



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
Pós-Graduação em Oncologia**

GABRIELLA CAMPOS DO CARMO DAS CHAGAS

**PARÂMETROS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS NO DIAGNÓSTICO DE
LESÕES SUSPEITAS DE MELANOMA CUTÂNEO \leq 6MM DE DIÂMETRO**

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler – INCA
Prof. Dr. Carlos Gil Ferreira

**RIO DE JANEIRO
2018**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
Pós-Graduação em Oncologia**

GABRIELLA CAMPOS DO CARMO DAS CHAGAS

**PARÂMETROS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS NO DIAGNÓSTICO DE
LESÕES SUSPEITAS DE MELANOMA CUTÂNEO \leq 6MM DE DIÂMETRO**

Tese apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
como parte dos requisitos para obtenção do título
de Doutora em Oncologia

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler – INCA
Prof. Dr. Carlos Gil Ferreira

**RIO DE JANEIRO
2018**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

GABRIELLA CAMPOS DO CARMO DAS CHAGAS

**PARÂMETROS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS NO DIAGNÓSTICO DE
LESÕES SUSPEITAS DE MELANOMA CUTÂNEO \leq 6MM DE DIÂMETRO**

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler – INCA
Prof. Dr. Carlos Gil Ferreira

Aprovada em: 07/12/2018

EXAMINADORES:

Prof^a. Dr^a.	Andreia Cristina de Melo
Prof^a. Dr^a.	Tullia Cuzzi Teichner
Prof. Dr.	Sergio Henrique Hirata
Prof. Dr.	Renato Marchiori Bakos
Prof^a. Dr^a.	Raquel Ciuvalschi Maia
Prof^a. Dr^a.	Leila Maria Cardão Chimelli

**RIO DE JANEIRO
2018**

C426p Chagas, Gabriella Campos do Carmo das.

Parâmetros clínicos e dermatoscópicos no diagnóstico de lesões suspeitas de melanoma cutâneo $\leq 6\text{mm}$ de diâmetro / Gabriella Campos do Carmo das Chagas. – Rio de Janeiro, 2018.
110 f.: il. color.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2018.

Orientadores: Luiz Cláudio Santos Thuler; Carlos Gil Ferreira.

1. Melanoma. 2. Dermoscopia. 3. ABCDE Clínico. 4. Nevos Melanocíticos

I. Thuler, Luiz Cláudio Santos (orient.). II. Ferreira, Carlos Gil (orient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.99477

DEDICATÓRIA

A todos os queridos pacientes, a quem eu dedico especialmente esse trabalho, poder descobrir precocemente o melanoma e ajudá-los é meu desafio profissional e uma das minhas missões.

AGRADECIMENTOS

A Deus e Nossa Senhora, pela fé e força que me sustentam e me impulsionam.

A Eduardo, meu marido, por tanta paciência, parceria, amor, apoio e dedicação aos nossos filhos.

Aos meus filhos amados, Bruno e Leonardo, minhas maiores realizações.

A minha irmã Andréa, pelo apoio incondicional, amor, parceria, incentivo, paciência, ajuda com os filhos e auxílio com a planilha.

Aos meus pais, pelo dom da minha vida.

À minha saudosa Mãe, Ana Maria, inspiração eterna, obrigada por ter me ensinado a não desistir dos meus sonhos.

A meu irmão Humberto, pelo apoio e amor, mesmo à distância.

À vizinha Maria José, exemplo de fé e meu anjo da guarda.

A minha querida família, primos, sogros, cunhadas, sobrinhos, pelo entendimento em tantas ausências.

À minha querida e inspiradora secretária Maria Cristina Alves, exemplo de paciência e mansidão, obrigada pelas orações, apoio, torcida e carinho.

Ao meu orientador, Luiz Claudio Santos Thuler, por todos os ensinamentos, paciência, disponibilidade e dedicação.

Ao meu orientador Carlos Gil Ferreira, por todo o incentivo e por ter acreditado em mim.

Às queridas Dras. Danielle Quintela e Aretha Nobre, pelas histopatologias, recortes e revisões de casos.

Ao Padre Tulio, meu orientador espiritual, pela amizade e conselhos.

Aos queridos Fellows da Dermatologia Oncológica do INCA, em especial Dr. Ayres Cunha, Dra. Luisa Kelmer e Dra. Joyce Brasil, pelo valioso apoio na reta final da tese.

Às queridas Suzana Aguiar e Giselle Medeiros, INCA, pelo apoio e especial auxílio na formatação final da tese.

A todos que me acompanharam durante esses anos, amigos, colegas, alunos, secretárias, pela paciência ao longo desta jornada que parecia não ter fim.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

**RESUMO: PARÂMETROS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS NO
DIAGNÓSTICO DE LESÕES SUSPEITAS DE MELANOMA CUTÂNEO \leq 6MM DE
DIÂMETRO**

TESE DE DOUTORADO

GABRIELLA CAMPOS DO CARMO DAS CHAGAS

INTRODUÇÃO: O melanoma cutâneo (MC) é uma neoplasia maligna potencialmente fatal. Seu diagnóstico precoce é essencial para seu controle. O diagnóstico clínico clássico pelo ABCDE inclui: assimetria (A), bordas irregulares (B), cores distintas (C) diâmetro acima de 6mm (D) e evolução (E). A dermatoscopia é uma técnica semiótica que aumenta a acurácia do seu diagnóstico. Porém não há estudos definindo quais são os critérios para suspeição em lesões \leq 6mm de diâmetro. **OBJETIVOS:** O objetivo principal do estudo foi definir os parâmetros clínicos e dermatoscópicos no diagnóstico de lesões pigmentadas suspeitas de melanoma cutâneo \leq 6mm de diâmetro. Os objetivos secundários incluem a descrição dos achados clínicos e dermatoscópicos dessas lesões, a validade da suspeita clínica e dermatoscópica e a identificação de fatores independentes associados ao diagnóstico histopatológico de MC em lesões pequenas (\leq 6mm). **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo transversal de análise dermatoscópica (teste diagnóstico) tendo como padrão ouro o exame anatomopatológico obtido a partir da biópsia excisional de lesões melanocíticas suspeitas de MC, que tenham seu maior eixo \leq 6mm. Os pacientes foram selecionados por médica dermatologista (investigadora principal) no serviço público ou na sua clínica privada. **RESULTADOS:** Foram incluídas no presente estudo 481 lesões melanocíticas de 372 pacientes (mediana de 1 lesão por paciente). A idade variou de 3 a 91 anos (média 52,5 entre os pacientes com MC versus 46,9 entre os pacientes sem MC; $p < 0,001$). Mulheres representaram 59,4% dos casos e tiveram 72 MCs (58,5%), mas não houve diferença da frequência ($p = 0,809$) entre os sexos. O tamanho das lesões variou de 1 a 6mm, sendo 73,8% das lesões analisadas \leq 4mm de diâmetro. Foram identificados 123 MCs (25,6% das lesões), sendo 27 (22,0%) deles com índice de Breslow variando de 0,1 a 1,0mm de espessura. Os MCs apresentaram: simetria clínica (A) 53,7%, bordas regulares (B) 54,5%, cor única (C) 60,2% e diâmetro \leq 6mm (D) 100,0%. Quanto à evolução (E), 13,8% dos casos de MC versus 10,9% dos casos benignos ($p = 0,116$), eram lesões novas. A maioria dos melanomas (65%) foi encontrada nos membros (superiores e inferiores), comparado a 37,2% das lesões benignas nessa localização ($p < 0,001$). Ajustado por Instituição, idade em anos, sexo e localização em membros, as variáveis independentes associadas ao diagnóstico de MC \leq 6mm foram: presença de estrias (Odds Ratio ajustada [ORa] 2,5; IC95% 1,3-4,7; $p = 0,006$), e presença de área sem estrutura (ORa 2,2; IC95% 1,2-4,0; $p = 0,011$), enquanto a rede pigmentar atípica simétrica foi uma variável de proteção (ORa 0,4; IC95% 0,7-0,9; $p = 0,040$). **CONCLUSÃO:** Documentou-se a existência de MCs em lesões pigmentadas \leq 6 mm. Foram identificados critérios dermatoscópicos que auxiliam na suspeição de MC nessas lesões, justificando a importância de se fazer a dermatoscopia em todas as lesões pigmentadas, inclusive em lesões clinicamente simétricas e regulares, mesmo sem o consagrado ABCDE clínico para lesões suspeitas.

Palavras-chave: melanoma, dermatoscopia, ABCDE clínico, nevos melanocíticos.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Abstract: CLINICAL AND DERMATOSCOPIC PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF SUSPICIOUS LESIONS OF CUTANEOUS MELANOMA \leq 6MM OF DIAMETER

GABRIELLA CAMPOS DO CARMO DAS CHAGAS

INTRODUCTION: Cutaneous melanoma (MC) is a potentially fatal malignant neoplasm. Early diagnosis is essential for control. The classical clinical diagnosis by ABCDE includes asymmetry (A), irregular borders (B), distinct colors (C) diameter above 6mm (D) and evolution (E). Dermatoscopy is a semiotic technique that increases the accuracy of its diagnosis. However, there are no studies defining the criteria for suspicion in lesions \leq 6mm in diameter. **OBJECTIVES:** The main objective of this study was to define clinical and dermatoscopic parameters in the diagnosis of suspected pigmented lesions of cutaneous melanoma \leq 6mm in diameter. Secondary objectives include the description of the clinical and dermatoscopic findings of these lesions, the validity of clinical and dermatoscopic suspicion, and the identification of independent factors associated with the histopathological diagnosis of CM in small lesions (\leq 6mm). **METHODOLOGY:** This is a cross-sectional study of dermatoscopic analysis (diagnostic test) with the gold standard being the anatomopathological examination obtained from the excisional biopsy of melanocytic lesions suspected of MC, having a major axis \leq 6 mm. The patients were selected by a dermatologist (principal investigator) at the Cancer Hospital or at her private clinic. **RESULTS:** In the present study, 481 melanocytic lesions were included in 372 patients (median 1 lesion per patient). Age ranged from three to 91 years (mean 52.5 among patients with MC versus 46.9 among patients without MC, $p < 0.001$). Women accounted for 59.4% of the cases and had 72 MCs (58.5%), but there was no difference in the frequency ($p = 0,809$) between the sexes. The lesion size ranged from one to 6 mm, with 73.8% of the lesions being \leq 4 mm in diameter. Were identified 123 MCs (25.6% of the lesions), 27 (22.0%) of them with Breslow index ranging from 0.1 to 1.0mm thickness. The MC presented clinical symmetry (A) 53.7%, regular borders (B) 54.5%, single color (C) 60.2% and diameter \leq 6mm (D) 100.0%. Regarding evolution (E), 13.8% of MC cases versus 10.9% of benign cases ($p = 0.116$) were new lesions. The majority of MC (65%) were found in the limbs (upper and lower), compared to 37.2% of the benign lesions at this location ($p < 0.001$). The independent variables associated with the diagnosis of MC \leq 6mm, adjusted for Institution, age in years, gender and location in limbs, were: streaks (adjusted OddsRatio [ORa] 2.5; 95% CI 1.3-4.7; $p = 0.006$), and the presence of structureless area (ORa 2.2, 95% CI 1.2-4.0, $p = 0.011$), while the symmetric atypical pigment network was a protection variable (ORa 0.4, 95% 0.7-0.9, $p = 0.040$). **CONCLUSION:** The existence of MC was documented in pigmented lesions \leq 6 mm. Dermatoscopic criteria have been identified that help in the suspicion of MC in these lesions, justifying the importance of dermatoscopy in all pigmented lesions, including clinically symmetrical and regular lesions, even without the established clinical ABCDE for suspected lesions.

Key words: melanoma, dermoscopy, dermatoscopy, ABCDE, nevi melanocytic.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 Melanoma	3
2.2 Taxas de incidência e mortalidade do melanoma cutâneo - No mundo	3
2.3 Taxas de incidência e mortalidade do melanoma cutâneo - No Brasil	5
2.4 Patogênese	8
2.5 Fatores de risco	8
2.6 Prevenção	10
2.7 Subtipos clínicos	11
2.8 Diagnóstico	12
2.9 Dermatoscopia	13
2.10 Lesões menores que 6mm	19
2.11 Histopatologia	28
2.12 Tratamento	30
2.13 Prognóstico	32
2.14 Seguimento	33
3. JUSTIFICATIVA	34
4. OBJETIVOS primário e secundários	35
5. METODOLOGIA	36
5.1 Delineamento do estudo	36
5.2 Local do estudo	35
5.3 População de estudo	36
5.4 Coleta de dados	37
5.5 Variáveis de análise	38
5.6 Análise de dados	40
5.7 Aspectos éticos	41
6. RESULTADOS	42
6.1 Descrição da população de estudo	42
6.2 Descrição dos casos de melanoma cutâneo ≤ 6 mm	43
6.3 Comparação entre as características demográficas e epidemiológicas dos casos de melanoma cutâneo e das lesões melanocíticas benignas	45
6.4 Comparação entre as características clínicas dos casos de melanoma cutâneo e das lesões melanocíticas benignas	48
6.5 Comparação entre as características dermatoscópicas dos casos de melanoma cutâneo e das lesões melanocíticas benignas	50
6.6 Comparação entre o exame clínico e a dermatoscopia	52
6.7 Comparação do algoritmo dermatoscópico ABC simplificado aplicado às 481 lesões melanocíticas	53
6.8 Validade dos critérios clínicos e dermatoscópicos no diagnóstico de MC ≤ 6 mm	54
6.9 Fatores independentes associados ao diagnóstico de MC ≤ 6 mm	57
7. CASOS	58
8. DISCUSSÃO	73
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	81
10. CONCLUSÃO	82
11. RECOMENDAÇÕES	83

12. REFERÊNCIAS	
13. APÊNDICES	
14. ANEXOS	

84
97
104

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Incidência bruta estimada em 2018 de MC para ambos os sexos e todas as idades no mundo.	3
Figura 2.2 Incidência e Mortalidade de MC nos EUA. Todas as raças, ambos os sexos, ajustadas por idade.	5
Figura 2.3 (A e B) Incidência e Mortalidade por MC no Brasil entre 2000 e 2013.	6
Figura 2.4 Taxas ajustadas de incidência de MC por 100 mil homens.	7
Figura 2.5 Taxas ajustadas de incidência de MC por 100 mil mulheres.	7
Figura 6.1 Tamanho das 481 lesões em milímetros.	41
Figura 7.1.a. História e clínica: Paciente masculino, 75 anos, fototipo III, cabelos castanhos, olhos verdes, sem histórico pessoal ou familiar de MC, presença de nevos melanocíticos comuns até 50, sem nevos atípicos, histórico de queimadura de pele sem bolha, sem histórico de CPNM, atendido na clínica privada. Apresentando lesão pigmentada no membro superior, assimétrica, bordas regulares, mais de uma cor, diâmetro 3 mm, modificando. Portanto ABCDE presente (exceto pelo B e D).	58
Figura 7.1.b. Dermatoscopia: Presença de rede pigmentar regular assimétrica, glóbulos e pontos assimétricos, área sem estrutura, cores marrom, preto e cinza-azulado. Aumento 20X Luz polarizada (ampliado no Paint). Hipótese dermatoscópica: Nevo melanocítico juncional / composto, atípico?	59
Figura 7.1.c. Histopatológico: Hematoxilina & eosina (HE) 100X. Proliferação melanocítica composta. Epiderme com acantose e componente juncional representado por volumosos ninhos confluentes, e também por melanócitos isolados, alguns em posição suprabasal. Ninhos de melanócitos está presente na derme alta, ao lado de infiltrado inflamatório mononuclear com pouco melanófagos e degeneração basofílica do colágeno.	60
Figura 7.1.d. HE 400X. Ninhos juncionais confluentes que substituem parte da espessura da epiderme, que está retificada. Melanócitos predominantemente alongados ou estrelados, pouco coesos.	60
Figura 7.1.e. HE 400X. Melanócitos juncionais com núcleo hiper Cromático, aumentado de tamanho, e moderadamente pleomórficos. Formam ninhos de tamanho variado onde eventualmente estão horizontalizados. Ninho intradérmico constituído por células com leve pleomorfismo adjacente à infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário. Laudo histopatológico: Melanoma extensivo superficial, Breslow 0,4mm, nível II / III de Clark.	61
Figura 7.2.a. História e clínica: Paciente feminino, 44 anos, fototipo II, cabelos pretos, olhos castanhos, sem histórico pessoal ou familiar de MC, presença de 50 a 100 nevos melanocíticos comuns, presença de nevos atípicos, até 50, histórico de queimadura solar sem bolha, sem histórico de CPNM, atendida na clínica privada. Apresentando lesão pigmentada no membro inferior, simétrica, bordas regulares, uma cor, diâmetro 3 mm, evolução desconhecida. Portanto ABCDE ausente. Hipótese clínica: Nevo melanocítico comum?	62
Figura 7.2.b. Dermatoscopia: Presença de rede pigmentar regular assimétrica, estrias e área sem estrutura, cores: marrom e preto. Aumento 50X. Luz polarizada. Hipótese dermatoscópica: MC?	63

- Figura 7.2.c. HE 100X: Proliferação melanocítica composta em epiderme focalmente retificada. Melanócitos juncionais, em maior parte, isoladamente dispostos. Derme com infiltrado inflamatório mononuclear que inclui melanófagos, e com sinais de dano actínico crônico leve. 64
- Figura 7.2.d. HE 400X: Proliferação melanocítica lentiginosa que apenas esboça pequenos ninhos juncionais. Alguns melanócitos adotam posição supra basal. Na derme, infiltrado mononuclear que inclui melanófagos. 64
- Figura 7.2.e. Proliferação melanocítica lentiginosa que compromete epitélio folicular. Tais células tem morfologia epitelióide. Notar pequenos ninhos intradérmicos circundados por infiltrado inflamatório mononuclear que inclui melanófagos. Laudo histopatológico: Melanoma extensivo superficial, Breslow 0,2mm, Clark II. 65
- Figura 7.3.a. História e clínica: Paciente masculino, 66 anos, fototipo III, cabelos e olhos castanhos, sem histórico pessoal de MC, histórico familiar de MC, um parente afetado, presença de 50 a 100 nevos melanocíticos comuns, sem nevos atípicos, histórico de queimadura solar com bolha, sem histórico de CPNM, atendido no serviço público. Apresentando lesão pigmentada no tronco anterior (abdome), assimétrica, bordas irregulares, mais de uma cor, diâmetro 5 mm, evolução desconhecida. Portanto ABCDE presente, (D e E ausentes). Hipótese clínica: MC? 66
- Figura 7.3.b. Dermatoscopia: Presença de rede pigmentar atípica assimétrica, estrias, área sem estrutura, glóbulos e pontos assimétricos, cores marrom, preto e cinza-azulado. Aumento 20X. Luz polarizada. Hipótese dermatoscópica: MC? 67
- Figura 7.3.c. HE 100X: Proliferação melanocítica juncional, alongamento dos cones epidérmicos e hiperpigmentação dos ceratinócitos basais, com infiltrado inflamatório mononuclear com melanófagos na derme superior. 68
- Figura 7.3.d. HE 400X. Proliferação juncional de melanócitos epitelióides atípicos. 68
- Figura 7.3.e HE 400X. Proliferação juncional de melanócitos atípicos, epitelióides e dendríticos. 69
- Figura 7.4.a. História e clínica: Paciente feminino, 41 anos, fototipo I, cabelos ruivos, olhos verdes, histórico pessoal de múltiplos melanomas primários (2) sem metástase, histórico familiar de MC, um parente afetado, presença de mais de 100 nevos melanocíticos comuns, mais de 50 nevos atípicos, histórico de queimadura solar com bolha, sem histórico de CPNM, atendida no serviço público. Apresentando lesão pigmentada no membro inferior, simétrica, bordas regulares, uma cor, diâmetro 2 mm, evolução nova. ABCD ausente. Apenas "E" presente. Hipótese clínica: nevo melanocítico juncional, atípico? 70
- Figura 7.4.b. Dermatoscopia: Presença de rede pigmentar atípica assimétrica, glóbulos e pontos assimétricos, cores marrom, cinza azulado e vermelha (eritema). Aumento de 50X. Luz polarizada. Hipótese dermatoscópica: MC? 71
- Figura 7.4.c. HE 50X. Proliferação melanocítica juncional discreta, hiperqueratose e alongamento dos cones epidérmicos. 72
- Figura 7.4.d. HE 100X. Hiperqueratose, proliferação melanocítica juncional, observando-se a presença de um ninho, infiltrado inflamatório mononuclear perivascular. O ninho apresenta melanócitos não coesos e atípicos. Laudo histopatológico: Proliferação melanocítica atípica. Melanoma *in situ* incipiente. 72

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1: Estadiamento histopatológico e margens cirúrgicas para o melanoma	30
Tabela 6.1: Resultados histopatológicos das 481 lesões ≤ 6 mm	42
Tabela 6.2: Resultados histopatológicos dos 123 melanomas encontrados	43
Tabela 6.3: Índice de Breslow dos 27 melanomas micro invasivos e invasivos e respectivos diâmetros	43
Tabela 6.4: Diâmetro dos 123 melanomas cutâneos	44
Tabela 6.5: Comparação entre as localizações dos 123 melanomas cutâneos em relação aos sexos	44
Tabela 6.6: Comparação entre os locais de estudo	46
Tabela 6.7: Características demográficas e epidemiológicas das 481 lesões ≤ 6 mm	47
Tabela 6.8: Características clínicas das 481 lesões melanocíticas	49
Tabela 6.9: Características dermatoscópicas das 481 lesões melanocíticas	51
Tabela 6.10: Comparação entre as hipóteses clínicas e dermatoscópicas de melanoma cutâneo das 481 lesões melanocíticas analisadas	52
Tabela 6.11: Comparação do escore final do algoritmo ABC dermatoscópico modificado, aplicado às 481 lesões	53
Tabela 6.12: Validade dos critérios clínicos e dermatoscópicos das 481 lesões ≤ 6 mm	56
Tabela 6.13: Variáveis independentes associadas ao diagnóstico de MC ≤ 6 mm	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

7 FFM - (“7 features for melanoma” – 7 características para o melanoma)
AJCC – American Joint Committee on Cancer
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BLS - Biópsia do linfonodo sentinela
CASH – Algoritmo de cor, arquitetura, simetria e homogeneidade
CBC – Carcinoma Basocelular
CEC – Carcinoma de células escamosas
CEP – Comitê de Ética e Pesquisa
CPNM – Câncer de pele não melanoma
EUA - Estados Unidos da América
FPS – Fator de proteção solar
GLOBOCAN – Global Cancer Observatory
HE – Hematoxilina & eosina
IARC – International Agency for Research on Cancer
IC - Intervalo de confiança
IDS – International Dermoscopy Society
INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LM - Lentigo Maligno
LMM – Lentigo Maligno Melanoma
MC – Melanoma cutâneo
MCs – Melanomas cutâneos
MES - Melanoma Extensivo Superficial
MLA - Melanoma Lentiginoso Acral
MMSS – Membros Superiores
MN - Melanoma Nodular
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
NIH – National Cancer Institute - EUA
NNT – Número necessário para tratar
OMS - Organização Mundial da Saúde
OR – (“Odds ratio”) ou razão de chances
ORa – Odds ratio ajustada
PMAA - Percentual de mudança anual ajustado

SEER –Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, from NIH, EUA.

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNM – Estadiamento (T tumor, N linfonodo e M metástase)

UV – Ultravioleta

VPN - Valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o câncer mais comum no mundo. O melanoma cutâneo (MC) é responsável pela maior mortalidade por essa neoplasia cutânea, mesmo representando apenas 1% do total dos cânceres de pele (ACS USA, 2018).

