov;48(11):1331–42.
 18. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. England; 2005 Sep;41(14):2040–59.
 19. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S -j., Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin*
 20. Pulido JZ. Melanoma maligno. *Rev Bras Oncol Clínica*. 2007;4(11):25–9.
 21. Dickson P V, Gershenwald JE. Staging and Prognosis of Cutaneous Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2011 Jan;20(1):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221385/>
 22. Hoff PM. Manual de condutas em oncologia. In: Manual de condutas em oncologia. ICESP; 2010.
 23. Informações sobre a sua saúde [citado 2015 out 15]. Disponível em: <http://www.abc.med.br/p/cancer/367424/linfonodo-sentinela-o-que-e-quando-deve-ser-retirado.htm>>. Acesso em: 10 nov. 2015.
 24. Naser N. Melanoma cutâneo - estudo epidemiológico de 30 anos em cidade do Sul do Brasil, de 1980-2009. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):932–41.
 25. Vazquez V, Silva T, Vieira M, de Oliveira A, Lisboa M, de Andrade D, et al. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015;8(1):4. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/4>
 26. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902–8.
 27. Neto AAF. Análise retrospectiva de melanoma maligno cutâneo primário no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins: 1995-2007. Universidade da Beira Interior; 2008;
 28. Woodward M. Epidemiology: study design and data analysis. CRC Press; 2013.
 29. Kleinbaum DG. Statistics for Biology and Health [Internet]. 2nd ed. Public Health. New York: Springer; 2005. 590 p. Available from: <http://www.cs.put.poznan.pl/kkrawiec/wiki/uploads/ADHD/Lazar.pdf>
 30. Moreno M, Pacheco MTT. Sobrevida em pacientes com melanoma cutâneo tratados em um serviço de referência no estado de Santa Catarina - Brasil. In: IX Encontro

Latino Americano de Iniciação Científica e V Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. 2005. p. 1432–5.

31. Bonfá R, Bonfá R, Furian RD, Bonamigo RR, Duro KM, Zelmanowicz ADM. A precocidade diagnóstica do melanoma cutâneo: Uma observação no sul do Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):215–21.
32. Vazquez V, Silva T, Vieira M, de Oliveira A, Lisboa M, de Andrade D, et al. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015;8(1):4. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/4>
33. Carvalho CA, Cunha ME, Giugliani R, Bakos L, Ashton-Prolla P. Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no Sul do Brasil. *An Bras Dermatol*. 2004;79(1):53–60.

Tabelas do Artigo

Tabela 1. Características demográficas

Característica	<i>n</i> ^o (%)
Instituição	
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	408 (72.5)
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	155 (27.5)
Sexo	
Masculino	247 (43.9)
Feminino	316 (56.1)
Idade no Momento do Diagnóstico	
Idade inferior a 50 anos	244 (43.3)
Idade entre 50 e 69 anos	243 (43.2)
Idade superior ou igual a 70 anos	76 (13.5)

Tabela 2. Características referentes ao diagnóstico clínico e patológico.

	Característica	n° (%)
Local do Melanoma		
	Tronco	252 (45,2)
	Membro Superior ou Inferior	213 (38,2)
	Cabeça e Pescoço	48 (8,6)
	Acral	45 (8,1)
Subtipo Histológico		
	Espalhamento superficial	348 (65,2)
	Nodular	139 (26,0)
	Acral	36 (6,4)
	Lentigo Maligno	11 (2,1)
Índice de Breslow		
	Profundidade $\leq 1.00\text{mm}$	169 (30,8)
	$1.01 \text{ mm} \leq \text{Profundidade} \leq 2.00\text{mm}$	147 (26,8)
	$2.01 \text{ mm} \leq \text{Profundidade} \leq 4.00 \text{ mm}$	129 (23,5)
	Profundidade $\geq 4.01 \text{ mm}$	104 (18,9)
Nível de Clark		
	I	14 (2,5)
	II	64 (11,6)
	III	172 (31,0)
	IV	275 (49,6)
	V	29 (5,2)
Número de Mitoses		
	Número de Mitoses $< 1/\text{mm}^2$	10 (2,0)
	Número de Mitoses $\geq 1/\text{mm}^2$	502 (98,0)
Ulceração		
	Sim	51 (44,3)
	Não	64 (55,7)
Satelitose		
	Sim	21 (5,6)
	Não	357 (94,4)
Invasão Angliolinfática		
	Sim	10 (2,7)
	Não	365 (97,3)
Invasão Perineural		
	Sim	7 (1,9)
	Não	368 (98,1)
Regressão		
	Sim	215 (43,3)
	Não	282 (56,7)
Estadiamento		
	I	229 (40,7)
	II	226 (40,1)
	III	108 (19,2)

Tabela 3. Características dos pacientes em relação à presença/ausência de linfonodo com resultado positivo na biópsia do linfonodo sentinela (LS)