O MC tem potencial metastático e sua incidência é crescente em populações brancas, mais do que qualquer outro câncer nas últimas décadas. Sua prevalência inclusive em faixas etárias mais baixas, tem estimulado o diagnóstico cada vez mais precoce, para melhoria do seu prognóstico (HARRINGTON *et al.*, 2017).

As maiores taxas de incidência do MC são observadas em países onde a população é predominantemente caucasiana, sendo a Austrália e Nova Zelândia os locais de maior incidência no mundo. Queensland tem a taxa de 71 casos por 100.000 habitantes (para os anos de 2009 a 2013). Na Austrália, 1 em cada 14 homens e 1 em cada 24 mulheres serão diagnosticados com melanoma em algum momento da vida. É o câncer mais comum na faixa etária de 15 a 39 anos e o mais mortal dos cânceres na idade de 20 a 39 anos. A incidência em pessoas acima de 60 anos também é alta e crescente. Uma pessoa a cada cinco horas morrerá de melanoma na Austrália (MELANOMA INSTITUTE AUSTRALIA, 2018).

No Brasil, as estimativas de MC são subestimadas, pois muitos casos são tratados (operados) em nível ambulatorial e não chegam aos registros hospitalares ou populacionais. Coorte recente delineou o perfil dos pacientes com MC em quinze anos para analisar tendências desse câncer crescente mundialmente numa população jovem como a brasileira (DE MELO *et al.*, 2018).

O diagnóstico do MC começa pela clínica. De maneira simplista, para se suspeitar de MC, o paciente deverá ter uma mancha mais escura, enegrecida ou com mais de uma cor, assimétrica e de bordas irregulares, e com diâmetro maior que 6mm. Esse é o clássico ABCD do melanoma (“A”- assimetria, “B”- bordas irregulares, “C”- cores diferentes, “D”- diâmetro acima de 6mm) que é ensinado aos dermatologistas e médicos em geral, descrito por Friedman *et al.* em 1985 e que vem há 33 anos auxiliando no diagnóstico do MC e sendo divulgado à população leiga em campanhas (FRIEDMAN, RIGEL, KOPF, 1985; RIGEL, RUSSAK, FRIEDMAN, 2010).

Para auxiliar nessa distinção diagnóstica mais precoce ainda, os dermatologistas contam hoje com o recurso da dermatoscopia. É hoje imprescindível

ferramenta na avaliação das lesões pigmentadas cutâneas para conduzir mais rápido a retirada e tratamento do MC e evitar a retirada desnecessária de lesões benignas simuladoras. Com o seu advento e o exame rotineiro das lesões pigmentadas, tem-se encontrado cada vez melanomas mais iniciais e menores em tamanho (ABBASI *et al.*, 2004).

Revisões sistemáticas têm demonstrado a importância da dermatoscopia no diagnóstico precoce do MC e o aumento da acurácia de 60% com o exame clínico a olho nu para cerca de 90% com o uso do dermatoscópio em mãos de dermatologistas treinados e experientes (BAFOUNTA *et al.*, 2001; KITTLER *et al.*, 2002; VESTERGAARD *et al.*, 2008).

Nos pacientes de risco, com histórico de melanoma e múltiplos nevos atípicos, hoje podemos contar com a documentação fotográfica (Mapeamento Corporal Total) e a dermatoscopia digital comparativa, para auxiliar na decisão de retirada e nas modificações evolutivas que permitirão um diagnóstico mais acurado. Lesões novas e pequenas podem ser flagradas e documentadas com esse recurso (PUIG, MALVEHY, 2013).

No que se refere à correlação anátomo-clínica diagnóstica, são raros os estudos que levam em consideração o tamanho da lesão ou mesmo os que estudam a presença dos critérios estabelecidos em lesões consideradas pequenas (GONZALEZ *et al.*, 1996, FERRARA *et al.*, 2002; FERNANDES *et al.*, 2004).

Dr. Neville Davis, médico australiano já dizia: “O melanoma escreve sua mensagem na pele com sua própria tinta e está lá para que todos possam vê-la. Alguns veem, mas não compreendem” (RIGEL, RUSSAK, FRIEDMAN, 2010).

Portanto, devido a importância do diagnóstico precoce do MC, torna-se essencial caracterizar melhor as lesões melanocíticas pequenas suspeitas, a fim de fundamentar o momento ideal para sua excisão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

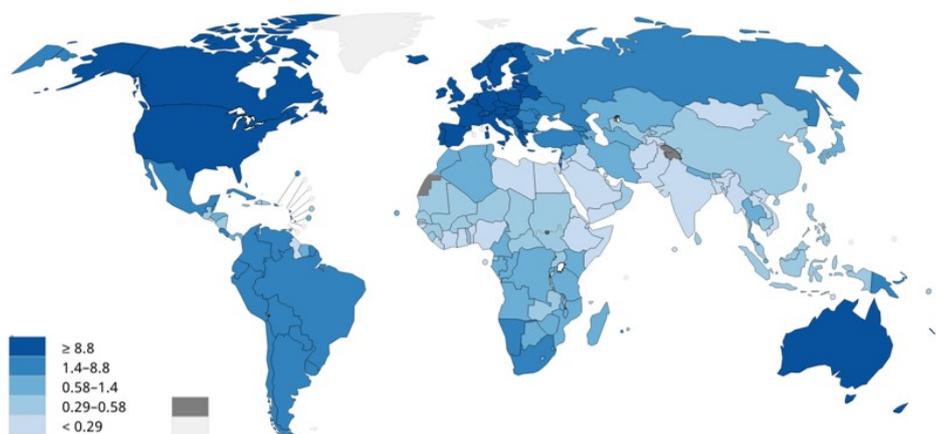
2.1 Melanoma

Os Cânceres de pele são divididos em dois grandes grupos: os cânceres de pele não melanoma cutâneo (CPNM) e o melanoma cutâneo (MC). Os CPNM são os mais frequentes no mundo (os mais comuns são o Carcinoma Basocelular e o Carcinoma de células escamosas) e normalmente são excluídos das estatísticas epidemiológicas, pois, apesar de mais prevalentes, não têm impacto na mortalidade global por câncer (INCA, 2018). Há ainda outros tipos de neoplasias malignas da pele, mais raras, como os linfomas cutâneos, sarcoma de Kaposi, Carcinoma de Merkel etc., que não serão abordados nessa revisão.

Os melanomas podem ser encontrados em qualquer parte do corpo (NCCN, 2018). A área mais comum é a pele e os melanomas desse estudo englobam apenas os melanomas cutâneos (MCs). Outros melanomas raros, como os de mucosa e o melanoma uveal, não serão abordados nessa tese.

2.2 Taxas de incidência e mortalidade do melanoma cutâneo - No mundo

Em estimativa recente da Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de MC no mundo para 2018 é de 287.723 casos por ambos os sexos, sendo mais incidente em países da América do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia (Figura 2.1). A projeção para 2040 é de que haverá 466.914 casos (GLOBOCAN, 2018).



Fonte: GLOBOCAN, 2018

Figura 2.1. Incidência bruta estimada em 2018 de MC para ambos os sexos e todas as idades no mundo.

Nos Estados Unidos da América (EUA) são estimados 91.270 novos casos de MC para 2018, representando 5,3% de todos os novos cânceres, com 9.320 mortes estimadas, o que equivale a 1,5% de todas as mortes por câncer nos EUA. A incidência do MC é crescente nas últimas décadas, mas a curva de mortalidade se manteve estável no período, talvez pelo aumento da detecção precoce de novos casos. A sobrevivência em 5 anos calculada no período de 2008 a 2014 foi 91,8% (SEER, 2018).

Ainda nos EUA, o número de novos casos de MC foi de 22,8 por 100.000 homens e mulheres por ano. O número de mortes foi de 2,6 por 100.000 homens e mulheres por ano. Aproximadamente 2,3% de homens e mulheres serão diagnosticados com MC em algum momento de sua vida. Dados ajustados com base nos casos e mortes de 2011 a 2015. Em 2015, 1.222.023 pessoas estavam com melanoma nos EUA (SEER, 2018). A curva de incidência do melanoma é crescente mundialmente. Nos EUA, na população branca, por 100.000 habitantes, de idade variando de 0 a 85 anos, essa taxa em 2012 chegou a 21,32 nos homens, e a 16,51 nas mulheres (IARC, 2018).

Estimativa americana refere que o melanoma é 20 vezes mais comum em brancos do que em negros. O risco ao longo da vida de se ter melanoma é de 2,6% (1 em 38) para brancos, 0,1% (1 em 1000) para negros e 0,58% (1 em 72) para hispânicos. O risco aumenta com a idade. A média do diagnóstico é de 63 anos. Mas o MC não é incomum mesmo em pessoas mais jovens que 30 anos. É um dos mais comuns cânceres em adultos jovens, especialmente mulheres jovens (ACS - USA, 2018).

Apesar dos esforços em se diagnosticar o MC mais precocemente, a mortalidade ainda não foi reduzida. Nos EUA, enquanto a incidência é crescente, a mortalidade permanece estável (Figura 2.2).



Fonte: SEER, 2018

Figura 2.2. Incidência e Mortalidade por MC nos EUA. Todas as raças, ambos os sexos, ajustadas por idade.

É mais prevalente em países de população branca, considerado o “Câncer nacional da Austrália”, sendo o terceiro câncer mais comum em homens (12% dos casos) e mulheres (9% dos casos) estimados em 2017. Quase 14.000 novos casos australianos são esperados para 2017. Representa 2% de todos os cânceres de pele, mas é causa de 75% das mortes por câncer de pele no país, devido à origem inglesa da população e radiação de clima tropical, o local mundial de maior incidência, sendo considerado um problema de saúde pública. (MELANOMA INSTITUTE AUSTRALIA, 2018).

No mundo todo, em 2018, a mortalidade será de 60.712 casos, e essa estimativa para 2040 será de 105.904 casos (SEER, 2018).

2.3 Taxas de incidência e mortalidade do melanoma cutâneo - No Brasil

O MC é considerado um dos cânceres de pele mais potencialmente fatais, com uma estimativa de incidência de 6.260 novos casos no Brasil, sendo 2.920 homens e 3.340 mulheres (INCA, 2018).

Há uma provável grande subestimativa desse câncer em nosso país, pois muitos casos não chegam aos hospitais e são tratados em consultórios e clínicas ambulatoriais (SORTINO-RACHOU, CURADO, CANCELA, 2011).

Recente artigo conduzido no Brasil, baseado em registro hospitalar de melanoma cutâneo, representa a maior coorte avaliando dados demográficos de MC nacionais, e revela algumas tendências de mudanças na incidência e mortalidade,

para futuras intervenções que promovam a prevenção desse câncer. Trata-se de estudo avaliando dados de 2000 a 2014, de 28.264 pacientes, sendo a maioria mulheres (51,9%), de 40 a 69 anos de idade (59,4%) e do Sudeste do país. Homens tiveram a média de idade ao diagnóstico maior que as mulheres (58 ± 16 versus $56,5 \pm 17$, $p < 0,01$). Entre 2000 e 2013, em homens, a taxa de incidência mediana ajustada para a população mundial subiu de 2,52 para 4,84 por 100.000, com um percentual de mudança anual ajustado (PMAA) de + 21,5% (95% IC + 15,4 a + 28,0); enquanto entre as mulheres, no mesmo período, o aumento foi de 1,93 para 3,22 por 100.000, com um PMAA de + 13,9% (95% IC + 8,1 a + 20,0) (Figura 2.3 A). Em relação à mortalidade, entre 2000 e 2014, as taxas foram de 0,85 a 0,90 por 100.000 para homens (PMAA = + 0,8, 95% IC + 0,4 a + 1,1) e de 0,56 para 0,53 por 100.000 para mulheres (PMAA = -0,1, 95% CI -0,2 a 0,0), respectivamente (Figura 2.3 B). O Brasil é um grande país com uma população muito jovem, cujas taxas de incidência e prevalência devem crescer nos próximos anos e mais estudos como esse deverão auxiliar em estratégias para o controle desse câncer no país (DE MELO *et al.*, 2018).

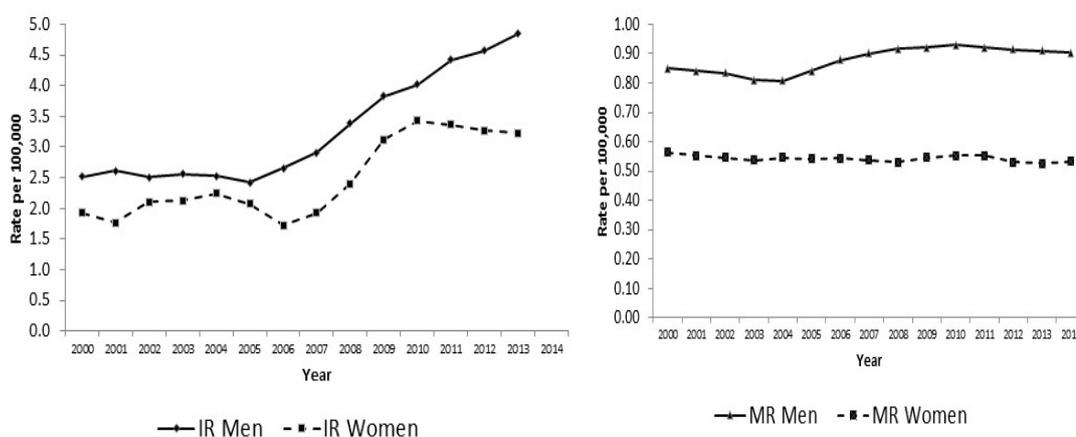
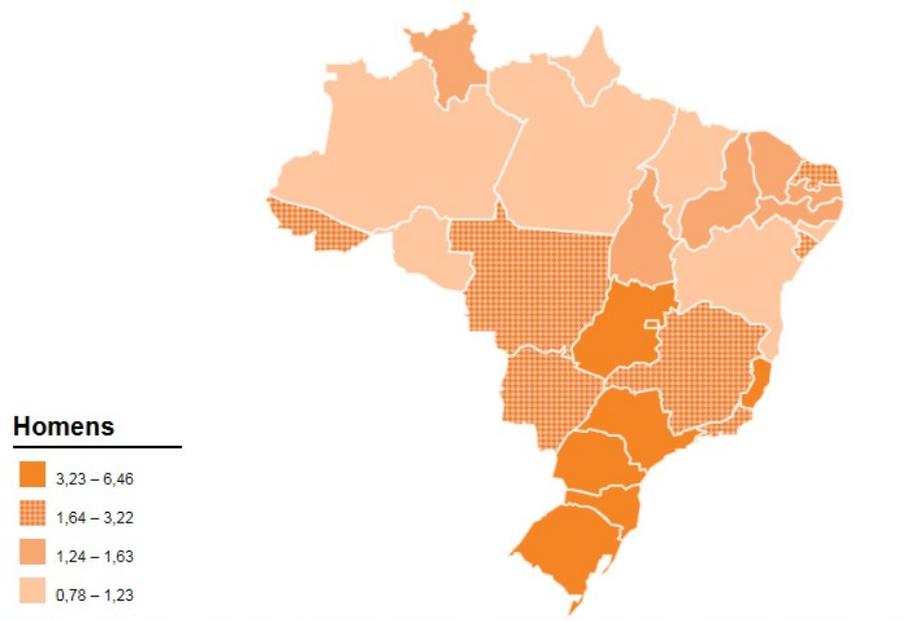


Figura 2.3 (A e B) Incidência e Mortalidade por MC no Brasil entre 2000 e 2013.

Segundo o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), em 2013, foram estimadas 1.547 mortes por MC, sendo 903 em homens e 644 em mulheres. As maiores taxas estimadas em homens e mulheres encontram-se na região Sul do país (INCA, 2018).

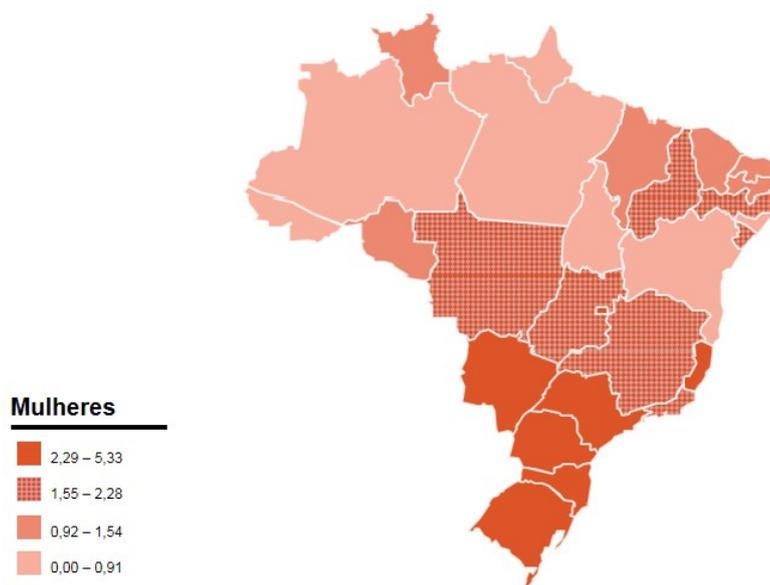
Segundo estimativa do INCA para 2018 e 2019, o MC não está entre os 10 principais cânceres entre mulheres e homens. No sul do país ele se destaca, sendo as taxas de 7,58 para homens e 6,68 para mulheres, por 100.000 habitantes

estimadas para Santa Catarina para 2018. No restante das regiões e estados brasileiros essas taxas se situam em torno de 0,78 a 6,46 para homens e 0 a 5,33 para mulheres, por 100 mil habitantes (Figuras 2.4 e 2.5) (INCA, 2018).



Fonte: INCA 2018.

Figura 2.4. Taxas ajustadas de incidência de MC por 100 mil homens.



Fonte: INCA 2018.

Figura 2.5. Taxas ajustadas de incidência de MC por 100 mil mulheres.

No Brasil, há registro de poucos casos de MC em crianças e adolescentes, embora qualquer pessoa, independente da faixa etária, possa apresentar um

melanoma cutâneo. Fatores genéticos, mais do que ambientais, podem ser responsáveis pelos raros casos de melanoma na infância. Segundo os registros de câncer de base populacional no país, em jovens de 15 a 29 anos, em diferentes regiões do Brasil, entre 2000 e 2011, as taxas ajustadas de incidência de melanomas e carcinomas de pele (grupo 7) por 1 milhão variaram de 3,18 em São Paulo a 133,44 em Porto Alegre para o sexo masculino. No sexo feminino variaram de 1,98 em Teresina a 196,11 em Florianópolis (INCA 2016).

2.4 Patogênese

A etiopatogenia do melanoma é complexa. As células do MC mostram alterações moleculares na via de sinalização da proteína quinase mitogênica ativada (MAPK) com proliferação incontrolada dos melanócitos malignos afetados. Apesar da estabelecida relação de causa-efeito entre o melanoma e a exposição UV, os genes com mutação induzida pelo UV não são comuns no melanoma, ou seja, o UV tem um papel crítico, mas ele por si só não causa o melanoma, como nos melanomas acrais, não expostos a UV. Portanto vários genes interagem em um fundo de imunossupressão local induzida por UV e outros fatores genéticos e ambientais na iniciação e progressão do MC (FELLER *et al.*, 2016).

2.5 Fatores de risco

A exata causa do melanoma é incerta, mas muitos fatores de risco para o MC são conhecidos. Alguns fatores de risco são herdados geneticamente e outros são adquiridos por atividades ocupacionais ou recreacionais. Ter um ou mais fatores de risco não significa que a pessoa terá melanoma e algumas pessoas podem ter melanoma sem fatores de risco (NCCN, 2018).

Em recente atualização feita pela NCCN, em sua versão 1.2019, os fatores de risco para o desenvolvimento de um ou mais melanomas primários são: Sexo masculino, Idade acima de 60 anos, Predisposição fenotípica (padrão de nevos atípicos; aumento de contagem de nevos, particularmente nevos grandes; fenótipo com tendência a queimadura solar; Fototipo I de Fitzpatrick: cabelos ruivos, olhos azuis, fenótipo predominante de feomelanina); História patológica pregressa como: múltiplas queimaduras solares com bolhas, pré-cânceres como ceratoses actínicas, CPNM (CBC e CEC), câncer na infância, imunossupressão (transplantados de órgão sólidos, transplantes de células hematopoéticas, vírus da imunodeficiência humana HIV – AIDS síndrome de imunodeficiência adquirida) e raras genodermatoses como

Xeroderma pigmentoso; Predisposição genética (presença de mutações germinativas ou polimorfismos predispondo a melanoma, incluindo CDKN2a, CDK4, MC1R, BAP1 e outros genes potenciais), história familiar de MC (especialmente se múltipla), de câncer pancreático, astrocitoma, melanoma uveal e / ou mesotelioma; e os Fatores ambientais, por fim: uso de câmeras de bronzeamento, residência em climas quentes e latitudes próximas ao Equador, exposição ao sol intensa e intermitente (para melanomas em tronco e extremidades, frequentemente associados a aumento na contagem de nevos) e exposição solar crônica (para melanomas de cabeça e pescoço e braços, frequentemente associados a baixa contagem de nevos) (NCCN 2018/2019).

2.6 Prevenção

A redução da exposição excessiva a radiação UV é um dos objetivos da prevenção primária ao MC, uma vez que 65% dos MCs na população branca mundial ocorre em áreas expostas e é atribuída à exposição solar. De 25 a 80% da exposição solar acumulada ocorre na infância e adolescência. Excessiva exposição UV precoce aumenta a contagem de nevos. Estudo Australiano mostrou que uso regular de protetor solar reduz em cerca de 10 a 15% o risco de MC (THIEDEN *et al.*, 2004; OLSEN *et al.*, 2015).

Ações preventivas nos EUA, desde 2014, incluem aumentar oportunidades de proteção solar em atividades ao ar livre, evitando-se o horário de pico de radiação solar entre 10:00 e 16:00h, especialmente nos meses de verão, divulgar informações necessárias para os pacientes fazerem escolhas saudáveis, e reduzir os perigos relacionados ao bronzamento em cabines. A recomendação oficial em relação aos cuidados primários nos EUA (USPST - United States Preventive Services Task Force), de março de 2018, recomenda aconselhamento de jovens adultos, adolescentes crianças e pais de crianças jovens que minimizem a exposição à radiação UV para pessoas de 6 meses a 24 anos, que tenham pele clara, a fim de se reduzir seus riscos de câncer de pele, recomendação grau B, ou seja, alta certeza de que a recomendação tem um benefício moderado; para adultos > 24 anos com pele clara, a recomendação é de grau C, ou seja, a USPSTF recomenda seletivamente, devendo ser considerados pelos pacientes e médicos de acordo com a presença de fatores de risco individuais; por fim, para adultos de modo em geral, a indicação é grau I, ou seja, grau de evidência insuficiente (USPSTF, 2018).

Existem várias campanhas maciças de prevenção e detecção precoce do MC na Austrália uma vez que lá é considerado um problema de saúde pública. As orientações são as seguintes: Coloque algumas roupas de proteção solar que cubram o máximo de pele possível; use protetor solar FPS 30 + (ou superior) de amplo espectro e resistente à água. Aplique-o 20 minutos antes de ir ao ar livre e a cada duas horas depois. Protetor solar nunca deve ser usado para prolongar o tempo que você gasta no sol; Use um chapéu - estilo aba larga ou legionário para proteger seu rosto, cabeça, pescoço e orelhas; Procure uma sombra; Use óculos de sol com proteção UV (Campanha Australiana / SLIP, SLOP, SLAP, SEEK and SLIDE/) (AUSTRALIA, 2017).

Não há evidências, em estudos controlados, dos benefícios de rastreamento de câncer de pele na população geral, sendo o maior alvo benéfico o exame minucioso de indivíduos considerados de risco especialmente para o MC. Um grande estudo alemão analisou mais de 350 mil participantes (SCREEN project) e identificou na análise multivariada, que a história pessoal de MC (OR:17,4; 95% IC: 14,4-20,1) e a presença de ≥ 40 nevos comuns (OR:1,3; 95% IC: 1,1-1,6) foram os fatores de risco associados ao aumento de risco de detecção precoce de MC na população examinada, indicando que os indivíduos de alto risco para MC deveriam ser focados nas campanhas preventivas (HUBNER *et al.*, 2017).

2.7 Subtipos clínico-patológicos

Os principais subtipos clínico-patológicos do MC são: o Melanoma Extensivo Superficial (MES), o Melanoma Nodular (MN), o Melanoma Lentiginoso Acral (MLA), e o Lentigo Maligno (LM) (NCCN, 2018).

O MES é o subtipo mais comum, com aproximadamente 70% dos casos na raça branca. Ocorre principalmente nos membros inferiores (MMII) de mulheres e no dorso dos homens, áreas de maior exposição solar intermitente. Ocorre frequentemente entre 30 e 50 anos de idade, ou seja, em pacientes mais jovens. Os principais fatores de risco são o número de queimaduras solares durante a vida e o número de nevos. A mortalidade é maior entre idosos e homens. A história natural é de uma lesão pigmentada plana de crescimento lento (de 1 a 5 anos de evolução). Nessa fase o crescimento é radial, ou na superfície e para os lados, até finalmente evoluir para uma lesão em placa ou nodular (com relevo), representando a fase de crescimento vertical do tumor. O diagnóstico é classicamente auxiliado pela regra do ABCDE (PEREIRA, BONETI, SALARO, 2014). A dermatoscopia auxilia no diagnóstico do MES, pois várias estruturas dermatoscópicas foram descritas e podem ser observadas nesse subtipo de melanoma, como as estrias periféricas assimétricas, os glóbulos marrons e pretos assimétricos, os pseudópodes, o véu azul-esbranquiçado, o borrão enegrecido, dentre outros (ARGENZIANO *et al.*, 2003). A maioria dos melanomas desse subtipo desenvolve-se “de novo”, e uma terço pode vir de um nevo pré-existente (NCCN, 2018).

O melanoma nodular (MN) é o segundo subtipo mais prevalente na população branca, sendo responsável por 15 a 30% de todos os melanomas. É o MC que cresce mais rapidamente que os demais e tende a ser mais invasivo no momento do

diagnóstico. É o que apresenta, portanto, as maiores taxas de mortalidade, acometendo mais indivíduos entre a quinta e sexta décadas de vida, localizando-se mais no tronco e mais em homens que em mulheres (BAKOS, BAKOS, PERES, 2014). Possui menor relação com a foto exposição e pode surgir em qualquer parte do corpo. Esse subtipo já surge em crescimento vertical, ou seja, já surge uma pápula que crescerá a nódulo e serão lesões espessas e de pior prognóstico. Pode ter coloração preta, azulada, marrom-avermelhada e cerca de 5% deles serão amelanóticos, categoria de pior prognóstico pela detecção mais tardia (NCCN, 2018).

O melanoma lentiginoso acral (MLA) é um subtipo mais raro que acomete as extremidades, isto é, região plantar, região subungueal e região palmar. É mais frequente em indivíduos na faixa etária de 60 a 70 anos com ligeira predominância no sexo feminino. Nos indivíduos afrodescendentes e nos asiáticos, é o subtipo de melanoma mais comum. Praticamente todos são “de novo”, ou seja, sem associação a lesões pré-existentes ou com a exposição UV. O melanoma subungueal também é considerado MLA e apresenta-se na maioria das vezes como melanoníquia longitudinal, que deve ser avaliada clinicamente e mais recentemente o auxílio da dermatoscopia nesses casos, tem auxiliado na detecção clínica e durante a cirurgia, dos padrões observados através da lâmina ungueal e após a sua avulsão, com a confirmação histopatológica seguinte (ASTUR, HIRATA, 2014).

O Lentigo maligno (LM) é um subtipo de melanoma *in situ* de áreas de intenso dano solar, preferencialmente o seguimento cefálico de pessoas idosas de 65 a 80 anos de idade. Pode progredir lentamente para uma fase de doença invasiva, onde mudará de mancha para uma área papulosa ou nodular e passará a chamar Lentigo maligno melanoma (LMM). Apresenta-se como lesão pigmentada lisa e heterogênea, com tonalidades de marrom a cinza e preto. Mas também rosa, vermelho e branco. A lesão pode ter de 0,5 até 20 cm e mesmo evoluções de décadas são descritas (PASCHOAL, NASCIMENTO, DI GIACOMO, 2014).

2.8 Diagnóstico

Em estimativa norte-americana, de 40 a 70% dos MCs são detectados pelos próprios pacientes, 50% pelos próprios cônjuges, mais pelas mulheres que pelos homens, a média do tempo para o paciente desconfiar que tem algo errado é de quatro meses e o atraso na procura aos médicos costuma ser de pelo menos mais

dois meses, podendo se passar mais de um ano em alguns casos (RICHARD *et al.*, 2000).

Quanto ao papel dos médicos na detecção do MC, similar estudo revelou que estes detectaram 30% dos casos e a profundidade do tumor foi estatisticamente menor que os detectados pelos pacientes, sendo os dermatologistas os profissionais que detectaram melhor que os generalistas, como esperado, mas enfatizando que o exame sistemático de toda a pele e melhor treinamento dos médicos, especialmente das formas não usuais do MC poderia melhorar a detecção deste tumor (RICHARD *et al.*, 2000).

Em 1985, membros do grupo da Universidade de Nova York lançaram o acrônimo ABCD clínico, para o diagnóstico precoce do MC. A lesão pigmentada, tendo alguma ou mais das letras desse acrônimo, seria suspeita e deveria ser excisada: A letra “A” representa Assimetria, a letra “B” Bordas irregulares, a letra “C” Cores diferentes e a letra “D” Diâmetro maior que 6mm. Antes dos anos 80, os melanomas eram detectados muitas vezes como lesões grandes, ulceradas e sangrentas (FRIEDMAN, RIGEL, KOPF, 1985).

Evidências para adicionar o “E” para auxiliar no diagnóstico do melanoma em estágios iniciais: evolução pode ser a única característica de melanomas nodulares, que podem não ter o ABCD e serem responsáveis pelas grandes taxas de mortalidade. O “E” seria de mudança de tamanho, forma, sintomas, superfície ou tons de cores. Os autores preferem “evolving ou evolução” do que “enlargment”, de aumento, como anteriormente proposto por Fitzpatrick e colaboradores em 1998, quem primeiro acrescentou o ‘E”, pois o primeiro considera além de mudanças no tamanho, também mudanças nas cores. Também não gostam de “elevation” ou “elevação”, pois significante elevação não é aparente em muitos melanomas iniciais. Evolução sumariza: mudança, aumento e elevação (BAFOUNTA *et al.*, 2001).

2.9 Dermatoscopia

Em 1987, a dermatoscopia começava a ser divulgada como técnica que aumentava a acurácia diagnóstica na investigação clínica das lesões pigmentadas clinicamente duvidosas para ajudar na decisão terapêutica, mas os estudos iniciais chamavam de lesões “pequenas”, as lesões menores de 10mm de diâmetro (STEINER, PEHAMBERGER, WOLFF, 1987).

Também chamada de microscopia de epiluminescência, é uma técnica semiótica não invasiva que permite ao examinador ter acesso a uma imagem *in vivo* de microscopia de superfície cutânea, imagens essas não visíveis a olho nu, que auxiliam no diagnóstico das lesões pigmentadas. Utilizada cada vez mais por dermatologistas, é um excelente aparato complementar dermatológico, já tendo sido considerada o “estetoscópio do dermatologista” (ZALAUDEK *et al.*, 2013).

O dermatoscópio, ou microscópio de luz incidente, é muito mais do que uma lupa. É um sistema de lentes que colocado sobre a lesão pigmentada cutânea, permite a visualização de estruturas epidérmicas até a derme papilar. A imagem dermatoscópica resultante revela mais características sobre aquela lesão. Daí seu auxílio no dia a dia do exame das lesões pigmentadas da pele. Com ela diferenciamos várias lesões, em especial as melanocíticas das não melanocíticas (ARGENZIANO *et al.*, 2006; CAMPOS-DO-CARMO, RAMOS-E-SILVA 2008).

A adoção da dermatoscopia na rotina de triagem para lesões suspeitas de melanoma sugere uma seleção mais apropriada das lesões a serem retiradas cirurgicamente, com uma taxa de lesões malignas por lesões benignas estatisticamente maior, isto é, menos lesões benignas desnecessariamente retiradas (CARLI *et al.*, 2004).

Importante meta-análise comprovou a maior acurácia da dermatoscopia no diagnóstico do melanoma cutâneo, comparada ao exame clínico a olho nu, avaliando estudos de 1987 a 2008, com uma razão de chances de 15,6 em se diagnosticar um melanoma com a utilização dessa técnica (IC 2,9 a 83,7, $p=0,016$) (VESTERGAARD *et al.*, 2008).

O impacto da dermatoscopia no diagnóstico precoce do melanoma teria três explicações: o reconhecimento de sinais dermatoscópicos precoces que podem já existir no melanoma antes desses sinais se tornarem visíveis a olho nu; o aumento da atitude dos médicos em checar mais de perto lesões clinicamente banais e a atitude dos médicos de monitorarem seus pacientes (ARGENZIANO *et al.*, 2012).

Alguns autores questionam ainda se a dermatoscopia não ocasiona um gasto excessivo de tempo durante o exame clínico do paciente, mas com o desenvolvimento de aparelhos mais leves, portáteis e com luz polarizada, não havendo necessidade de se usar um fluido sobre as lesões, a triagem de lesões suspeitas com o dermatoscópio não acarreta tanto tempo a mais, sendo

obviamente o treinamento importante para a rapidez e interpretação das imagens visualizadas (ARGENZIANO *et al.*, 2012).

Em estudo randomizado, multicêntrico, foi demonstrado que o exame completo do paciente sem o dermatoscópio foi de 70 segundos e com o dermatoscópio foi de 142 segundos, com uma diferença estatística de 72 segundos ($p < 0,001$), entretanto, ambos exames consumindo menos que 3 minutos, um tempo considerado razoável para triagem de câncer de pele (ZALAUDEK *et al.*, 2008).

As cores vistas pela dermatoscopia resultam da superposição da melanina nas diferentes camadas da pele e da hemoglobina no interior dos vasos. Cor preta representa melanina na camada córnea, cores marrom-escuras e marrom-claras correspondem à melanina no interior da epiderme (junção dermoepidérmica e camadas mais superficiais), cores cinza a azul representam melanina na derme papilar, quanto mais profunda na derme, mais azul. O amarelo representa camada córnea espessada, o branco, fibrose dérmica e o vermelho hemoglobina no interior de vasos sanguíneos (ZALAUDEK, DOCIMO, ARGENZIANO, 2009).

A acurácia diagnóstica da dermatoscopia depende da quantidade de treinamento do dermatologista, da dificuldade diagnóstica das lesões e do tipo do algoritmo diagnóstico utilizado. Para um aumento na acurácia diagnóstica, um consenso envolvendo dois ou mais experts é recomendado (BINDER *et al.*, 1997; RICHARD *et al.*, 2000; KITTLER *et al.*, 2006).

As estruturas dermatoscópicas principais associadas às lesões melanocíticas são: a rede pigmentar (linhas reticuladas), as estrias (linhas periféricas ramificadas), os pontos / glóbulos e as áreas sem estrutura (Apêndice A). Nas regiões palmo-plantares, o padrão de cristas e sulcos é definidor de lesão melanocítica (ZALAUDEK, DOCIMO, ARGENZIANO, 2009; WOLTSCHE *et al.*, 2017).

Termos metafóricos devem ser desencorajados após a 3ª Conferência de Consenso da Sociedade Internacional de Dermatoscopia, o ideal seria harmonizar o uso de termos metafóricos já instituídos desde os primórdios da Dermatoscopia na década de 1980, com uma terminologia mais descritiva. Nesse consenso, a maioria dos dermatoscopistas, mesmo tendo sido inicialmente apresentados a termos metafóricos preferem usar termos descritivos do que vice-versa (KITTLER *et al.*, 2016).

Há vários algoritmos propostos para a avaliação dermatoscópica, alguns qualitativos e outros quantitativos, entre eles, dos mais antigos aos mais recentes: a

análise de padrões (1993); a Regra do ABCD dermatoscópico (1994); o Método do escore de Menzies (1996); a lista de 7 pontos de análise (1998); 7FFM (“7 features for melanoma” - 7 características para o melanoma) - (1999), o ABC dermatoscópico simplificado; a lista de verificação de três pontos (2003); o método CASH – algoritmo de cor, arquitetura, simetria e homogeneidade da dermatoscopia (2007), o método “CHAOS and CLUES” (caos e pistas) (2014), e mais recentemente o TADA - Algoritmo Dermatoscópico Amalgamizado de Triagem (2016) (ROGERS *et al.*, 2017). Mas nenhum foi proposto especialmente para lesões melanocíticas ≤ 6 mm.

A análise de padrões foi proposta em 1987 por Steiner, Pehamberger e Wolff e foram propostos critérios dermatoscópicos e padrões de distribuição deles na lesão, ou seja, a distribuição qualitativa dos critérios. Também foram identificados critérios para as lesões não melanocíticas. Estruturas como “véu azul-esbranquiçado” e estrias “radiadas” foram definidas. Já diziam que a Dermatoscopia ou Microscopia de epiluminescência abriu uma nova dimensão da morfologia cutânea em nossas mãos, e tem se mostrado poderosa no diagnóstico in vivo das lesões pigmentadas (STEINER, PEHAMBERGER, WOLFF, 1987).

Com os anos, a análise de padrões passou a ser um algoritmo de utilidade crescente, especialmente por “dermatoscopistas” experientes. Mais atualmente, os critérios têm sido revisados e alguns termos metafóricos desencorajados (KITTLER *et al.*, 2011).

O 7 FFM é dividido em características maiores: pseudópodes, estrias radiais, eritema / regressão e véu azul-esbranquiçado; e características menores: não homogeneidade, rede atípica e margem abrupta (DAL POZZO, ROSCETTI, BENELLI, 1999).

Em 2003, Blum *et al.* propuseram uma revisão do ABCD dermatoscópico, para torná-lo mais simplificado. Pontuação mais simples do que a originalmente estabelecida por Stoz *et al.*, foi dada para os seguintes critérios: assimetria de forma (A), assimetria de estruturas dentro da lesão em um eixo ((A)), borda abrupta da rede pigmentar no mínimo em $\frac{1}{4}$ da circunferência da lesão (B), três ou mais cores (C), três ou mais estruturas (D) e mudança notada em três meses (E). Usaram 20X de aumento em computador e calcularam a sensibilidade, especificidade e acurácia de 269 lesões melanocíticas, sendo 32% MCs. A validade foi investigada em comparação com a lista de 7 pontos de Argenziano, o 7 FFM, dermatoscópico, a regra do ABCD, o método de Menzies e o próprio algoritmo sugerido, com ou sem o

“E” de evolução notada em três meses associado. Esse algoritmo apresentou as maiores sensibilidades (90,5%), especificidade (87%) e acurácia diagnóstica (88%), confirmada por validação cruzada. Sugeriram ser um algoritmo mais simples especialmente para o ensino da dermatoscopia e separação entre lesões melanocíticas benignas e malignas (BLUM, RASSNER, GARBE, 2003).

O algoritmo Caos e Pistas, define o “Caos”, como assimetria de estruturas ou cores e define as “Pistas” pelo encontro de uma das seguintes oito pistas: linhas reticulares espessas, estruturas cinzas ou azuis de qualquer tipo, pseudópodes ou linhas radiais periféricas, pontos pretos periféricos, área sem estrutura excêntrica de qualquer cor, padrão vascular polimorfo, linhas brancas e sulcos ou cristas paralelas (ROSENDAHL, 2014).

Em estudo da IDS foram analisados o poder discriminatório e a confiabilidade de critérios dermatoscópicos usados na detecção de melanoma e comparação com a acurácia diagnóstica dos algoritmos existentes. Há superposição nos conceitos entre muitos deles. A concordância inter-observador para a maioria dos critérios individuais foi baixa e poucos critérios com moderado poder discriminatório foram observados, mostrando a importância de se uniformizar as definições e critérios dermatoscópicos e aumentar o seu ensino. Os algoritmos são geralmente aceitos e úteis, especialmente no treinamento de novatos em processos discriminatórios. Dermatoscopistas mais experientes (acima de 5 anos de experiência), muitas vezes revisam a imagem dermatoscópica e alcançam um diagnóstico sem o uso de um critério analítico ou algoritmo estruturado, têm a impressão global ou hipótese diagnóstica da lesão e depois, procuram um critério para comprovar sua decisão (CARRERA, *et al.*, 2016).

Em 2017, uma revisão sistemática revisou 16.334 estudos, 51 foram incluídos, validando a performance de regras de predição clínica. As regras identificadas com análise de impacto foram o ABCD clínico, o ABCD dermatoscópico e a lista de 7 pontos dermatoscópica. Em termos de pontos de corte, a regra do ABCD dermatoscópico é mais útil em descartar melanoma que a lista de 7 pontos dermatoscópica (HARRINGTON *et al.*, 2017).

O número necessário para tratar (NNT) ou seja, o número de lesões pigmentadas excisadas por um melanoma, em estudo Australiano, para generalistas é de 11 a 29, baseados em dúvida sobre melanomas e nevos. Vai para mais de 36

quando ceratoses seborreicas são incluídas. O NNT influenciado por vários fatores na decisão de se excisar uma lesão: pressão do paciente (preocupação com malignidade), questões médico-legais sobre falso negativo em melanoma; benefícios econômicos sobre excisar lesões; e probabilidade epidemiológica daquela lesão pigmentada ser um melanoma (prevalência do melanoma aumenta com a idade) (ENGLISH, DEL MAR, BURTON, 2004).

O Mapeamento Corporal Total consiste em fotos corporais totais para ajudar na detecção precoce do MC. São usadas para comparação futura no seguimento dos pacientes, especialmente os com múltiplos sinais ou nevos. Quando acoplado com a dermatoscopia digital, que consiste na imagem dermatoscópica documentada em computador, para melhor visualização das estruturas e comparações futuras, há um aumento do diagnóstico de MCs finos (THOMAS, PUIG, 2017). Uma das críticas é que seria um exame dispendioso e consumindo muito tempo para sua realização, daí a necessidade de se selecionar bem os pacientes que se beneficiarão desse arquivamento de imagens clínicas e dermatoscópicas para futuras comparações (CARLI *et al.*, 2001).

A opção de monitoramento a curto prazo (3 meses) após o primeiro registro dermatoscópico de lesões planas duvidosas, tem se mostrado de grande auxílio na tomada de decisões, pois modificação no retorno rápido do paciente, deverá implicar a remoção da lesão melanocítica à dermatoscopia, especialmente em pacientes mais velhos. A estabilidade da lesão na revisão pode garantir o monitoramento da mesma, em mais 6 meses, e assim continuando estáveis, podem ser acompanhadas, evitando retiradas desnecessárias (MENZIES *et al.*, 2009).

Há o relato de melanomas que serão finos e de crescimento lento, que não poderão ser detectados num primeiro momento e o benefício do monitoramento seria a médio, longo prazo, com a identificação de sutis mudanças que não ocorrem rapidamente. Felizmente essas lesões tem seu crescimento radial lento e podem ser detectadas ainda superficialmente durante o seguimento (ARGENZIANO *et al.*, 2011).

Especialmente para pacientes com múltiplos nevos atípicos, o benefício do mapeamento corporal total com dermatoscopia digital se impõe. Nesses casos, alguns melanomas podem ser de difícil reconhecimento e podem ser perdidos na primeira consulta, tanto na clínica como na dermatoscopia. O manejo desses pacientes tanto pode ser mais invasivo, com a remoção de todas as lesões mais

suspeitas (método dermatoscópico morfológico), quanto a documentação e seguimento e a excisão apenas das lesões que se modificam ou que sejam novas e suspeitas (o chamado método comparativo). O último método tende a preservar mais lesões benignas suspeitas desnecessariamente excisadas. É importante o reconhecimento do padrão dos nevos do paciente, lesões que se diferenciam das demais, mesmo que não se encaixem no ABCD, deveriam ser consideradas mais suspeitas ou “patinho feio”, descrito por Grob e Bonerandi, em 1998. Da mesma maneira, lesões atípicas, porém com outras semelhantes, esse seria o padrão de normalidade para aquele paciente, ou a sua “identidade névica” (GROB, BONERANDI 1998; ARGENZIANO *et al.*, 2012).

2.10 Lesões ≤ 6mm

A maioria das lesões pigmentadas ≤ 6mm é benigna, os chamados nevos melanocíticos. São adquiridos a partir da infância e continuam a aparecer até aproximadamente os 40 anos. A maioria dos adultos possui nevos melanocíticos comuns, ou seja, pequenos, planos ou elevados, de uma cor apenas, principalmente marrons. A maioria dos nevos não evoluirá para melanoma. Além da predisposição genética para o seu surgimento, podem ser estimulados pela exposição solar. Havendo poucas lesões no indivíduo (menos de 50 nevos comuns no total), não são considerados fatores de risco para melanoma cutâneo (NCCN, 2018).

Quanto mais nevos melanocíticos o indivíduo tiver, mais importante ser reconhecido a assinatura névica dele, ou seja, o padrão comum dos seus nevos. Para isso, é necessário examinar a superfície cutânea inteira. Quanto mais numerosos e se atípicos, serão considerados fatores de risco para o MC (BOLOGNIA, 2006).

Em 1990, um dos primeiros artigos abordando o tamanho das lesões pigmentadas, não contou com a análise dermatoscópica. Nesta época, já questionou o “D” do ABCD no quesito diâmetro acima de 6mm. Foi pioneiro em mencionar que o seguimento de perto de pacientes de risco para melanoma, devido a histórico pessoal ou múltiplos nevos de Clark, poderia aumentar a chance da detecção de melanomas pequenos e iniciais. Estas lesões seriam menos invasivas do que os grandes melanomas, porque talvez seriam removidas antes do crescimento vertical. O prognóstico seria bom devido ao diagnóstico mais precoce e de lesões mais finas. Estudou 30 lesões pequenas e sugeriu na época, que o D > 6mm fosse modificado,

devido aos achados nas lesões pequenas que tem potencial biológico similar às lesões maiores (KAMINO, KIRYU, RATECH, 1990).

Esses achados foram refutados em 1991 na afirmação de que melanomas menores que 5mm seriam sempre *in situ* ou hiperplasia melanocítica atípica e teriam um comportamento mais “benigno” (SCHMOECKEL, 1991).

Em 1996, Gonzalez *et al.* escreviam sobre os pequenos melanomas dizendo que estes não seriam raros e que os clínicos e patologistas deveriam estar atentos a seu reconhecimento. Dividiam pequenos melanomas ≤ 5 mm no maior diâmetro, para descontar os 10% de retração pós formol, já que os casos foram medidos após processamento. Entre as 357 lesões estudadas, houve 16 casos (4,4%) que preencheram os critérios para melanomas de pequeno diâmetro. Encontraram lesões pequenas em paciente mais jovens (42 anos X 57 anos) e mais melanomas em MMSS de mulheres. Concluíram que as lesões pequenas poderiam exibir características diferentes das demais lesões e já serem suspeitas pelo ABC, exceto pelo D. Já reforçavam que na histopatologia dos melanomas pequenos, poderiam estar ausentes características como tamanho, pobre circunscrição e assimetria. As características presentes em todos os melanomas pequenos neste estudo foram: melanócitos atípicos como unidades solitárias dentro da epiderme, falta de maturação dos melanócitos na descida para a derme e presença de atipia citológica. Devido a presença de Breslow também encontrado em lesões pequenas, teoricamente teriam o mesmo potencial de metástase em relação aos grandes melanomas (GONZALEZ *et al.*, 1996).