Características	LFN -	LFN +	χ^2 (p-valor)
Clark (505)	n = 396	n = 105	
I	14 (100,0%)	0 (0,0%)	34,225 (< 0,001)
II	46 (97,9%)	1 (2,1%)	
III	139 (86,9%)	21 (13,1%)	
IV	182 (71,4%)	73 (28,6%)	
V	15 (60,0%)	10 (40,0%)	
Índice de Breslow (497)	n = 386	n = 107	
Profundidade \leq 1.00mm	133 (93,0%)	10 (7,0%)	48,606 (< 0,001)
1.01 mm \leq Profundidade \leq 2.00mm	120 (85,1%)	21 (14,9%)	
2.01 mm \leq Profundidade \leq 4.00 mm	76 (62,8%)	45 (37,2%)	
Profundidade \geq 4.01 mm	57 (64,8%)	31 (35,2%)	
Breslow - 0.75mm (497)	n = 386	n = 107	
Profundidade < 0.75 mm	75 (97,4%)	2 (2,6%)	18,293 (< 0,001)
Profundidade \geq 0.75 mm	311 (74,8%)	105 (25,2%)	
Ulceração (76)	n = 57	n = 15	
Sim	20 (62,5%)	12 (37,5%)	7,967 (0,005)
Não	37 (92,5%)	3 (7,5%)	
Invasão Angliolinfática (375)	n = 293	n = 82	
Sim	3 (30,0%)	7 (70,0%)	11,188 (0,001)
Não	290 (79,5%)	75 (20,5%)	
Invasão Perineural (375)	n = 293	n = 82	
Sim	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,000 (1,000)
Não	288 (78,3%)	80 (21,7%)	
Regressão (459)	n=360	n=97	
Sim	175 (85,0%)	31 (15,0%)	7,899 (0,005)
Não	185 (73,7%)	66 (26,3%)	

Tabela 4. Sobrevida por estadiamento em 1, 3 e 5 anos de seguimento.

	1 Ano	3 Anos	5 Anos
Estadiamento	%	%	%
I	99%	98%	95%
II	99%	92%	84%
III	88%	64%	60%

Tabela 5. Análise Univariada e Multivariada.

Características	Univariada		Multivariável	
	n	HR (IC-95%)	Modelo 1†	Modelo 2‡
			HR (IC-95%)	HR (IC-95%)
Local ¹	557			
Membros Sup. ou Inf.*		0,44 (0,237 - 0,816)	0,35 (0,178 - 0,693)	0,35 (0,180 - 0,669)
Acral		2,26 (1,215 - 4,197)	0,80 (0,390 - 1,647)	0,83 (0,426 - 1,620)
Cabeça e Pescoço		1,66 (0,792 - 3,456)	1,44 (0,642 - 3,220)	1,48 (0,683 - 3,227)
Regressão ²	496	3,14 (1,742 - 5,659)	1,365 (0,706 - 2,642)	
Recidiva ³	562			
Recidiva Loco-Regional		19,061 (9,052 - 40,138)	18,74 (8,252 - 42,566)	19,22 (8,550 - 43,212)
Recidiva à Distância		41,735 (20,835 - 83,602)	32,42 (14,910 - 70,473)	33,86 (15,885 - 72,181)
Estadiamento ⁴	562			
Estadiamento II		2,80 (1,335 - 5,800)	2,13 (0,946 - 4,807)	2,16 (0,974 - 4,802)
Estadiamento III		10,07 (4,955 - 20,455)	3,61 (1,583 - 8,213)	3,60 (1,629 - 7,591)
Sexo ⁵	562	0,41 (0,250 - 0,643)	1,04 (0,619 - 1,752)	
Idade ⁶	562			
Idade entre 50 e 69 anos		0,94 (0,570 - 1,564)	0,79 (0,445 - 1,407)	
Idade superior ou igual a 70 anos		1,33 (0,686 - 2,594)	0,81 (0,382 - 1,709)	

† Modelo incluindo Local do Tumor Primário, Regressão, Recidiva, Estadiamento, Sexo e Idade (n=492).

‡ Modelo incluindo Local, Tipo de Recidiva e Estadiamento (n=492).

¹ Referência: Tronco

² Referência: Teve Regressão

³ Referência: Não Teve Recidiva

⁴ Referência: Estadiamento I

⁵ Referência: Masculino

* Membros Superiores ou Inferiores

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração as limitações do estudo, os resultados encontrados vão de encontro às informações contidas na literatura. O local primário do tumor, o estágio tumoral e a presença de recidiva são fatores prognósticos importantes na sobrevida dos pacientes com melanoma. No presente estudo, sexo e idade não foram incluídas como fatores prognósticos importantes, sendo estas não raramente incluídas como preditoras importantes da ocorrência do evento (óbito por melanoma). Com base nisso, é interessante haver um contato maior com os pesquisadores da área, com o intuito de verificar se a não inclusão de determinadas características, a partir de resultados estatísticos, condizem com a realidade da área oncológica. Por fim, é do interesse dos pesquisadores presentes no estudo atualizar o banco de dados, complementando as informações contidas no mesmo e, dessa forma, conseguir resultados mais informativos, com o intuito de contribuir com mais informações para uma melhor tomada de decisão por parte dos profissionais que trabalham e pesquisam na área.