Kamino e Ratech, em 1996, em carta a Gonzalez, reforçam que “mudança” clínica nas lesões pequenas talvez seja um dos principais critérios para o diagnóstico de melanomas iniciais (KAMINO, RATECH, 1996).

Em estudo italiano pioneiro em 1999, 14 melanomas ≤ 6 mm eram *in situ* e 33 eram invasivos, variando de 2 a 6mm, com média de 5mm e média de espessura dessas últimas foi de 0,31 mm de Breslow. A dermatoscopia foi realizada em apenas 36 lesões e alcançou um correto diagnóstico em 72% dos casos. Quando usados conjuntamente, o reconhecimento das lesões foi de 86% (BONO *et al.*, 1999a).

Em outro estudo, publicado em 1999, Bono *et al.* estudaram 270 casos de melanoma cutâneo para estabelecer a frequência de ocorrência de melanomas \leq

6mm num contexto clínico. Concluíram que os pequenos melanomas representavam um considerável subtipo de todos os melanomas, 17% dos casos nesse estudo. Fez medidas *in vivo* e pele relaxada. Bono *et al.* descreveram essa nova fronteira dimensional na detecção do melanoma e desde essa época ressaltam que o ABCD clínico pode não ser útil nas lesões pequenas, sugerindo que a dermatoscopia possa aumentar a acurácia diagnóstica nessas lesões (BONO *et al.*, 1999b).

Em 2000, Benellii *et al.* fazem uma síntese dos melanomas pequenos até então e apresenta o primeiro estudo utilizando a dermatoscopia nas análises. Assim, a impressão clínica e dermatoscópica poderiam ser utilizadas juntas (BENELLII, ROSCETTI, DAL POZZO, 2000).

Estudo realizado na Itália entre 1996 e 1998, estudou 129 lesões melanocíticas ≤ 5 mm, com média de 4 mm, para lesões com diagnóstico dermatoscópico equívoco. Estudo retrospectivo, foram encontrados 5 melanomas e 124 lesões benignas (destes cinco nevos de Reed). As imagens dermatoscópicas foram examinadas por 6 observadores usando o algoritmo ABCD dermatoscópico e a concordância interobservador foi baixa. Limitações: poucos melanomas neste estudo e a crítica que para pequenas lesões melanocíticas, os critérios histopatológicos para o diagnóstico de melanoma não são bem estabelecidos e podem ser sujeitos a críticas de interpretação (PIZZICHETTA, TALAMINI, 2001).

Em 2001, Grichnik reforça a dermatoscopia como adjunto ao exame clínico nas lesões pequenas, mas considera outros fatores na decisão de se retirar ou não a lesão como: mudança reportada pelo paciente, nível de ansiedade do paciente, histórico familiar de melanoma, exame físico revelando características irregulares (visíveis ou palpáveis), ou quando a lesão é diferente em tamanho em relação às outras lesões do paciente e a documentação de mudança, a fim de se identificar tanto mais precoce possível os melanomas. Considera a dificuldade diagnóstica nessas lesões iniciais, já que podem não ter crescido suficiente para acumular características irregulares necessárias para ser revelado clinicamente; uma lesão “borderline” na clínica também pode ser “borderline” na histopatologia, e alguns diagnósticos podem permanecer incertos. Conclui que assim como é crítico não perder um melanoma precoce, é importante não remover indiscriminadamente lesões benignas, pelas cicatrizes resultantes, custos médicos e riscos cirúrgicos associados (GRICHNIK, 2001).

Segundo Ferrara *et al.*, 2002, a concordância entre histopatologistas e dermatoscopistas é bem menor que a excelente, sugerindo uma variabilidade considerável tanto na dermatoscopia quanto no diagnóstico histopatológico do melanoma. Casos difíceis na dermatoscopia também podem ser difíceis na histopatologia, mas não terão consequências clínicas uma vez que todas essas lesões já foram excisadas (FERRARA *et al.*, 2002).

Em 2004, Abbasi *et al.* enfatizam a necessidade de se revisar o ABCD pela documentação de melanomas ≤ 6 mm, mas sugerem que mais estudos sejam feitos comparando com lesões benignas, para se ver a proporção de melanomas dessas dimensões. Nesse estudo, os melanomas pequenos tiveram média de Breslow de 0,7mm (variando de 0,11 a 1 mm de espessura), potente fator prognóstico e um componente crucial no estadiamento do melanoma. Ressalta que o prognóstico dos melanomas pequenos ainda não está bem estabelecido pelo curto seguimento desses pacientes e limitados dados de mortalidade a longo prazo. No entanto, importante consideração a favor de se manter o “D” do ABCD seria de que se diminuir o D, não aumentaria a sensibilidade do diagnóstico do melanoma sem comprometer seriamente a especificidade e gerar milhões de biópsias desnecessárias. Portanto, custos, cicatrizes e ansiedade dos pacientes devem ser levadas em consideração nas implicações em relação à saúde pública em se diminuir o diâmetro do “D”. Segundo Abbasi e Shaw, o método ABCD, descrito por Rigel *et al.* em 1985, tem uma grande acurácia quando usado em combinação, um conceito a ser considerado em lesões menores que 6mm. Quando pequenas lesões têm apenas um dos critérios ABC, seguimento e observação de modificação pode levar ao diagnóstico de melanomas cutâneos precoces. Ressalta evidências para adicionar o “E” para auxiliar no diagnóstico do melanoma em estágios iniciais, mas não como E de elevação ou de “enlargment”, como primeiro adicionado por Fitzpatrick *et al.*, e sim de “evolução”, que sumariza: mudança, aumento e elevação. Também concluem que melanomas de pequeno diâmetro são de 3 a 14% de todos os melanomas e raramente resultam em recorrência, metástase e morte (ABBASI *et al.*, 2004).

Em 2004, Helsing e Loeb também criticam o ABCD. Há necessidade de boas diretrizes que foquem nos sinais precoces do melanoma, uma vez que pequenos melanomas não são infrequentes, devendo o ABCD ser modificado. Neste estudo da Noruega, melanomas menores que 7mm foram incluídos, não contando a retração

pós biópsia: 11,4% eram melanomas pequenos, sendo 1/3 *in situ*. As maiores indicações para remoção foram aparência clínica 39% e crescimento 27%. Houve mudança de cor em 22% dos casos. A sensibilidade dos pequenos melanomas foi de 44%. O acompanhamento foi de 20 meses (HELSING, LOEB, 2004).

Em 2004, Bono *et al.* apresentaram uma nova fronteira dimensional no diagnóstico do melanoma, com seu artigo mostrando 22 casos de melanomas \leq 3mm. Desse, 16 foram submetidos à dermatoscopia. Conclui que a dermatoscopia pode ser eficiente no diagnóstico desses micro melanomas, aumentando o índice de suspeição para retirada das mesmas. Foi um estudo retrospectivo, mas as lesões foram previamente medidas com régua em pele relaxada. Encontrou mais melanomas finos (Breslow $<$ 1mm e *in situ*), em membros inferiores. Incluiu lesões em couro cabeludo. O tamanho das lesões variou de 2 a 3 mm. Foram 7 melanomas *in situ* extensivos superficiais e 15 lesões invasivas (14 extensivos superficiais e um lentigo maligno melanoma). A espessura das 15 lesões variou de 0,17 a 0,62mm, com mediana de 0,3mm. Quase todas as lesões eram clinicamente pretas, com bordas bem definidas, e apenas 14 lesões das 22 eram assimétricas na clínica, 13 lesões eram novas. Nesse estudo os pacientes tinham pelo menos uma década de vida a menos que os demais pacientes de melanomas maiores diagnosticados. Esses dados sugerem que micro melanomas podem ser lesões diagnosticadas anteriormente a história natural da doença, que aumenta sua frequência com o aumento da idade. Ou seja, que micro melanomas seriam encontrados mais precocemente e em indivíduos mais jovens do que seriam encontradas as lesões baseado no tamanho. Sugerem que em pacientes mais caucasianos, pequenas lesões, porém mais pretas, devem merecer atenção para um diagnóstico diferencial com melanoma inicial. Foram encontradas mais lesões em mulheres, que se auto examinam mais, procuram mais os médicos e encontram mais lesões precocemente (BONO *et al.*, 2004).

Em 2004, Fernandez e Helmer estudaram retrospectivamente 246 melanomas e 38,21% eram melanomas menores que 6mm após processamento histopatológico (não levando em conta a retração após formol, o que superestima esses achados). Melanomas menores que 6mm foram mais frequentes em pacientes mais jovens e com Breslow menores. Ressalta que o ABCD não é absoluto e que os melanomas podem ter diferentes aparências e começarem como lesões pequenas. Critica o ABCDE, pois esperar lesões elevarem ou alargarem pode atrasar no

diagnóstico correto e melanomas elevados e invasivos, podem não mais ser curáveis. E que qualquer lesão não usual, independentemente do tamanho, deveria ser biopsiada (FERNANDEZ, HELMER, 2004).

Em 2005, Skvara *et al.* criticam a dermatoscopia no diagnóstico das lesões iniciais, auxiliando quando há características dermatoscópicas clássicas, mas limitada no diagnóstico de melanomas muito iniciais e inexpressivos. Ressalta que embora a dermatoscopia melhore a acurácia diagnóstica do melanoma, ela não substitui a histopatologia. Algumas lesões, especialmente melanomas iniciais, podem não ter as características dermatoscópicas clássicas e o diagnóstico ser difícil pela dermatoscopia. Isso pode ser auxiliado com o seguimento digital dessas lesões e a observação de mudanças dermatoscópicas com o tempo, que pode ser a única pista para o estabelecimento diagnóstico. Neste artigo, há baixa sensibilidade das estruturas dermatoscópicas vistas entre nevos e melanomas. Há melanomas identificados a olho nu, e há proponentes de que a dermatoscopia não seria necessária; há outros melanomas que só são identificados pela dermatoscopia, argumentando a favor desta última. Mas há ainda um terceiro grupo: melanomas que não são identificados nem pela clínica nem pela dermatoscopia. Esse terceiro grupo engloba grande parte dos melanomas iniciais e só podem ser identificados pelo monitoramento e sua evolução dinâmica com o tempo, ressaltando a importância do seguimento dermatoscópico digital. Portanto, a aplicação da dermatoscopia é dependente da aparência das características dermatoscópicas clássicas e é limitada no diagnóstico de melanoma muito iniciais e não clássicos. O seguimento a curto prazo é uma abordagem promissora para o reconhecimento de tipos de melanoma mais precocemente (SKVARA *et al.*, 2005).

Em 2006, Bono *et al.* mostram que de 206 lesões menores que 3mm, 23 eram melanomas. A avaliação clínica teve sensibilidade de 43% e especificidade de 91% e a dermatoscopia teve sensibilidade de 83% e especificidade de 69%, com diferença estatística, sensibilidade $p < 0,01$ e especificidade $p < 0,001$. Conclui que detecção de melanoma pequeno pode ser acurada pela clínica e pode ser auxiliada pela dermatoscopia. A decisão na retirada foi baseada na avaliação clínica e / ou dermatoscópica, independente do "D" como diâmetro. As lesões foram medidas in vivo, régua na pele relaxada. Dos 23 melanomas de 1 a 3 mm, 21 eram extensivos superficiais e dois casos nodulares. Quatro eram melanomas *in situ* e 19 eram lesões invasivas. Bono enfatiza que melanomas pequenos existem e representam

um considerável subtipo de melanoma cutâneo. Mas que essas lesões podem ainda não ter desenvolvido o espectro total de características das lesões maiores. A sensibilidade de 83% com a dermatoscopia nas lesões pequenas neste estudo, reforça a utilização dessa técnica nas lesões pequenas. Bono usou o método de Menzies, não utilizou o ABCD dermatoscópico pela dificuldade de manejo desse algoritmo nas lesões pequenas. A limitação do estudo é ser retrospectivo e não quantificar quantas lesões foram excisadas somente pela suspeita clínica. Outra limitação é se o laudo histopatológico está correto ou não, devido à dificuldade de diagnóstico nessas lesões pequenas (BONO *et al.*, 2006).

Em 2007, Goldsmith e Solomon publicaram uma série de melanomas menores que 4mm e sugerem a eliminação do “D” como Diâmetro no ABCDE mnemônico, substituindo-o por “D” de “Dark”, ou pinta preta. Nesse estudo não foi utilizada a dermatoscopia. Consideraram que perpetuar o critério diâmetro maior que 6mm poderia perpetuar um erro de seleção dos casos suspeitos iniciais (GOLDSMITH, SOLOMON, 2007).

Em outro estudo em 2008, Bono *et al.* demonstram um aumento de diagnóstico de pequenos melanomas entre 1997 – 2006, mas não observaram diminuição de espessura nos casos examinados. Melanomas \leq 6mm constituem um crescente número de melanomas diagnosticados, cerca de 25% na série dele. Neste estudo, os MC pequenos detectados aumentam numa taxa de 1,5% ao ano. Com isso, a regra ABCD seria menos útil, além de não se prestar ao diagnóstico dos melanomas nodulares e melanomas amelanóticos. Não encontrou uma regra que se aplique as lesões pequenas, mas enfatiza a importância de lesões NOVAS ou MODIFICANDO. Os dermatologistas devem conhecer as várias faces do melanoma e levarem em conta que uma lesão de pequena proporção pode representar um MC invasivo. A dermatoscopia tem auxiliado na detecção das lesões mais suspeitas. O fato da espessura não ter diminuído no estudo, mostra que a invasividade pode ocorrer bem precoce na história natural da doença. A detecção precoce do melanoma pode salvar vidas. Pacientes com melanomas de menos de 1mm de espessura tem índice estimado de sobrevivência de 94% em 5 anos, enquanto, lesões maiores que 4mm de espessura a sobrevivência cai para 49%. Critica o fato de que a literatura sobre melanoma ainda se ancore no ABCD. Enaltece especialmente a metamorfose da mudança dimensional dos melanomas. Este estudo avalia as características de 10 anos dos casos de melanoma encontrados

nesta Instituição Italiana, especialmente no que se refere a tamanho e espessura (BONO *et al.*, 2008).

Em 2008, Abbasi *et al.* analisaram 1657 lesões biopsiadas, 51,5% (853) eram \leq 6mm. Melanomas invasivos foram diagnosticados em 1,5% das 853 lesões, total de 13 lesões invasivas. Melanomas *in situ* foram diagnosticados em 2,6%, 22 das 853 lesões. Neste estudo Abbasi discute a utilidade do critério de 6mm no ABCD, encontra pouquíssimos melanomas nessa Coorte. Conclui que o D continue sendo usado juntamente com o ABC e o “E” na seleção de lesões atípicas para biópsia cutânea. Nesse estudo de 10 anos atrás, outras lesões não melanocíticas foram incluídas, como ceratoses seborreicas (ABBASI *et al.*, 2008).

Em 2010, Rigel, Russak e Friedman fazem uma análise dos 25 anos do ABCDs até aquele momento. Ressaltam e reconhecem a utilidade da dermatoscopia a partir dos anos 90, na diferenciação entre lesões pigmentadas benignas e malignas. Reiteram que nem todos os melanomas terão as quatro características ABCD, que a combinação pode ocorrer ou não. Mostram que a partir de 2000, análise em computador de imagens diagnósticas *in vivo*. Concordam com o chamado “sinal do patinho feio”, que pode não ter o ABCD e ser outro critério que auxilia os clínicos na detecção do melanoma. Reforçam que em pacientes de alto risco, monitoramento regular é associado com lesões mais finas encontradas e que fotos de corpo inteiro basais para pacientes de alto risco auxiliam na detecção precoce de lesões novas, identificação de lesões que se modificaram e, associada a dermatoscopia, aumenta a acurácia diagnóstica e o encontro de lesões mais finas (RIGEL, RUSSAK e FRIEDMAN, 2010).

Em 2011, Bono *et al.* publicam relato de 11 melanomas nodulares pequenos, 8 localizados nos membros inferiores e 3 no tronco. A média de tamanho das lesões foi de 5mm e a média de espessura de Breslow foi de 0,95mm. Seis lesões apareceram “de novo”, em dois casos os pacientes reportaram o crescimento de lesão pré-existente e, em três casos, a evolução era desconhecida. Oito lesões foram examinadas com dermatoscopia, nesse grupo, seis foram suspeitas de MC. Uma lesão era ulcerada. Reforçam a necessidade de um elevado índice de suspeição dos médicos sobre esse subtipo de MC, mais agressivo e de melhor prognóstico se for encontrado em fases iniciais (BONO *et al.*, 2011).

Em 2012, De Giorgi *et al.* debatem os melanomas $\leq 6\text{mm}$. Descrevem que em lesões pequenas ($\leq 6\text{mm}$) apenas o critério clínico não é suficiente para o diagnóstico do MC e que o uso da dermatoscopia permite uma melhor descrição das lesões pequenas pela análise de padrões. As limitações do estudo foram a inclusão de casos de um único centro e um número limitado de casos (DE GIORGI *et al.*, 2012).

Em 2013, Pupelli *et al.* apresentam a associação da Microscopia Confocal e a dermatoscopia associadas em lesões $< 5\text{mm}$, 24 MC e 72 nevos, a combinação de pleomorfismo celular e desordem arquitetural foram os critérios mais consistentes com o diagnóstico de melanomas pequenos. A presença de no mínimo cinco células pagetóides por mm^2 , linhas emaranhadas dentro da epiderme e células atípicas arredondadas na junção dermo-epidérmica foram três parâmetros confocais independentes para caracterizar os melanomas pequenos. Neste estudo, a lista dos 7 pontos teve uma acurácia e sensibilidade para diagnosticar melanoma, mas superestimou os nevos pequenos. Os autores sugerem que a associação da dermatoscopia e MC pode ajudar a graduar a atipia presente nas duas entidades (PUPELLI *et al.*, 2013).

Em 2014, Seidenari *et al.* comparam as características do que chamaram de “micro melanomas” $< 4\text{mm}$, com os demais melanomas. Concluem que micro melanomas não são raros, mas que os clínicos devem estar alertas pois a maioria deles não possui muitas das características dermatoscópicas presentes em lesões grandes. Até então, era a maior casuística de melanomas pequenos na literatura (79 casos $\leq 6\text{mm}$ e 22 melanomas $< 4\text{mm}$). A limitação maior desse estudo é que não comparou com lesões benignas pequenas, para comparação dos critérios. As imagens foram medidas digitalmente (SEIDENARI *et al.*, 2014).

Em 2015, Oliveira-Filho *et al.* analisaram os casos de MC em clínica privada entre 1994 e 2015, encontraram 81 pacientes com MC $\leq 6\text{mm}$ e 29 lesões invasivas, mas medidos na histopatologia e reforçam a importância de o tamanho não ser definitivo para se excluir MC (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2015).

Em 2018, Drugge *et al.* analisaram 268 lesões melanocíticas e identificaram 68 melanomas *in situ* ou micro invasivos (0,12 a 3,5mm, média de 0,34mm de Breslow), 30,22% casos. Desses, 28 melanomas foram $\leq 3\text{mm}$ (34,57%), 27 entre 3 e $\leq 6\text{mm}$ (33,33%); 19 dos 28 micro melanomas (68%) tinham diâmetro $\leq 2\text{mm}$. Referem que a comparação rotineira de imagens de Mapeamento Corporal Total

combinada com a dermatoscopia podem identificar melanomas muito pequenos, e alguns inclusive micro invasivos (DRUGGE *et al.*, 2018).

2.11 Histopatologia

O melanoma tipicamente inicia e cresce horizontalmente na epiderme (fase *in situ*). Com o tempo ele penetra na derme. A profundidade do melanoma é a medida vertical que mede do topo da camada granulosa na epiderme até as células mais profundas de melanoma abaixo da epiderme, em milímetros. É o chamado índice de Breslow e o principal fator que se correlaciona com o prognóstico (RIGEL, RUSSAK, FRIEDMAN, 2010).

O exame anatomopatológico é constituído por três partes distintas: exame macroscópico, exame microscópico e o diagnóstico histopatológico. São parâmetros demográficos e clínicos que o patologista deve ter acesso: dados pessoais (nome, sexo, idade, cor do paciente), dados clínicos (localização da lesão, tempo de evolução, lesão elementar, tamanho, se lesão heterogênea, se regular, se originada de nevo prévio) e dados do procedimento cirúrgico (biópsia excisional, incisional, por *punch*, *shaving* ou outro) (MICHALANY, 2014).

Segundo novo e recente guia da NCCN para melanoma, os princípios de patologia para o melanoma primário são: a biópsia deve ser lida por um patologista com experiência em lesões pigmentadas; os elementos mínimos para o estadiamento devem incluir a espessura de Breslow (reportada em uma casa decimal de milímetros mais próxima a 0,1mm) e ulceração histológica (presente ou ausente); fatores adicionais com prognóstico relevante deveriam ser incluídos como: índice mitótico dérmico (por mm²), se as margens periféricas e profundas da biópsia estão positivas ou negativas e a microsatelitose (presente ou ausente); fatores adicionais que devem ser encorajados no relato (compatível com as recomendações da Academia Americana de Dermatologia – AAD): descrição macroscópica da lesão; invasão angiolinfática / linfovascular; subtipo histopatológico; neurotropismo / invasão perineural; pura desmoplasia, se presente, ou pura específica versus desmoplásica mista com células fusiformes e ou células epitelióides; regressão (se quase completa ou evidência de melanose tumoral) e linfócitos infiltrantes de tumor. Deve-se considerar o uso de testes moleculares para lesões histologicamente equívocas (NCCN 2018/2019).

Na rotina dermatopatológica, especialmente decorrente da “era dermatoscópica” e campanhas para detecção precoce do melanoma, há cada vez mais a retirada de lesões melanocíticas pequenas. Em estudo de 28 proliferações melanocíticas selecionadas pelo diâmetro $\leq 4\text{mm}$ (no entanto medida macroscópica, não na clínica, mas descontada a retração pós fixação em formol, de cerca de 20%, foram tidas como lesões menores que 6mm) analisadas independentemente por três dermatopatologistas, apenas 14 (50%) lesões tiveram unânime diagnóstico de melanoma. Os principais critérios arquiteturais e citológicos usados para estabelecer o diagnóstico de melanoma nesses 14 casos $\leq 4\text{mm}$ foram: severa atipia citológica, disseminação pagetóide, distribuição irregular dos ninhos juncionais e predominância de proliferação juncional individual de melanócitos. Os autores chamam a atenção para a falta de um “padrão ouro” no diagnóstico dessas lesões iniciais, e a sugestão de que um consenso entre especialistas seja realizada para essas lesões, para melhor definição dos critérios para melanomas pequenos (FERRARA *et al.*, 2012).

Em 2017, Quintella *et al.* estudam 76 lesões pigmentadas $\leq 6\text{mm}$ discutindo a dificuldade no diagnóstico associado às lesões pequenas, questionam a excisão exagerada de lesões progressivamente menores, relatam presença de atipia citológica não exclusivamente em lesões atípicas e nessa série, a análise dos cortes seriados não alterou a impressão histopatológica (QUINTELLA *et al.*, 2017).

O estadiamento do MC segue as recomendações da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que determina e atualiza de tempos em tempos estes critérios. O estadiamento Clínico Patológico (TNM) usa informações tanto do micro estadiamento da lesão primária bem como da avaliação histológica dos linfonodos regionais (AJCC, 2017).

Técnicas moleculares hoje em dia podem ser utilizadas para identificar mutações no tecido cutâneo retirado, permitindo a classificação e a determinação do tipo mais adequado do tratamento para o paciente, como a extração do DNA do tumor através do bloco de parafina para a identificação de mutação BRAF, presente em cerca de 50 A 70% dos casos de MC (SUGITA, 2012).

Como a acurácia diagnóstica da dermatoscopia não alcança 100%, mesmo em condições ótimas, a dermatoscopia não pode substituir a histopatologia, que é considerada o “padrão ouro” do diagnóstico. No entanto, a dermatoscopia revela informações adicionais *in vivo*, que podem auxiliar os patologistas em casos difíceis.

Um exame não anula o outro, pelo contrário, são auxiliares entre si para o diagnóstico final das lesões melanocíticas (KITTLER *et al.*, 2002).

2.12 Tratamento

O tratamento do melanoma começa na cirurgia diagnóstica e na ampliação de margens. A cirurgia em dois momentos é um conceito fundamental no tratamento do MC. A primeira cirurgia é para confirmação diagnóstica e estadiamento histopatológico e, a segunda cirurgia, de acordo com este resultado, será o tratamento cirúrgico do MC e a pesquisa do linfonodo sentinela (BLS), quando indicada (RICCARDI, GIODARNI, 2014).

Pacientes apresentando lesão pigmentada suspeita, idealmente, devem ser submetidos à biópsia excisional da lesão com margens negativas de 1 a 3 mm. Deve-se evitar amplas margens no primeiro procedimento cirúrgico diagnóstico para não atrapalhar o mapeamento linfático e a BLS. Tendo em mente essa possibilidade, a orientação da biópsia deve ser sempre longitudinal nas extremidades, paralelas aos linfáticos. Em certas lesões grandes ou em áreas anatômicas como palmas, solas, dedos, unha, face, orelha, uma biópsia excisional pode não ser possível e pode ser realizada uma biópsia incisional inicial profunda da área mais espessa clinicamente. Biópsia por *shaving* pode comprometer o diagnóstico histopatológico completo (acesso à espessura de Breslow), mas é aceitável quando a suspeição é baixa. Repetida biópsia com margem estreita deve ser feita se a biópsia parcial inicial é inadequada para o diagnóstico ou micro estadiamento, mas não deve ser realizada se o espécime inicial já apresenta critérios para a BLS (NCCN 2018).

A ampliação adequada das margens varia de 0,5 a 2,0 cm de margem máxima, de acordo com a profundidade do tumor. As margens podem ser modificadas para acomodar considerações anatômicas e funcionais individuais (NCCN 2018/2019) (Tabela 2.1).

Tabela 2.1 Estadiamento histopatológico e margens cirúrgicas para o melanoma

ESTADIAMENTO HISTOPATOLÓGICO	MARGENS RECOMENDADAS
Melanoma <i>in situ</i>	0,5 – 1,0 cm
Breslow ≤ 1,0 mm	1,0 cm
Breslow > 1,0 - 2,0 mm	1,0 a 2,0 cm
Breslow > 2,0 – 4,0 mm	2,0 cm
Breslow > 4 mm	2,0 cm

Fonte: NCCN, versão 1.2019

O diagnóstico e a cirurgia precoce representam ainda a única possibilidade de tratamento curativo do melanoma. O tratamento complementar será oferecido aos pacientes com estadiamento III e IV da oitava edição da AJCC, 2017 (AJCC, 2017).

Nos últimos 30 anos, uma série de terapias tem sido testada em um esforço para reduzir as taxas de recorrência em populações de alto risco, incluindo quimioterapia adjuvante com antineoplásicos (dacarbazina), ou agentes com ação autoimune e vacinas (vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) e *Corynebacterium parvum*), ou levamisol e agentes hormonais (acetato de megestrol). Apesar de resultados iniciais promissores, nenhum desses agentes isoladamente ou em combinação provou benefício quando comparado a qualquer observação ou placebo. Após 2010 novas drogas foram descritas para o tratamento do MC metastático e temos observado uma revolução no então limitado arsenal terapêutico para casos avançados, com novos imunoterápicos, as terapias alvo e combinações destas a cada ano, em estudos clínicos de rápida aprovação no FDA (US Food and Drug Administration) devido à grande aumento nas taxas de sobrevida. Esses agentes incluem pequenas moléculas inibidoras de BRAF ou MEK, anticorpos imunoterápicos direcionados ao linfócito T citotóxico associado aos antígenos 4 (CTLA4) e a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), e mais recentemente o modificado oncolítico herpes vírus talimogene laharparepvec (T-VEC). Portanto, os objetivos da terapia na doença metastática começam a oferecer além da palição, um retardo da progressão de doença, respostas clínicas duráveis e um antes inimaginável controle efetivo da doença para alguns pacientes (GARBE *et al.*, 2016).

Os inibidores do ponto de verificação (“checkpoint”) imunológico como Ipilimumabe, Nivolumabe e Pembrolizumabe têm dramaticamente melhorado a sobrevida dos pacientes com melanoma metastático, mas nem todos os pacientes se beneficiam de monoterapia com esses agentes. Combinações complementares de imunoterapias têm sido desenvolvidas, mas com maior risco de toxicidade. Novos

delineamentos de ensaios clínicos estão a todo momento sendo criados para maximizar a eficiência, custo-efetividade e benefício aos pacientes de melanoma metastático (WARNER, POSTOW, 2018).

No Brasil, atualmente os seguintes medicamentos estão aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o Ipilimumabe, o Vemurafenibe, o Cobimetinibe, o Nivolumabe, o Pembrolizumabe, e a associação Trametinibe e Dabrafenibe (ANVISA, 2018). A maioria dos pacientes não tem acesso às medicações novas, que têm custo extremamente elevado. No Sistema Único de Saúde (SUS), única opção de saúde de 76% da população brasileira, as diretrizes para o tratamento do melanoma metastático ainda recomendam apenas a quimioterapia com Dacarbazina como primeira linha e cuidados paliativos como segunda linha (DE MELO *et al.*, 2018).

2.13 Prognóstico

O prognóstico de qualquer câncer de pele será relacionado à sua detecção e tratamento precoces, seu subtipo e seu potencial metastático. O diagnóstico acurado numa fase inicial, levando ao tratamento precoce, é crucial para o manejo com sucesso (RIGEL, RUSSAK, FRIEDMAN, 2010).

Os MCs têm o prognóstico relacionado especialmente à sua espessura na histopatologia. Quanto maior o índice de Breslow, em milímetros, mais profundas estão as células do melanoma e mais potencial de invasão angiolímfática e metástases. A presença de ulceração na histopatologia é outro fator de pior prognóstico do MC. O índice mitótico diferente de zero era considerado até a penúltima edição como fator de pior prognóstico (AJCC, 2017).

O prognóstico do MC é pior em homens do que em mulheres. Homens têm mais tumores espessos, apresentam mais metástases, são mais velhos ao diagnóstico, têm sítios mais desfavoráveis (cabeça, pescoço e tronco), têm mais ulceração e subtipos histológicos mais desfavoráveis (MC nodular). Mesmo ajustando fatores prognósticos entre os sexos, as mulheres têm cerca de 30% de sobrevida maior que os homens. O mecanismo é incerto, sendo aventado o comportamento do tumor no hospedeiro, fatores hormonais e do sistema imune (GARBE *et al.*, 2016).

2.14 Seguimento

Segunda a última versão do NCCN, todos os pacientes com histórico de melanoma devem ter no mínimo um exame anual cutâneo para toda a vida. Os pacientes devem ser educados para um exame regular da pele e o exame de linfonodos. Exames de sangue de rotina não são mais recomendados. Ultrassonografia de linfonodos regionais deve ser feita em pacientes com exame de linfonodo clinicamente duvidoso. Rotinas de seguimento podem ser individualizadas de acordo com: risco de recorrência, estadiamento do melanoma primário prévio, histórico familiar de melanoma, nevos atípicos e preocupações do paciente e / ou do médico. Segundo o guia atualizado de recomendações, deve-se considerar aconselhamento genético para teste da mutação p16/CDKN2A na presença de 3 ou mais melanomas invasivos; ou além de melanoma invasivo, câncer de pâncreas e ou diagnóstico de astrocitoma no indivíduo ou familiar. Testes de outros genes de mutações predisponentes a melanoma como CDK4, TERT, MITF e BAP1 podem ser justificados em casos específicos (NCCN 2018/2019).

Para estágios 0 (Tis - *in situ*), estágio IA (melanoma < 0,8mm, sem ulceração), estágio IB (T1b) (< 0,8mm Breslow, com ulceração ou de 0,8 a 1,0mm ± ulceração), estágio IB (T2a) ou estágio II (>1mm Breslow, N0) tanto a rotina de exame de sangue quanto exames de imagem não se justificam. Exames de imagem basais devem ser considerados a partir do estágio IIIA (linfonodo sentinela positivo) ou nos estágios anteriores apenas em casos específicos de sinais e sintomas a serem investigados. Apenas no estágio IV (doença metastática), deve ser pedido de rotina a desidrogenase láctica (LDH). Nestes casos avançados, os protocolos de tratamento serão definidos caso a caso com o oncologista e acesso aos novos medicamentos (AJCC, 2017; NCCN 2018/2019).

3.JUSTIFICATIVA

A elevada incidência e letalidade do melanoma são realidades no Brasil, apesar de subestimadas as estatísticas. Em regiões como o sul do país, onde a população é de colonização europeia, com menos miscigenação, a incidência da doença é maior, como no restante da população caucasiana mundial. O grande desafio é reduzir sua incidência e mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Ações preventivas e a vigilância do câncer e dos seus fatores de risco precisam estar em constante evolução e acessíveis à população.

Para a maioria dos dermatologistas, o diagnóstico do melanoma está ancorado no ABCDE clínico, mas este não inclui as lesões pigmentadas suspeitas menores que 6mm de diâmetro.

A dermatoscopia é ferramenta de pouco mais de 30 anos que vem sendo amplamente divulgada e explorada. Com este recurso, a análise das lesões pigmentadas foi aperfeiçoada e quando na presença de assimetria, estruturas e cores diversas, podemos estar diante de um melanoma inicial ou precoce, detectado pela dermatoscopia. Ela permite estabelecer critérios e diretrizes para as lesões pigmentadas suspeitas, que podem ser reproduzidos por outros dermatologistas. A documentação fotográfica clínica e dermatoscópica é essencial, especialmente em pacientes com fatores de risco, assim como o treinamento contínuo.

Com o diagnóstico precoce do melanoma, pode-se reduzir os custos com o estadiamento e tratamento, melhorar a qualidade de vida dos pacientes, e, em última instância, reduzir o impacto da doença na sociedade.

4.OBJETIVOS

4.1 Primário

Definir parâmetros clínicos e dermatoscópicos no diagnóstico de lesões pigmentadas suspeitas de melanoma cutâneo $\leq 6\text{mm}$ de diâmetro.

4.2 Secundários

- Descrever o perfil epidemiológico, clínico e dermatoscópico das lesões;
- Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia de cada critério clínico e dermatoscópico;
- Identificar os fatores independentes associados ao diagnóstico histopatológico de MC em lesões pequenas ($\leq 6\text{mm}$).

5. METODOLOGIA

5.1 - Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo clínico-epidemiológico com delineamento transversal, descritivo e analítico.

5.2 - Local do estudo

Este estudo foi realizado no serviço público (Seção de Dermatologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA), ambulatório de Dermatoscopia), no período de 2011 a 2017 e em clínica privada da pesquisadora principal, após aprovação do CEP INCA, uma vez que em ambos locais a pesquisadora executa a mesma atividade de dermatoscopia e recebe pacientes referenciados.

5.3 - População do estudo

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: lesão pigmentada suspeita de melanoma cutâneo ou na clínica ou na dermatoscopia, $\leq 6\text{mm}$, detectada no período de 2011 a 2017; submetida à biópsia; concordância em participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I); todas as lesões foram submetidas à dermatoscopia para triagem de lesão melanocítica aliada à clínica, as lesões incluídas tiveram hipótese dermatoscópica de lesão melanocítica e suspeição de melanoma em pelo menos uma das análises (clínica e / ou dermatoscopia).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: lesão clínica suspeita, não melanocítica à dermatoscopia, típica de outras lesões como angiomas, ceratoses seborreicas, carcinomas basocelulares etc.; lesões em face, couro cabeludo, lesões acrais e de mucosa; lesão metastática, documentação insuficiente ou de má qualidade fotográfica; problemas técnicos na inclusão das lesões pequenas na parafina.

5.4 - Coleta de dados

Todas as lesões foram avaliadas primeiro clinicamente, seguida pela dermatoscopia.

Todas as lesões foram medidas antes de serem excisadas. O tamanho das lesões foi medido usando uma etiqueta milimetrada na pele relaxada, antes da excisão e confirmado com a régua dermatoscópica das imagens obtidas.

As lesões foram fotografadas com câmeras digitais (Nikon. Tokyo. Japan) e as dermatoscopias fotografadas com acoplador e dermatoscópio manual 10X, (equipamento DermLite® Foto; 3GEN Inc., San Juan Capistrano, CA, EUA) e / ou dermatoscópio digital Mediscope 20X (Fotofinder®, Germany). As imagens foram adquiridas sob luz polarizada cruzada e a utilização de álcool gel como líquido de interface. Todas as imagens incluídas no estudo foram reanalisadas em tela de computador, abrindo as imagens no Paint (Microsoft®), para unificar os aumentos dermatoscópicos equivalentes a 50X e melhor visualização dos achados.

A decisão em retirar a lesão se baseou em suspeição clínica e / ou dermatoscópica. A hipótese clínica representou a avaliação do ABCDE (assimetria, bordas irregulares, cores, diâmetro, evolução) e a hipótese dermatoscópica representou a presença de determinadas estruturas dermatoscópicas, algumas metafóricas e outras descritivas, sua distribuição e as cores presentes, com o objetivo de quantificar esses achados clínicos e dermatoscópicos e comparar as hipóteses clínicas e dermatoscópicas com o resultado final histopatológico. Não houve a aplicação de um algoritmo dermatoscópico específico. A pesquisadora, no início do estudo, apresentava mais de 5 anos de experiência em dermatoscopia.

Após seleção e retirada das lesões, em etapa secundária, utilizando as imagens clínicas e dermatoscópicas catalogadas, em tela de computador, foi aplicado o algoritmo dermatoscópico ABC simplificado (Apêndice B), sem acesso aos laudos histopatológicos nesse momento, a fim de serem quantificadas as variáveis analisadas em relação a esse algoritmo, com os resultados encontrados na histopatologia. Mesmo os níveis de Clark não sendo mais necessários no laudo histopatológico dos MCs, foi coletado e será apresentado, juntamente com a espessura de Breslow em uma casa decimal, dos laudos histopatológicos (NCCN, 2018).

Os dados demográficos foram coletados em questionário elaborado pela pesquisadora (Apêndice C) e no prontuário do INCA e da clínica privada. Os laudos

histopatológicos foram consultados no sistema informatizado do INCA ou coletados com os pacientes e patologistas colaboradores do projeto. Todas as lesões foram analisadas por patologistas com experiência de mais de 5 anos em lesões melanocíticas, participantes e colaboradores do projeto, tanto no INCA como na clínica privada.

5.5 – Variáveis de análise

• Variável dependente

Diagnóstico de MC em exame histopatológico.

• Variáveis descritivas e independentes

Sociodemográficas:

- Local do estudo (serviço público e clínica privada).
- Idade do paciente no momento da retirada do sinal (média e categorias: ≤ 30 anos; de 31 a 50 anos; 51 a 70 anos e >70 anos).
- Sexo (masculino e feminino).
- Fototipo de Fitzpatrick (I – pele muito clara, sempre queima e nunca bronzeia; II – pele clara, sempre queima e algumas vezes bronzeia; III – pele menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia; IV – pele morena clara, raramente queima e sempre bronzeia).
- Cor dos cabelos (loiros, ruivos, castanhos ou pretos).
- Cor dos olhos (azuis, verdes, castanhos ou pretos).

Histórico pessoal e familiar em relação a melanoma e nevos melanocíticos:

- Histórico pessoal de melanoma
 - Múltiplos melanomas primários
 - História de metástases
- História familiar de melanoma
 - Parentesco primeiro grau
 - Parentesco segundo grau
 - Quantos membros da família afetados (calculada a média)
- Presença de nevos melanocíticos comuns: Sim ou não; Se sim, até 50; de 50 a 100; >100.

- Presença de nevos melanocíticos atípicos: Sim ou não; se sim, até 50; de 50 a 100; >100.
- História de queimadura solar: Sim ou não; se sim, de primeiro grau (sem bolha); se \geq segundo grau (com bolhas).
- História de Câncer de pele não melanoma (CPNM).

Características clínicas da lesão:

- Tamanho: de 1 a 6mm (calculada a média)
- Lesão elementar: mácula, pápula ou placa.
- Assimetria: presente ou não.
- Cor: uma cor ou mais de uma.
- Bordas irregulares: presente ou ausente
- Evolução: desconhecida, nova, antiga, modificando.
- Localização: região cervical, tronco anterior (tórax anterior, lateral e abdome), dorso (incluindo glúteos) e membros (superiores e inferiores).
- Hipótese clínica.

Características dermatoscópicas da lesão: foram usados alguns termos metafóricos e outros descritivos combinados (Apêndice A).

- Rede pigmentar: presente, regular ou atípica, simétrica ou assimétrica; ou ausente.
- Rede invertida: presente ou não.
- Estrias: presente, simétrica ou assimétrica ou ausente.
- Glóbulos: presentes, ausentes, simétricos ou assimétricos.
- Pontos: presentes, ausentes, simétricos ou assimétricos.
- Área sem estrutura: presente ou ausente.
- Véu azul-esbranquiçado: presente ou ausente.
- “Peppering”: presente ou ausente.
- Crisálidas: presente ou ausente.
- Cores: marrom, preto, cinza-azulado, branco, vermelho.

A cor azul metálica típica de nevo azul não foi incluída. O cinza-azulado abrangeu tonalidade acinzentada e / ou azul.

A cor vermelha típica de lagos venosos não foi incluída. O vermelho abrangeu presença de eritema em meio a outras cores da lesão melanocítica.

Algoritmo ABC dermatoscópico simplificado: (Apêndice B)

- Assimetria de forma: se presente, soma 1 ponto, se ausente = 0.
 - Assimetria de estruturas dermatoscópicas dentro da lesão: se presente, soma 1 ponto, se ausente = 0.
 - Bordas abruptas em $\frac{1}{4}$ da circunferência da lesão: se presente, soma 1 ponto, se ausente = 0.
 - Cores: se três ou mais, soma 1 ponto, se < 3 cores = 0.
 - Diferentes estruturas: se três ou mais, soma 1 ponto, se < 3 estruturas dermatoscópicas = 0.
 - Evolução em 3 meses: notada pelo paciente durante os últimos três meses (soma 1 ponto), se desconhecida = 0, se não houve mudança em três meses (subtrai um ponto).
 - Score ou pontuação final: de 0 a 6 pontos (somatória dos itens anteriores).
-
- Hipótese dermatoscópica.

5.6 – Análise de dados

Foi realizada análise descritiva das lesões do estudo por meio da média (desvio padrão) ou mediana para as variáveis contínuas e distribuição de frequência para as variáveis categóricas.

Para análise dos resultados foram utilizados testes não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das distribuições das variáveis estudadas ou a variabilidade das medidas efetuadas.

O teste do qui-quadrado foi empregado com a finalidade de comparar a frequência das variáveis categóricas e, quando indicado, aplicou-se o Teste Exato de Fisher.

A associação entre variáveis independentes e o desfecho (diagnóstico de melanoma) foi realizada por análise univariada, por meio do teste do qui-quadrado de Pearson. Os dados considerados estatisticamente significantes (valor de $p < 0,20$) na análise univariada foram incluídos na análise de regressão logística pelo

método stepwise forward, visando controlar possíveis fatores de confusão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

O pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Science for Windows, Inc., USA) versão 21.0, foi utilizado para os cálculos deste estudo. Para análise multivariada foi usado a análise de regressão logística.

O cálculo da Sensibilidade (S), Especificidade (E), Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN) e Acurácia, foi realizado por meio do software online Medcalc, disponível em: https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php.

5.7 – Aspectos éticos

Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram às resoluções número 196, de 10 de outubro de 1996 (início da pesquisa) e a número 466, de 12 de dezembro de 2012, que regulamentam as diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Esse projeto foi submetido ao Comitê de Ética (CEP) em pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e aprovado sob o número nº130-10 do ano 2010 (CAAE 45756015.3.0000.5274) (Anexo II) e emenda, número do parecer 1.295.179 de 25 de outubro de 2015 (Anexo III).

6. RESULTADOS

6.1. Descrição da população de estudo

Foram analisadas 481 lesões suspeitas de melanoma cutâneo ≤ 6 mm no maior diâmetro no período de 2011 a 2017, sendo 123 MCs detectados (25,6%) (Tabela 6.1). Ao todo foram 372 pacientes (mediana de 1 lesão por paciente). Todas as lesões excisadas foram confirmadas como melanocíticas pela histopatologia.

Tabela 6.1: Resultados histopatológicos das 481 lesões ≤ 6 mm

Resultado histopatológico	N	%
Nevos melanocíticos atípicos	217	45,1
Melanomas cutâneos	123	25,6
Nevos melanocíticos comuns	74	15,4
Lentigo simples	36	7,5
Nevo melanocítico juncional lentiginoso	16	3,3
Nevo de Spitz / Reed	10	2,1
Outros nevos (nevo halo etc.)	4	0,8
Nevo azul	1	0,2
Total	481	100,0

O tamanho das lesões variou de 1 a 6mm: 11 lesões de 1mm, 82 lesões de 2mm, 139 lesões de 3mm, 123 lesões de 4mm, 86 lesões de 5mm e 40 lesões de 6mm (Figura 6.1). Quase a metade das lesões documentadas (48,2%) tinha até 3mm de diâmetro, 73,8% tinham até 4mm e 91,7% tinham até 5mm.

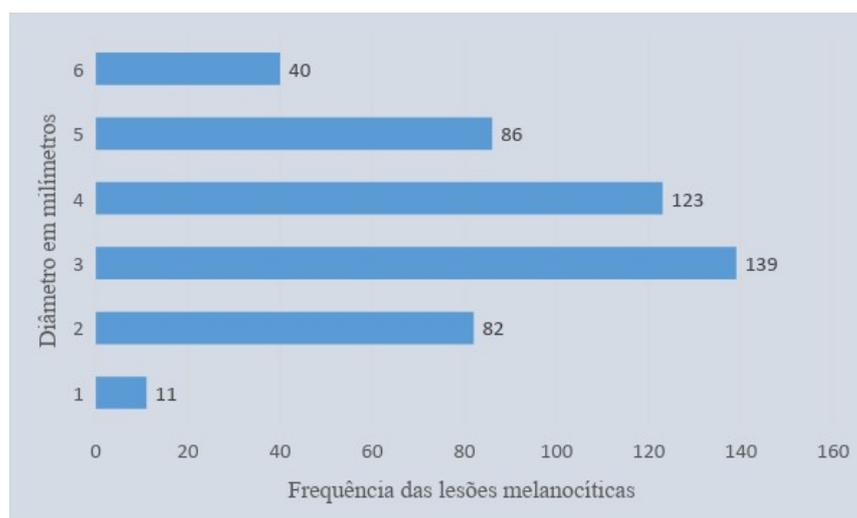


Figura 6.1 Tamanho das 481 lesões em milímetros.

6.2. Descrição dos casos de melanoma cutâneo ≤ 6 mm

A maioria dos MCs era *in situ* ou nível de Clark I. Níveis de Clark de II a IV, estavam presentes em 22% dos melanomas 56,0% (Tabela 6.2). Em 27% dos casos não foi possível excluir a possibilidade de MC inicial (proliferações melanocíticas atípicas e melanomas incipientes) e as lesões foram assim tratadas e ampliadas. O subtipo prevalente foi o extensivo superficial, um apenas associado a nevo melanocítico, um melanoma spitzóide e alguns melanomas incipientes não classificados.

Tabela 6.2: Resultados histopatológicos dos 123 melanomas encontrados

Melanomas cutâneos	N	%
<i>In situ</i> (Clark I)	69	56,0
Clark II	21	17,0
Clark III	5	4,0
Clark IV	1	1,0
Proliferações melanocíticas atípicas / melanomas incipientes	27	22,0
Total	123	100,0

O índice de Breslow (espessura dos MCS com níveis de Clark diferente de I), dos MCs invasivos, foi dividido em <1mm (micro invasivos) e ≥1mm (invasivos) pelo diâmetro dos melanomas (Tabelas 6.3). Houve variação de 0,1 a 1,0mm de espessura, com mediana de 0,3mm (dados não mostrados).

Tabela 6.3: Índice de Breslow dos 27 melanomas micro invasivos e invasivos e respectivos diâmetros

Diâmetro do MC (mm)	BRESLOW	
	< que 1 mm	≥ 1mm
1	0	0
2	1	0
3	7	0
4	7	0
5	5	1
6	6	0
Total	26	1

Dos MCs encontrados, 25,2% apresentavam ≤ 2 mm de diâmetro, sendo 50,4% ≤ 3 mm de diâmetro e 75,6% ≤ 4 mm de diâmetro. Os restantes 24,4% tinham tamanho entre 5mm e 6mm (Tabela 6.4).

Tabela 6.4: Diâmetro dos 123 melanomas cutâneos

Diâmetro do MC (mm)	MC N	MC (%)
1	3	2,4
2	28	22,8
3	31	25,2
4	31	25,2
5	16	13,0
6	14	11,4
Total	123	100,0

Tanto nos homens (54,9%) quanto nas mulheres (72,2%), houve predominância de melanomas nos membros (Tabela 6.5).

Tabela 6.5: Comparação entre as localizações dos 123 melanomas cutâneos em relação aos sexos

Localização	Sexo N (%)		Total
	Feminino	Masculino	
Região cervical	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,8)
Tronco anterior	12 (16,7)	9 (17,6)	21 (17,1)
Dorso	7 (9,7)	14 (27,5)	21 (17,1)
Membros	52 (72,2)	28 (54,9)	80 (65,0)
Total	72 (100,0)	51 (100,0)	123 (100,0)

Valor de $p= 0,055$

6.3. Comparação entre as características demográficas e epidemiológicas dos casos de melanoma cutâneo e das lesões melanocíticas benignas

Houve mais MC \leq 6mm diagnosticados na clínica privada (73,2%) em relação ao serviço público (INCA 26,8%); $p < 0,001$. Foram analisadas 226 lesões de pacientes provenientes de hospital público (INCA) e 255 pacientes oriundos de clínica privada. Os pacientes foram semelhantes no que diz respeito a distribuição por sexo, diâmetro e evolução da lesão. Entretanto, houve diferença em relação à idade e histórico pessoal e familiar de MC, refletindo as características dos pacientes que acessam os dois locais de estudo (Tabela 6.6).

Mulheres representaram 59,4% dos casos, e tiveram 72 MCs (58,5%), mas não houve diferença na frequência de MC ($p = 0,809$) entre os sexos (Tabela 6.7).

A idade variou de 3 a 91 anos. A idade no momento do diagnóstico foi maior entre os pacientes com MC do que os não MCs (média 52,5, desvio padrão $\pm 14,2$ entre os pacientes com MC versus 46,9, desvio padrão $\pm 15,5$; $p < 0,001$). A maioria dos casos de MC e não MCs foi na faixa etária entre 31 a 50 anos (Tabela 6.7).

Os fototipos I e II de Fitzpatrick (incapacidade de bronzeamento) juntos, corresponderam a 86 MCs (69,9%) e a 252 lesões melanocíticas benignas (70,4%), não havendo diferença estatística entre os grupos ($p = 0,685$). A cor do cabelo e a cor dos olhos mais prevalente nos dois grupos foi a cor castanha (65,0% dos MCs com cabelos castanhos e 72,4% dos MCs com olhos castanhos), sem diferença estatística entre os grupos.

Metade dos casos analisados tinha histórico de MC prévio e múltiplos MCs primários foram relatados em 15,4% dos casos de MCs e 18,4% dos casos de lesões benignas. Metástase decorrente de MC foi evento relatado em uma minoria dos casos (2,4% dos MCs versus 5,3%; $p = 0,189$).

História familiar de MC foi estatisticamente mais prevalente no grupo de MCs (37,4% versus 26,5%; $p = 0,022$), com uma média de familiares afetados de 0,54 ($\pm 0,84$) versus 0,32 ($\pm 0,61$); $p = 0,003$.

A maioria dos pacientes tinha mais de 100 nevos comuns (67,5% versus 67,6%, mas não houve diferença entre os grupos; $p = 0,435$). Nevos atípicos foram observados em 76,4% dos casos de MC e 81,6% dos casos de não MCs, com $p = 0,147$.

Queimadura solar prévia com bolhas foi observada em 42,3% dos casos de MC e 45,0% dos casos das lesões melanocíticas benignas. Histórico de câncer de pele não MC estava presente em 40 casos de MC e 108 casos de não MC, 32,5 e 30,2% dos casos respectivamente ($p=0,626$).

Tabela 6.6: Comparação entre os locais de estudo

Variável	INCA (%)	Clínica privada (%)	Valor de p
Sexo			0,156
Feminino	142 (62,8)	144 (56,5)	
Masculino	84 (37,2)	111 (43,5)	
Idade			0,005
≤ 50 anos	115 (50,9)	162 (63,5)	
> 50 anos	111 (49,1)	93 (36,5)	
Diâmetro da lesão			0,158
1 a 4 mm	160 (70,8)	195 (76,5)	
5 e 6 mm	66 (29,2)	60 (23,5)	
Evolução da lesão			0,219
Nova	22 (9,7)	34 (13,3)	
Outras	204 (90,3)	255 (86,7)	
História pessoal de MC			< 0,001
Sim	149 (65,9)	88 (34,5)	
Não	77 (34,1)	167 (65,5)	
História familiar de MC			< 0,001
Sim	48 (21,2)	93 (36,5)	
Não	178 (78,8)	162 (63,5)	
Total	226	225	

Em negrito os valores de p estatisticamente significantes

Tabela 6.7: Características demográficas e epidemiológicas das 481 lesões ≤ 6mm

Variável	MC N (%)	Não MC N (%)	Valor de p
Instituição			< 0,001
Serviço público	33 (26,8)	193 (53,9)	
Clínica privada	90 (73,2)	165 (46,1)	
Sexo			0,809
Feminino	72 (58,5)	214 (59,8)	
Masculino	51 (41,5)	144 (40,2)	
Idade, anos			0,007
≤30	6 (4,9)	50 (14,0)	
31-50	54 (43,9)	167 (46,6)	
51-70	45 (36,6)	114 (31,8)	
>70	18 (14,6)	27 (7,5)	
Fototipo			0,685
I	14 (11,4)	39 (10,9)	
II	72 (58,5)	213 (59,5)	
III	37 (30,1)	102 (28,5)	
IV	0 (0,0)	4 (1,1)	
Cor do cabelo			0,823
Loiro	22 (17,9)	78 (21,8)	
Ruivo	10 (8,1)	28 (7,8)	
Castanho	80 (65,0)	219 (61,2)	
Preto	11 (8,9)	33 (9,2)	
Cor dos olhos			0,183
Azuis	13 (10,6)	30 (8,4)	
Verdes	19 (15,4)	86 (24,0)	
Castanhos	89 (72,4)	232 (64,8)	
Pretos	2 (1,6)	10 (2,8)	
História pessoal de MC			0,899
Sim	60 (48,8)	177 (49,4)	
Não	63 (51,2)	181 (50,6)	
Múltiplos melanomas primários			0,453
Sim	19 (15,4)	66 (18,4)	
Não	104 (84,6)	292 (81,6)	
História de metástase de MC			0,189
Sim	3 (2,4)	19 (5,3)	
Não	120 (97,6)	339 (94,7)	
História familiar de melanoma			0,022
Sim	46 (37,4)	95 (26,5)	
Não	77 (62,6)	263 (73,5)	
Presença de nevos comuns			0,435
Sim, ≤ 50	18 (14,6)	39 (10,9)	
Sim, de 51 a 100	22 (17,9)	77 (21,5)	
Sim, > 100	83 (67,5)	242 (67,6)	
Presença de nevos atípicos			0,147
Sim, ≤ 50	29 (23,6)	116 (32,4)	
Sim, > 50	65 (52,8)	176 (49,2)	
Não	29 (23,6)	66 (18,4)	
Queimadura solar			0,847
Sim, primeiro grau	60 (48,8)	164 (45,8)	
Sim, ≥ segundo grau	52 (42,3)	161 (45,0)	
Não	11 (8,9)	33 (9,2)	
História de câncer de pele não MC			0,626
Sim	40 (32,5)	108 (30,2)	
Não	83 (67,5)	250 (69,8)	

Em negrito os valores de p estatisticamente significantes

6.4. Comparação entre as características clínicas dos casos de melanoma cutâneo e das lesões melanocíticas benignas

Os MCs eram simétricos clinicamente em 53,7% dos casos, mas o critério assimetria não foi estatisticamente significativo entre os dois grupos ($p=0,632$). As bordas dos melanomas também eram simétricas em 54,5% dos casos versus 57,5 de lesões benignas, $p= 0,553$ (Tabela 6.8).

Tanto os MCs quanto as lesões melanocíticas benignas tinham predominantemente apenas uma cor clínica, 60,2% versus 62,8%, com $p=0,596$.

A maioria das lesões analisadas tinha até 4mm (75,6% dos MCs versus 73,2 lesões melanocíticas benignas, não MC, com $p= 0,154$). A média do tamanho das lesões em milímetros entre os não melanomas foi de 3,67 (desvio padrão $\pm 1,22$) e entre os melanomas a média foi de 3,58 milímetros (desvio padrão $\pm 1,34$), com $p= 0,477$.

A evolução das lesões era desconhecida em 56,9% dos casos de MC versus 54,2% não MC, sendo que 13,8% de lesões de melanomas eram novas versus 10,9 de lesões novas não MC, $p=0,116$.

As lesões analisadas eram em sua maioria planas ou máculas, havendo diferença entre os casos de MC em relação às lesões benignas (87,0% versus 74,9%, $p=0,005$).

Quanto à localização, a maioria dos casos de MC foram em membros (65,0% versus 37,4% das lesões não MCs, com $p<0,001$).

Tabela 6.8: Características clínicas das 481 lesões melanocíticas

Variável	MC N (%)	Não MC N (%)	Valor de p
A - Assimetria			0,632
Sim	57 (46,3)	157 (43,9)	
Não	66 (53,7)	201 (56,1)	
B – Bordas assimétricas			0,553
Sim	56 (45,5)	152 (42,5)	
Não	67 (54,5)	206 (57,5)	
C – Cores			0,596
Mais de uma	49 (39,8)	133 (37,2)	
Única	74 (60,2)	225 (62,8)	
D - Tamanho em milímetros			0,154
1	3 (2,4)	8 (2,2)	
2	28 (22,8)	54 (15,1)	
3	31 (25,2)	108 (30,2)	
4	31 (25,2)	92 (25,7)	
5	16 (13,0)	70 (19,6)	
6	14 (11,4)	26 (7,3)	
E - Evolução			0,116
Desconhecida	70 (56,9)	194 (54,2)	
Nova	17 (13,8)	39 (10,9)	
Antiga	1 (0,8)	21 (5,9)	
Modificando	35 (28,5)	104 (29,1)	
Lesão elementar			0,005
Mácula	107 (87,0)	268 (74,9)	
Pápula	16 (13,0)	90 (25,1)	
Localização			<0,001
Região cervical	1 (0,8)	6 (1,7)	
Tronco anterior	21 (17,1)	114 (31,8)	
Dorso	21 (17,1)	104 (29,1)	
Membros	80 (65,0)	134 (37,4)	

Em negrito os valores de p estatisticamente significantes

6.5. Comparação entre as características dermatoscópicas dos casos de melanoma cutâneo e das lesões melanocíticas benignas

Várias características dermatoscópicas foram analisadas nos 481 casos estudados (Tabela 6.9).

A rede pigmentar atípica e assimétrica ocorreu em 62,6% dos MCs e em 54,7% dos não MC, enquanto a rede pigmentar atípica e simétrica ocorreu em 5,7% dos MC e em 13,7% das lesões benignas, com $p=0,049$.

As estrias foram mais prevalentes nos casos de MC em relação aos não MCs (20,3% dos casos versus 9,5%; $p=0,002$). A área sem estrutura foi mais encontrada nos casos de MCs e estava presente em 86,2% dos casos versus 74,0% das lesões benignas; $p=0,006$. O véu azul-esbranquiçado, apesar de mais prevalente nos casos de MC (3,3%) em relação aos não MC (1,1%), foi pouco frequente nesta casuística e o $p=0,110$.

Entre as cores, a cor branca se destacou em apenas 3 casos de MC (2,4% versus 0,3%; mas foi estatisticamente significativa, com $p=0,023$). A cor vermelha estava presente em 11,4% dos MCs versus 6,4% dos não MC, com $p=0,075$.

Tabela 6.9: Características dermatoscópicas das 481 lesões melanocíticas

Variável	MCN (%)	Não MC N (%)	Valor de p
Rede pigmentar regular			0,197
Simétrica	9 (7,3)	48 (13,4)	
Assimétrica	52 (42,3)	141 (39,4)	
Não	62 (50,4)	169 (47,2)	
Rede pigmentar atípica			0,049
Simétrica	7 (5,7)	49 (13,7)	
Assimétrica	77 (62,6)	196 (54,7)	
Não	39 (31,7)	113 (31,6)	
Rede invertida			0,816
Sim	2 (1,6)	7 (2,0)	
Não	121 (98,4)	351 (98)	
Estrias			0,002
Sim	25 (20,3)	34 (9,5)	
Não	98 (79,7)	324 (90,5)	
Glóbulos			0,244
Simétricos	5 (4,1)	31 (8,7)	
Assimétricos	57 (46,3)	155 (43,3)	
Não	61 (49,6)	172 (48,0)	
Pontos			0,154
Simétricos	4 (3,3)	30 (8,4)	
Assimétricos	75 (61,0)	202 (56,4)	
Não	44 (35,8)	126 (35,2)	
Área sem estrutura			0,006
Sim	106 (86,2)	265 (74,0)	
Não	17 (13,8)	93 (26,0)	
Véu azul-esbranquiçado			0,110
Sim	4 (3,3)	4 (1,1)	
Não	119 (96,7)	354 (98,9)	
Peppering			0,546
Sim	25 (20,3)	64 (17,9)	
Não	98 (79,7)	294 (82,1)	
Crisálidas			0,435
Sim	3 (2,4)	5 (1,4)	
Não	120 (97,6)	353 (98,6)	
Cor marrom			0,863
Sim	104 (84,6)	305 (85,2)	
Não	19 (15,4)	53 (14,8)	
Cor preta			0,334
Sim	24 (19,5)	85 (23,7)	
Não	99 (80,5)	273 (76,3)	
Cor cinza-azulada			0,771
Sim	61 (49,6)	183 (51,1)	
Não	62 (50,4)	175 (48,9)	
Cor branca			0,023
Sim	3 (2,4)	1 (0,3)	
Não	120 (97,6)	357 (99,7)	
Cor vermelha			0,075
Sim	14 (11,4)	23 (6,4)	
Não	109 (88,6)	335 (93,6)	

Em negrito os valores de p estatisticamente significantes

6.6. Comparação entre o exame clínico e a dermatoscopia

Houve hipótese clínica de MC em 36,6% dos MCs confirmados, portanto 63,4% dos MC não seriam diagnosticados caso não fosse realizada a dermatoscopia. Em 92,7% dos 123 melanomas, houve hipótese dermatoscópica de MC. Em 29,3% dos casos de MC confirmados, houve hipótese simultânea de MC pela clínica e pela dermatoscopia. Foram retirados 32,4% de nevos melanocíticos devido à suspeita clínica, e 88,8% de nevos excisados para descartarem MC à dermatoscopia (Tabela 6.10).

Tabela 6.10: Comparação entre as hipóteses clínicas e dermatoscópicas de melanoma cutâneo das 481 lesões melanocíticas analisadas

Variável	MC N (%)	Não MC N (%)
Hipótese clínica		
MC	45 (36,6)	116 (32,4)
Outra hipótese	78 (63,4)	242 (67,6)
Hipótese dermatoscópica		
MC	114 (92,7)	318 (88,8)
Outra hipótese	9 (7,3)	40 (11,2)
Hipótese clínica e hipótese dermatoscópica		
MC (ambas hipóteses)	36 (29,3)	76 (21,2)
Uma ou outra	87 (70,7)	282 (78,8)

6.7. Comparação do algoritmo dermatoscópico ABC simplificado aplicado às 481 lesões melanocíticas

O algoritmo dermatoscópico aplicado na quantificação dos achados após retirada, foi o ABC dermatoscópico simplificado (Tabela 6.11).

A assimetria de estruturas em um eixo estava presente em 88,6% dos MCs versus 79,7% das lesões melanocíticas benignas, com $p=0,025$. A presença de 3 ou mais diferentes estruturas dermatoscópicas foi mais prevalente nos MCs (60,1% versus 57,8%, $p=0,027$). A evolução das lesões, com modificação em 3 meses, estava presente em 43,1% dos MCs versus 39,4% dos não MCs, com $p=0,078$.

A maior significância estatística foi quando comparado o escore final ≥ 3 , com 86,2% dos MCs versus 77,7% das lesões benignas, $p=0,042$.

Tabela 6.11: Comparação do escore final do algoritmo ABC dermatoscópico simplificado, aplicado às 481 lesões

Variável	MC N (%)	Não MC N (%)	Valor de p
Assimetria de forma em um eixo			0,399
Sim (+1)	53 (43,1)	170 (47,5)	
Não (0)	70 (56,9)	188 (52,5)	
Assimetria de estruturas em um eixo			0,025
Sim (+1)	109 (88,6)	285 (79,6)	
Não (0)	14 (11,4)	73 (20,4)	
Borda abrupta em ¼ da lesão			0,615
Sim (+1)	70 (56,9)	213 (59,5)	
Não (0)	53 (43,1)	145 (40,5)	
Presença de 3 ou mais cores			0,373
Sim (+1)	96 (78,0)	265 (74,0)	
Não (0)	27 (22,0)	93 (26,0)	
Presença de 3 ou mais diferentes estruturas dermatoscópicas			0,027
Sim (+1)	85 (69,1)	207 (57,8)	
Não (0)	38 (30,9)	151 (42,2)	
Evolução			0,078
Sem informação (0)	69 (56,1)	197 (55,0)	
Mudança em 3 meses (+1)	53 (43,1)	141 (39,4)	
Não mudança em 3 meses (-1)	1 (0,8)	20 (5,6)	
Pontos de corte do escore final:			
Escore final ≥ 5			0,704
Sim ≥ 5	32 (26,0)	87 (24,3)	
Não < 5	91 (74,0)	271 (75,7)	
Escore final ≥ 4			0,052
Sim ≥ 4	76 (61,8)	185 (51,7)	
Não < 4	47 (38,2)	173 (48,3)	
Escore final ≥ 3			0,042
Sim ≥ 3	106 (86,2)	278 (77,7)	
Não < 3	17 (13,8)	80 (22,3)	

Em negrito os valores de p estatisticamente significantes

6.8 Validade dos critérios clínicos e dermatoscópicos no diagnóstico de MC ≤ 6mm

Os critérios clínicos e dermatoscópicos foram analisados quanto à sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (Tabela 6.12).

A variável hipótese clínica de MC estava presente em 33,5% das lesões, com sensibilidade de 36,6% e especificidade de 67,6 %.

A assimetria foi critério clínico de 44,5% das 481 lesões analisadas e apresentou uma sensibilidade de 46,3%, especificidade de 56,1% e uma acurácia de 53,6%.

As bordas irregulares clinicamente estavam presentes em 43,2% das lesões pigmentadas, com acurácia de 54,5% e especificidade de 57,5%, em detrimento de menor sensibilidade, 45,5%.

A presença de mais de uma cor teve a maior especificidade clínica para melanoma, 62,8%, e a maior acurácia, 57%, mas teve sensibilidade de 39,8% e estava presente em 38% das lesões totais.

O critério clínico de evolução presente (lesão nova ou modificando) teve acurácia de 55,5%, especificidade de 60,1%, mas sensibilidade de 43,3%.

A lesão elementar mácula também correspondeu a maioria das lesões (78,0%), com sensibilidade de 87%, especificidade de 25,0% e acurácia de 41,0%.

A variável hipótese dermatoscópica de MC estava presente em 90% das lesões e apresentou 92,7% de sensibilidade, especificidade de 11,2% e VPN de 81,6%.

Os seguintes critérios dermatoscópicos com as maiores sensibilidades foram: Escore final ≥ 3 do algoritmo ABC dermatoscópico simplificado (86,2%), rede pigmentar atípica assimétrica (62,6%), pontos assimétricos (61,0%), cor cinza-azulada (49,6%) e glóbulos assimétricos (46,3%), com acurácias de 38,7%, 49,7%, 47,8%, 49,0% e 54% respectivamente, e especificidades de 22,3%, 45,2%, 43,3%, 48,9% e 56,7%, nesta ordem.

A cor marrom teve a maior sensibilidade, 84,5%, porém muito baixa especificidade, 14,8%, com acurácia de 32,64%, estava presente em 85,0% das lesões melanocíticas estudadas.

A cor branca, o véu azul-esbranquiçado, as crisálidas, apresentaram as seguintes acurácias: 74,8, 74,4 e 74,0% respectivamente, com especificidades de 99,7, 98,9 e 98,6% e sensibilidade de 2,4, 3,2, e 2,4% respectivamente).

A cor vermelha e o *peppering* apresentaram acurácia diagnóstica, respectivamente de 72,6 e 66,3%, com especificidade de 93,6 e 82,1% e sensibilidade de 11,4 e 20,3%.

Das estruturas dermatoscópicas, a sensibilidade maior foi da área sem estrutura (86,2%), com o valor preditivo negativo de 84,5%.

A rede pigmentar atípica e simétrica estava presente em 12% das lesões e apresentou sensibilidade de 5,7%, especificidade de 86,3%, e acurácia de 65,7%.

Tabela 6.12: Validade dos critérios clínicos e dermatoscópicos das 481 lesões
 $\leq 6\text{mm}$

Variável	Frequência N (%)	S %	E %	VPP %	VPN %	Acurácia %
Hipótese clínica de MC	161 (33,5)	36,6	67,6	27,9	75,6	59,7
Assimetria	214 (44,5)	46,3	56,1	26,6	75,3	53,6
Bordas irregulares	208 (43,2)	45,5	57,5	26,9	75,5	54,5
Cores (mais de uma cor)	182 (38,0)	39,8	62,8	26,9	75,2	57,0
Evolução nova ou modificando	195 (40,5)	42,3	60,1	26,7	75,2	55,5
Mácula	375 (78,0)	87,0	25,1	28,5	84,9	41,0
Hipótese dermatoscópica de MC	432 (90,0)	92,7	11,2	26,4	81,6	32,0
Rede pigmentar regular simétrica	57 (12,0)	7,3	86,6	15,8	73,1	66,3
Rede pigmentar regular assimétrica	193 (40,0)	42,3	60,6	26,9	75,3	55,9
Rede pigmentar atípica simétrica	56 (12,0)	5,7	86,3	12,5	72,7	65,7
Rede pigmentar atípica assimétrica	273 (57,0)	62,6	45,2	28,2	77,9	49,7
Rede invertida	9 (2,0)	1,6	98,0	22,2	74,4	73,4
Estrias simétricas	26 (5,4)	11,4	94,7	42,4	75,7	73,4
Estrias assimétricas	33 (6,9)	11,4	75,7	11,4	94,7	73,4
Glóbulos simétricos	36 (7,5)	4,1	91,3	13,9	73,5	69,0
Glóbulos assimétricos	212 (44,1)	46,3	56,7	26,9	75,5	54,0
Pontos simétricos	34 (7,1)	3,2	91,6	11,7	73,4	69,0
Pontos assimétricos	278 (58,0)	61,0	43,3	25,6	27,0	47,8
Área sem estrutura	371 (77,0)	86,2	26,0	28,6	84,5	41,4
Véu azul-esbranquiçado	8 (2,0)	3,2	98,9	50,0	74,9	74,4
<i>Peppering</i>	89 (18,0)	20,3	82,1	28,1	75,0	66,3
Crisálidas	8 (2,0)	2,4	98,6	37,5	74,6	74,0
Cor marrom	409 (85,0)	84,5	14,8	25,4	73,6	32,6
Cor preta	109 (23,0)	19,5	76,3	22,0	73,4	61,7
Cor cinza-azulada	244 (51,0)	49,6	48,9	25,0	73,4	49,0
Cor branca	4 (1,0)	2,4	99,7	75,0	74,8	74,8
Cor vermelha	37 (8,0)	11,4	93,6	37,8	75,4	72,6
Hipótese clínica e dermatoscópica de MC	112 (23,3)	29,3	78,8	32,1	76,4	66,1
Escore final ≥ 4 do algoritmo ABC dermatoscópico simplificado	261 (54,3)	61,8	48,3	29,1	78,6	51,8
Escore final ≥ 3 do algoritmo ABC dermatoscópico simplificado	384 (79,8)	86,2	22,3	27,6	82,5	38,7

6.9. Fatores independentes associados ao diagnóstico de MC ≤ 6mm

Foram incluídos no modelo de regressão logística múltipla as seguintes variáveis que na análise univariada apresentaram $p < 0,20$, presença de estrias em duas categorias (0,002), mácula (0,005), área sem estrutura (0,006), história familiar de melanoma (0,022), cor branca (0,023), algoritmo dermatoscópico de assimetria em um eixo (0,025), algoritmo dermatoscópico com presença de diferentes estruturas (0,027), escore final do ABC dermatoscópico modificado (<3 ou ≥ 3) (0,042), rede pigmentar atípica simétrica (0,049), cor vermelha (0,075), algoritmo evolução (0,078), nevos atípicos (0,147), evolução clínica (0,116), véu azul-esbranquiçado (0,110), tamanho em milímetros (0,154), pontos (0,154), cor de olhos (0,183), rede pigmentar regular (0,197).

A análise múltipla foi ajustada pelas seguintes variáveis: idade (contínua), sexo, local do estudo e localização em membros.

Na análise multivariada, as seguintes variáveis permaneceram no modelo ajustado (Tabela 6.13).

Tabela 6.13: Variáveis independentes associadas ao diagnóstico de MC ≤ 6mm

Variável	ORa	IC de 95%	Valor de p
Estrias	2,5	1,3 – 4,7	0,006
Área sem estrutura	2,2	1,2 – 4,0	0,011
Rede pigmentar atípica simétrica	0,4	0,7 – 0,9	0,040

Ajustado por local do estudo, idade em anos, sexo e localização em membros.

ORa - Odds ratio ajustada. IC – Intervalo de confiança.

7. CASOS

Caso 1:



Figura 7.1.a História e clínica: Paciente masculino, 75 anos, fototipo III, cabelos castanhos, olhos verdes, sem histórico pessoal ou familiar de MC, presença de nevos melanocíticos comuns até 50, sem nevos atípicos, histórico de queimadura de pele sem bolha, sem histórico de CPNM, atendido na clínica privada. Apresentando lesão pigmentada no membro superior, assimétrica, bordas regulares, mais de uma cor, diâmetro 3 mm, modificando. Portanto ABCDE presente (exceto pelo B e D).

Hipótese clínica: MC?



Figura 7.1.b Dermatoscopia: Presença de rede pigmentar regular assimétrica, glóbulos e pontos assimétricos, área sem estrutura, cores marrom, preto e cinza-azulado. Aumento 50X. Luz polarizada.

Hipótese dermatoscópica: Nevo melanocítico juncional / composto, atípico?

Aplicação do algoritmo ABC dermatoscópico simplificado:

Assimetria de forma em 1 eixo	0
Assimetria de estruturas dermatoscópicas em 1 eixo	1
Borda (rede pigmentar) abrupta em ¼ lesão	0
Cores ≥ 3	1
Diferentes estruturas dermatoscópicas ≥ 3	1
Evolução	1
Escore final – somatório	4

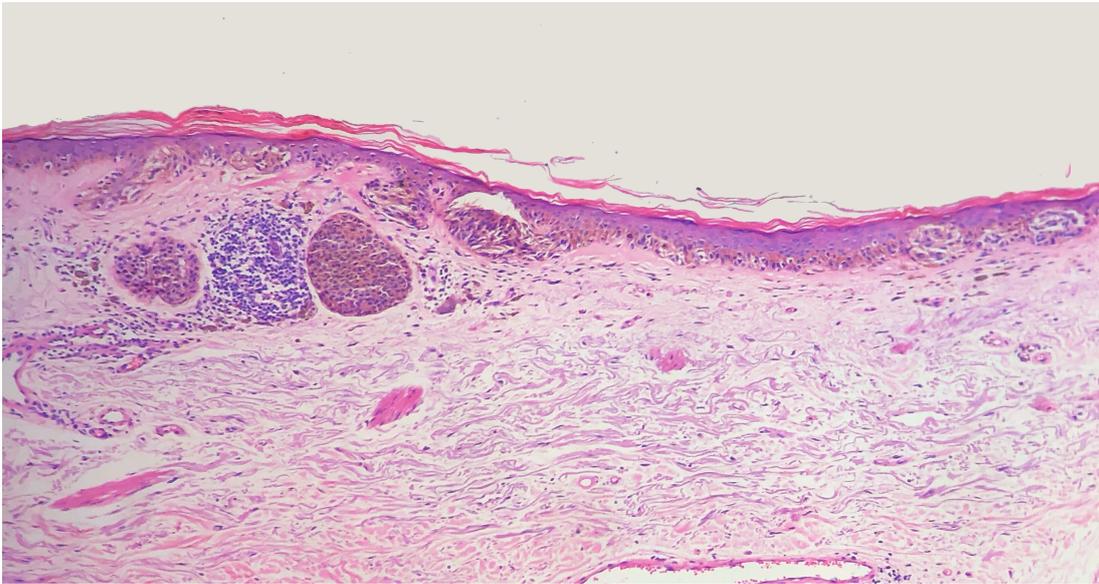


Figura 7.1.c. Histopatológico: Hematoxilina & eosina – (HE) 100X. Proliferação melanocítica composta. Epiderme com acantose e componente juncional representado por volumosos ninhos confluentes, e também por melanócitos isolados, alguns em posição suprabasal. Ninhos de melanócitos estão presentes na derme alta, ao lado de infiltrado inflamatório mononuclear com pouco melanófagos e degeneração basofílica do colágeno.

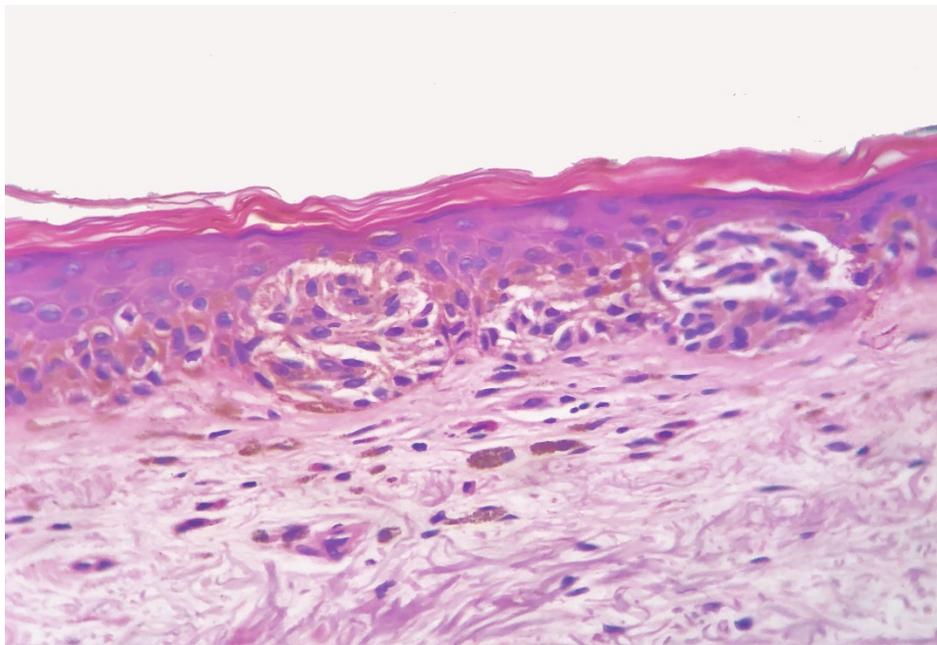


Figura 7.1.d. HE 400X. Ninhos juncionais confluentes que substituem parte da espessura da epiderme, que está retificada. Melanócitos predominantemente alongados ou estrelados, pouco coesos.

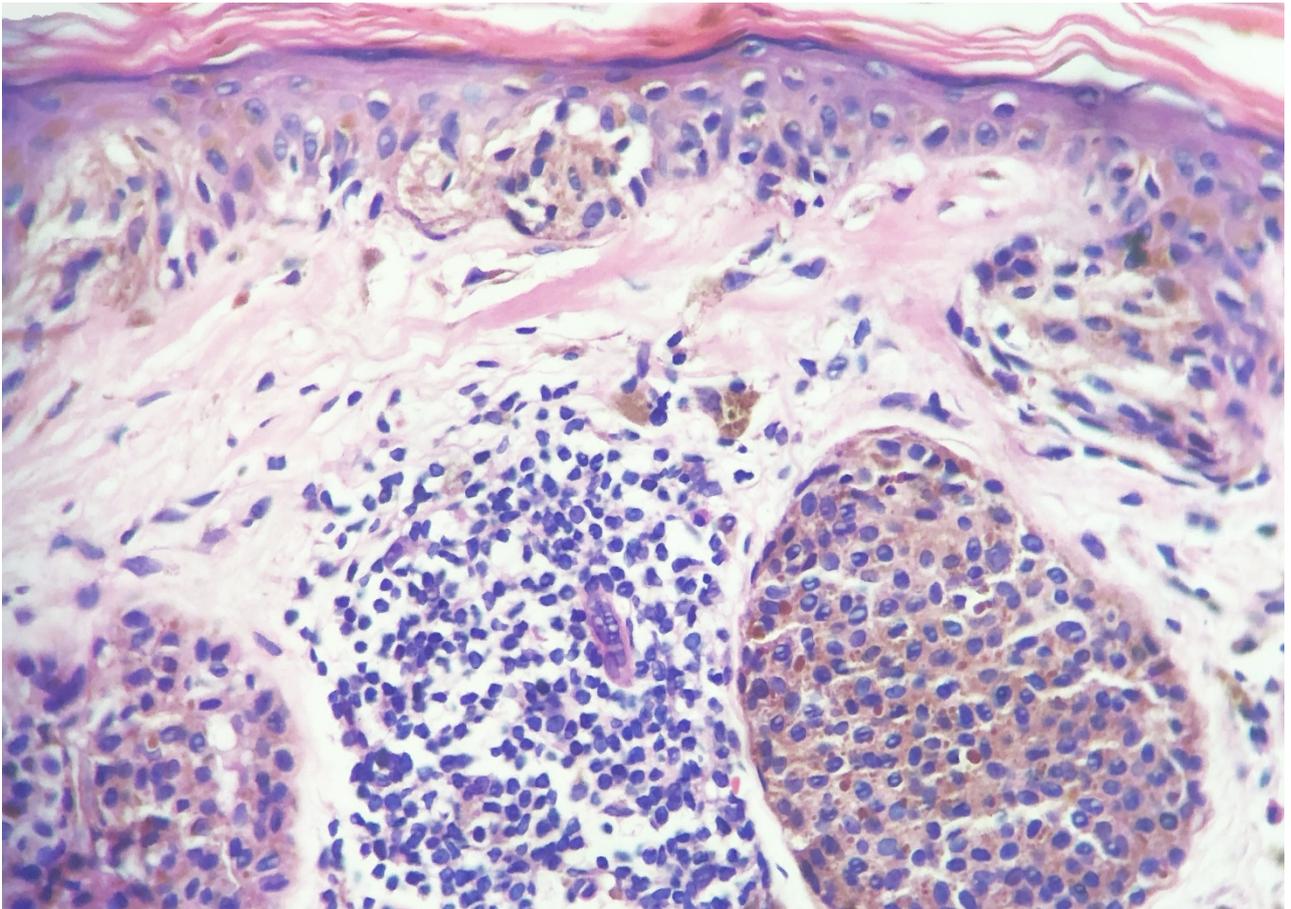


Figura 7.1.e HE 400X. Melanócitos juncionais com núcleo hipercromático, aumentado de tamanho, e moderadamente pleomórficos. Formam ninhos de tamanho variado onde eventualmente estão horizontalizados. Ninho intradérmico constituído por células com leve pleomorfismo adjacente à infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário.

Laudo histopatológico: Melanoma extensivo superficial, Breslow 0,4mm, nível II/III de Clark.

Caso 2



Figura 7.2.a. História e clínica: Paciente feminino, 44 anos, fototipo II, cabelos pretos, olhos castanhos, sem histórico pessoal ou familiar de MC, presença de 50 a 100 nevos melanocíticos comuns, presença de nevos atípicos, até 50, histórico de queimadura solar sem bolha, sem histórico de CPNM, atendida na clínica privada. Apresentando lesão pigmentada no membro inferior, simétrica, bordas regulares, uma cor, diâmetro 3 mm, evolução desconhecida. Portanto ABCDE ausente.

Hipótese clínica: Nevo melanocítico juncional?

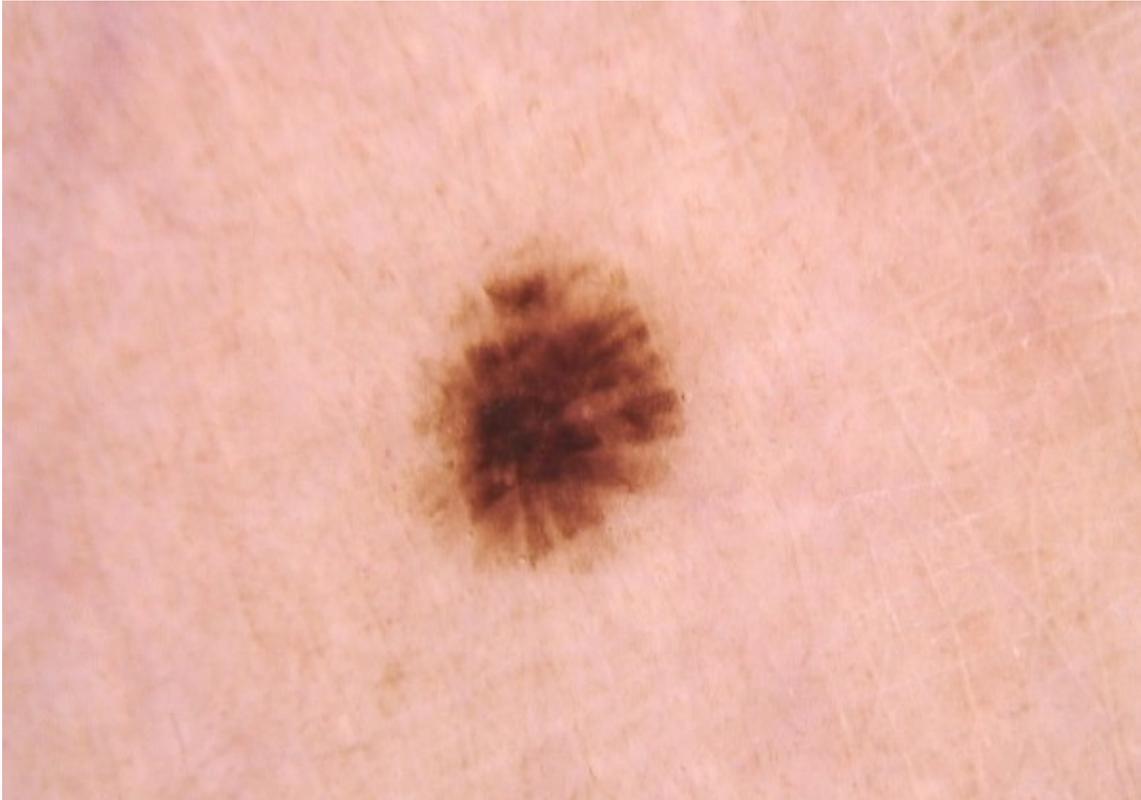


Figura 7.2.b. Dermatoscopia: Presença de rede pigmentar regular assimétrica, estrias e área sem estrutura, cores: marrom e preto. Aumento 50X. Luz polarizada.

Hipótese dermatoscópica: MC?

Aplicação do algoritmo ABC dermatoscópico simplificado:

Assimetria de forma em 1 eixo	0
Assimetria de estruturas dermatoscópicas em 1 eixo	1
Borda (rede pigmentar) abrupta em ¼ lesão	1
Cores ≥ 3	0
Diferentes estruturas dermatoscópicas ≥ 3	1
Evolução	0
Escore final – somatório	3

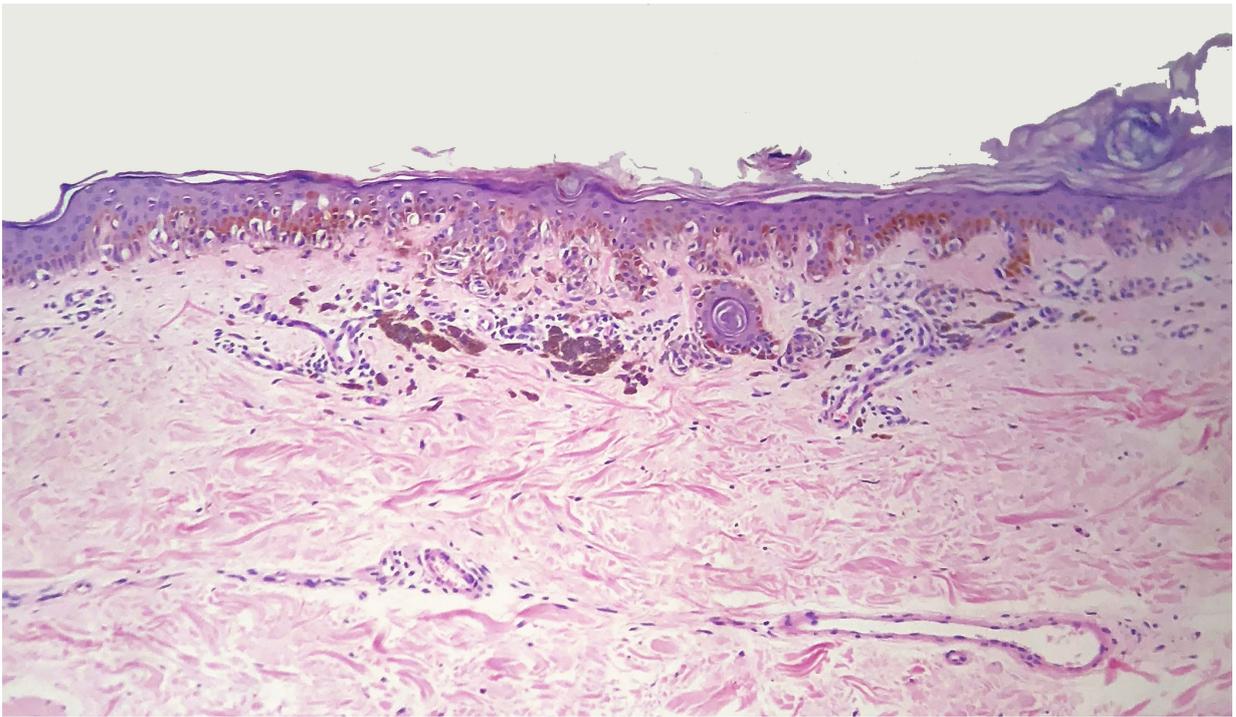


Figura 7.2.c. HE 100X: Proliferação melanocítica composta em epiderme focalmente retificada. Melanócitos juncionais, em maior parte, isoladamente dispostos. Derme com infiltrado inflamatório mononuclear que inclui melanófagos, e com sinais de dano actínico crônico leve.

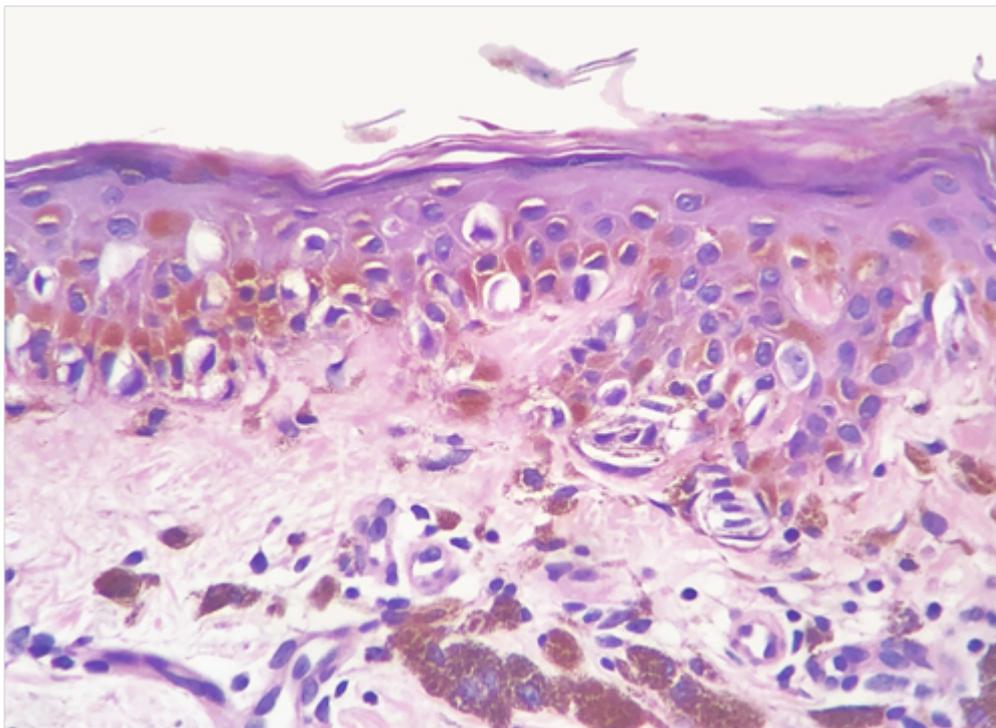


Figura 7.2.d. HE 400X: Proliferação melanocítica lentiginosa que apenas esboça pequenos ninhos juncionais. Alguns melanócitos adotam posição supra basal. Na derme, infiltrado inflamatório mononuclear que inclui melanófagos.

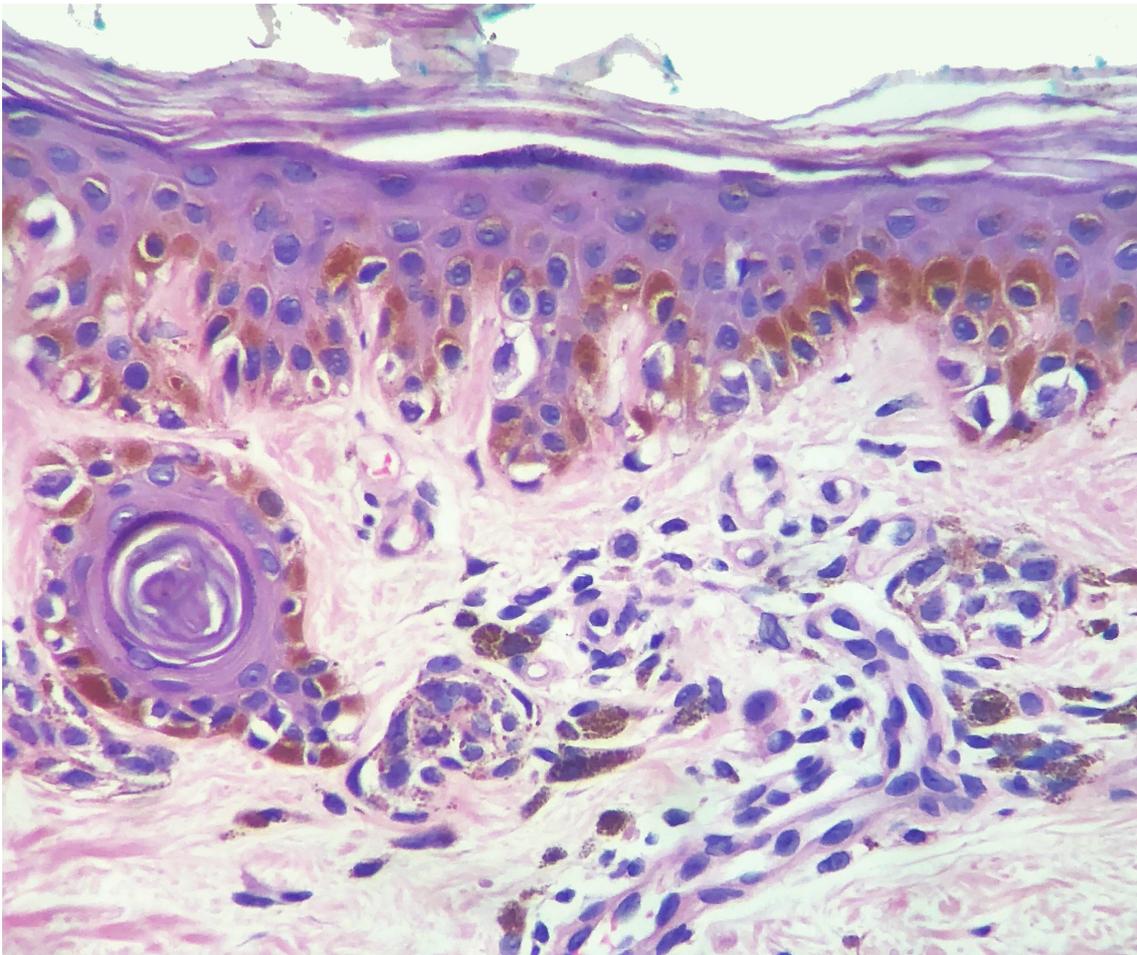


Figura 7.2.e HE 400X: Proliferação melanocítica lentiginosa que compromete epitélio folicular. Tais células tem morfologia epitelióide. Notar pequenos ninhos intradérmicos circundados por infiltrado inflamatório mononuclear que inclui melanófagos.

Laudo histopatológico: Melanoma extensivo superficial, Breslow 0,2mm, Clark II.

CASO 3



Figura 7.3.a História e clínica: Paciente masculino, 66 anos, fototipo III, cabelos e olhos castanhos, sem histórico pessoal de MC, histórico familiar de MC, um parente afetado, presença de 50 a 100 nevos melanocíticos comuns, sem nevos atípicos, histórico de queimadura solar com bolha, sem histórico de CPNM, atendido no serviço público. Apresentando lesão pigmentada no tronco anterior (abdome), assimétrica, bordas irregulares, mais de uma cor, diâmetro 5 mm, evolução desconhecida. Portanto ABC presente, (D e E ausentes).

Hipótese clínica: MC?



Figura 7.3.b Dermatoscopia: Presença de rede pigmentar atípica assimétrica, estrias, área sem estrutura, glóbulos e pontos assimétricos. Cores marrom, preto e cinza-azulado. Aumento 50X. Luz polarizada.

Hipótese dermatoscópica: MC?

Aplicação do algoritmo ABC dermatoscópico simplificado:

Assimetria de forma em 1 eixo	1
Assimetria de estruturas dermatoscópicas em 1 eixo	1
Borda (rede pigmentar) abrupta em ¼ lesão	1
Cores ≥ 3	1
Diferentes estruturas dermatoscópicas ≥ 3	1
Evolução	0
Escore final – somatório	5

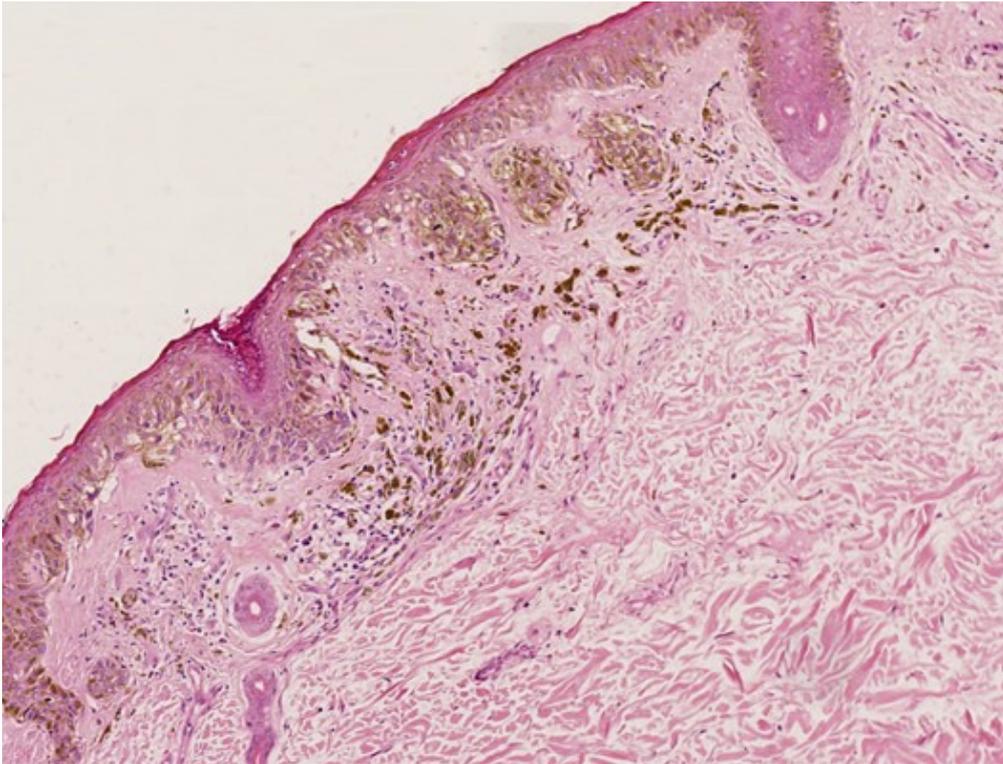


Figura 7.3.c. HE 100X: Proliferação melanocítica juncional, alongamento dos cones epidérmicos e hiperpigmentação dos ceratinócitos basais, com infiltrado inflamatório mononuclear com melanófagos na derme superior.

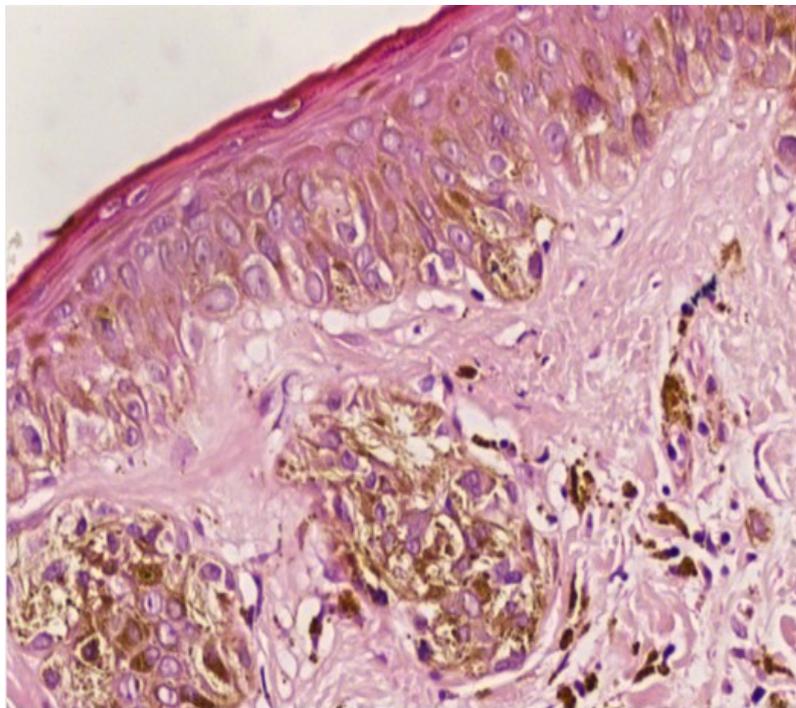


Figura 7.3.d. HE 400X. Proliferação juncional de melanócitos epitelióides atípicos.

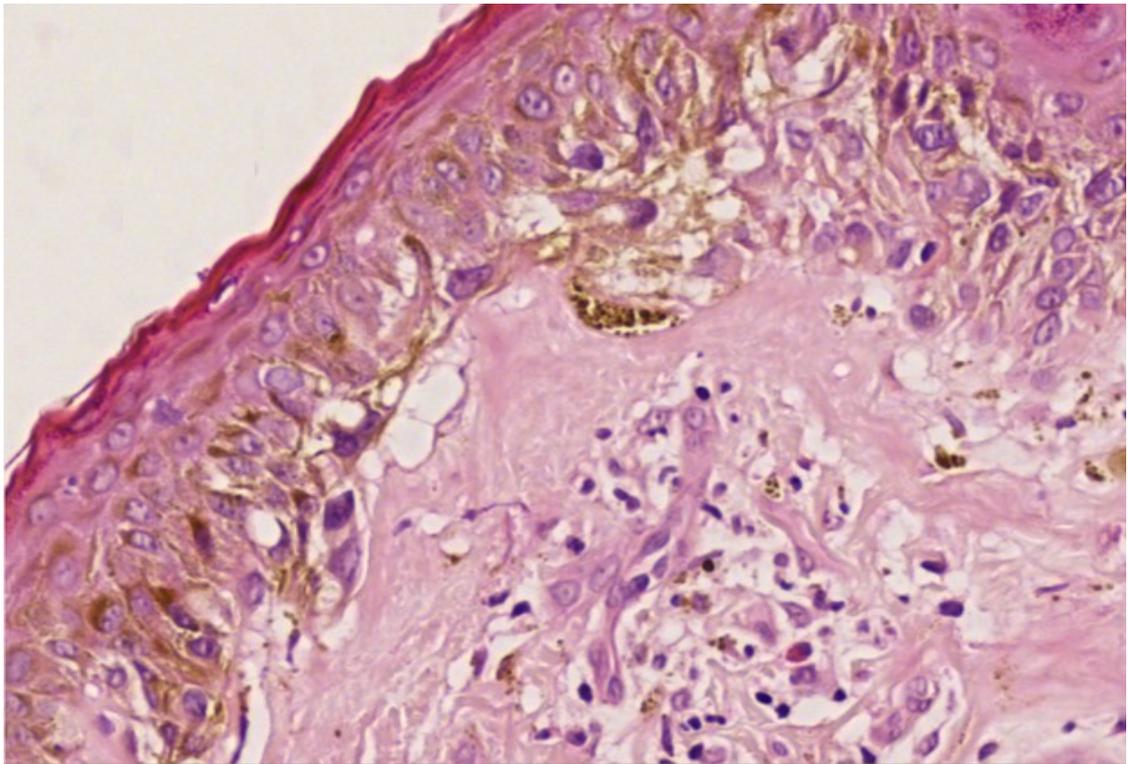


Figura 7.3.e. HE 400X. Proliferação juncional de melanócitos atípicos, epitelióides e dendríticos.

Laudo histopatológico: Melanoma extensivo superficial *in situ*.

CASO 4



Figura 7.4.a História e clínica: Paciente feminino, 41 anos, fototipo I, cabelos ruivos, olhos verdes, histórico pessoal de múltiplos melanomas primários (2) sem metástase, histórico familiar de MC, um parente afetado, presença mais de 100 nevos melanocíticos comuns, mais de 50 nevos atípicos, histórico de queimadura solar com bolha, sem histórico de CPNM, atendida no serviço público. Apresentando lesão pigmentada simétrica, bordas regulares, uma cor, diâmetro 2 mm, evolução nova. Portanto, apenas “E” presente no ABCDE.

Hipótese clínica: Nevo melanocítico juncional?



Figura 7.4.b Dermatoscopia: Presença de rede pigmentar atípica assimétrica, glóbulos e pontos assimétricos, cores marrom, cinza azulado e vermelha (eritema). Aumento 50X. Luz polarizada.

Hipótese dermatoscópica: MC?

Aplicação do algoritmo ABC dermatoscópico simplificado:

Assimetria de forma em 1 eixo	0
Assimetria de estruturas dermatoscópicas em 1 eixo	1
Borda (rede pigmentar) abrupta em ¼ lesão	1
Cores ≥ 3	1
Diferentes estruturas dermatoscópicas ≥ 3	1
Evolução	1
Escore final – somatório	5

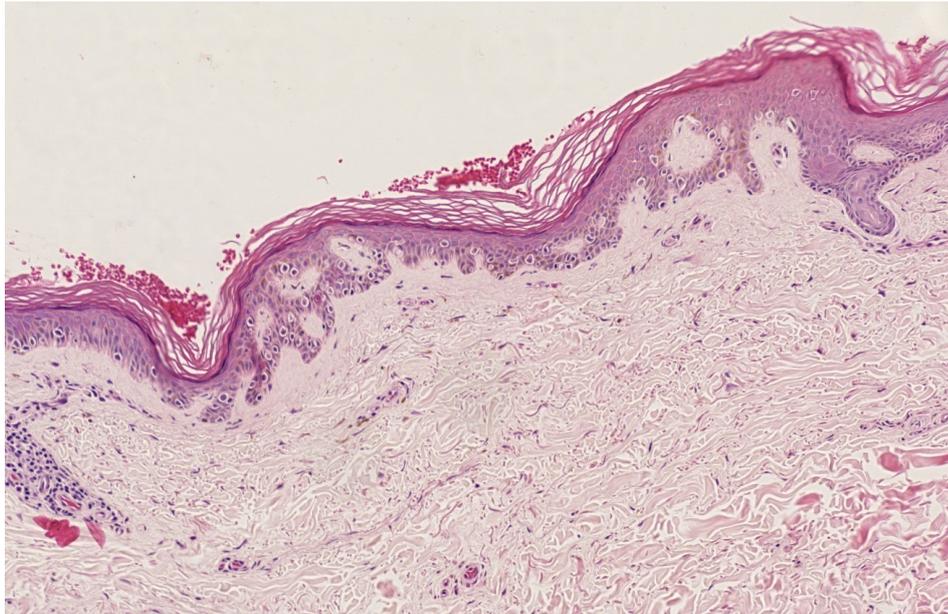


Figura 7.4.c. HE 50X. Proliferação melanocítica juncional discreta, hiperkeratose e alongamento dos cones epidérmicos.

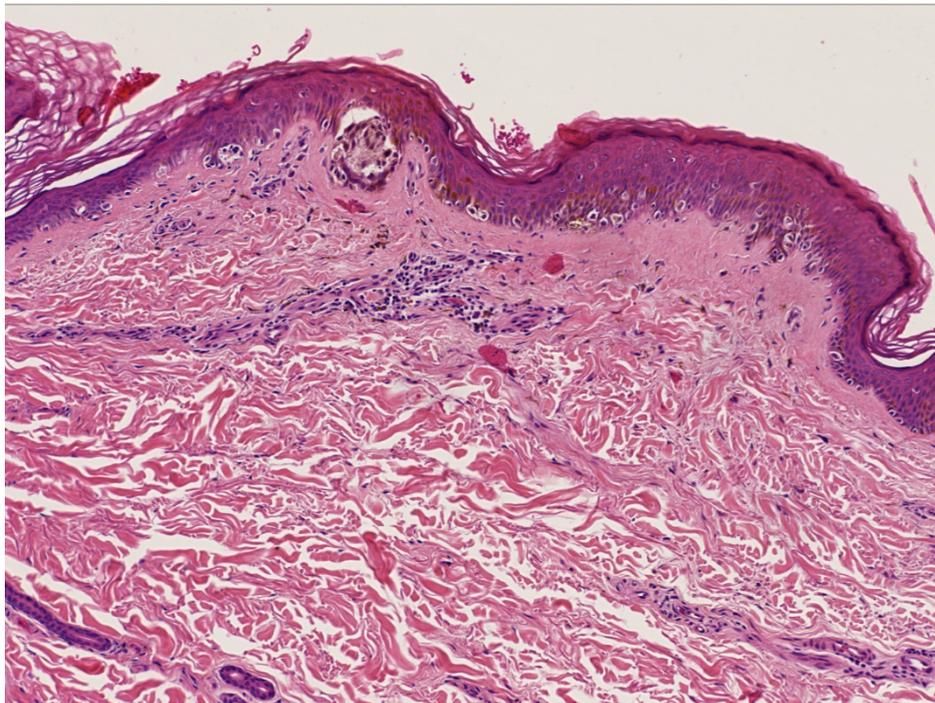


Figura 7.4.d. HE 100X. Hiperkeratose, proliferação melanocítica juncional, observando-se a presença de um ninho, infiltrado inflamatório mononuclear perivascular. O ninho apresenta melanócitos não coesos e atípicos.

Laudo histopatológico: Proliferação melanocítica juncional atípica,
Melanoma *in situ* incipiente.

8. DISCUSSÃO

Esse é o maior estudo de lesões melanocíticas $\leq 6\text{mm}$ com a medida das lesões *in vivo*, com a maior casuística de MC dessa nova fronteira dimensional e com a análise clínica, dermatoscópica e histopatológica de todas as lesões, incluindo a comparação com lesões benignas.

A definição de melanomas pequenos é um pouco confusa na literatura. O conceito do reconhecimento do melanoma precocemente foi sugerido pela regra do ABCD. O diâmetro sugerido não foi arbitrário, mas o valor maior que 6mm, correspondendo a melanomas que apresentaram mais assimetria, bordas irregulares e variação de cor. Após a definição desse tamanho e a ampla utilização e validação do método, cada vez mais melanomas foram diagnosticados (FRIEDMAN, RIGEL, KOPF, 1985). Estudos seguiram-se, mostrando que lesões $\leq 6\text{mm}$ seriam melhor traduzidas como melanomas pequenos (SHAW, McCARTHY, 1992; ABBASI *et al.*, 2008; DE GIORGI *et al.*, 2012). No entanto, vários estudos arbitraram o uso da definição de melanomas pequenos para outros valores. Há relatos de melanomas pequenos sendo considerados menores que 10mm (STEINER, PEHAMBERGER, WOLFF, 1987), alguns que os consideram menores que 7mm (HELSING, LOEB, 2004), alguns menores que 6mm, não incluindo os iguais a 6mm (FERNANDEZ, HELM 2004) os melanomas pequenos sendo considerados menores que 5mm (PIZZICHETTA *et al.*, 2001) e ainda há a definição conflitante de micro melanomas. Bono *et al.* chamam as lesões $\leq 3\text{mm}$ de micro melanomas (BONO *et al.*, 2003). Seidenari *et al.* classificam os micros melanomas como $< 4\text{mm}$ (SEIDENARI *et al.*, em 2014). Há ainda relatos de melanomas “puntiformes” e a definição de micro melanomas para lesões $\leq 2\text{ mm}$ (PAUL, 2014).

Todas as 481 lesões, selecionadas pela clínica e pela dermatoscopia, foram confirmadas como melanocíticas pelo exame histopatológico. O diâmetro de 73,8% das lesões estudadas foi $\leq 4\text{mm}$. A maioria teve o laudo de nevos melanocíticos atípicos (45,1%). O número de lesões benignas excisadas para tratar um melanoma (NNT) foi de 1 para 4. Em estudo de Hansen *et al.* o NNT varia de acordo com a experiência do médico. Na era dermatoscópica, os valores podem variar de 20 a 40 entre generalistas de clínicas não especializadas, de 19 a 28 para generalistas trabalhando em clínicas de câncer cutâneo, e de 4 a 18 para dermatologistas em clínicas especializadas (HANSEN *et al.*, 2009).

Dos 123 melanomas encontrados, 27 apresentavam espessura de Breslow (Breslow \leq 1mm, mediana 0,3mm). Fernandez e Helm, em 2004, estudaram 246 melanomas e 38,21% eram $<$ 6mm. Estes foram mais frequentes em pacientes mais jovens e com Breslow menores (FERNANDEZ, HELM, 2004). Em 2008, Abbasi *et al.* encontraram 1,5% das 853 lesões $<$ 6mm, sendo, portanto, apenas 13 lesões invasivas (ABBASI *et al.*, 2008).

As dimensões dos melanomas variaram de 2 a 6mm, sendo que 55,5% dos melanomas invasivos tinham tamanho \leq 4mm. Esses dados são bem superiores aos achados de Goldsmith, Solomon, que publicaram uma série de melanomas $<$ 4mm, selecionados por terem sido excisados por *punch* de 2 a 4mm, alguns estendendo-se a margem, portanto com críticas à verdadeira dimensão das lesões a esse estudo retrospectivo. Esses autores encontraram um total de 5 melanomas invasivos, Breslow variando de 0,18 a 0,5mm (GOLDSMITH, SOLOMON, 2007). O atual estudo mostrou 15 melanomas invasivos $<$ 4mm, 8 melanomas invasivos menores que 3mm de diâmetro e o menor melanoma invasivo, com 2mm de diâmetro e 0,10 mm de Breslow.

Ainda existem poucos estudos em lesões melanocíticas pequenas. Há diversas séries e alguns relatos de caso (BAN, 1993). Do atual estudo, 62 MCs tinham (50,4%) \leq 3mm de diâmetro. Bono *et al.*, em 2004, em estudo italiano dessa nova dimensão dos melanomas, apresentaram 22 micro melanomas \leq 3mm, com 15 lesões invasivas, variando de 0,17 a 0,62mm, com mediana de 0,3mm. Esse foi o primeiro estudo em que ele utilizou a dermatoscopia, aplicada a 16 das 22 lesões estudadas (BONO *et al.*, 2004). Em 2006, Bono *et al.* novamente apresentaram uma série de 206 lesões menores que 3mm, onde 23 eram MC; desses, 21 eram extensivos superficiais e dois casos nodulares. Quatro eram melanomas *in situ* e 19 eram lesões invasivas. Bono *et al.* usaram o método de Menzies da dermatoscopia. Na unidade Italiana de Bono, a NNT é de 1:5 (BONO, 2006). Drugge *et al.*, no mais recente estudo do assunto, realizado entre 2015 e 2016, analisaram 268 lesões melanocíticas. Foram identificados 28 melanomas \leq 3mm (34,57%), 27 entre 3 e \leq 6mm (33,33%); 19 dos 28 micro melanomas (68%) tinham diâmetro \leq 2mm (DRUGGE *et al.*, 2018).

Foram encontrados 93 casos (75,6%) \leq 4mm de diâmetro e os restantes 30 (24,4%) casos de MC tinham entre 5mm e 6mm. No maior estudo das lesões

melanocíticas com a inclusão de lesões pequenas até 2014, Seidenari *et al.* mostraram 79 melanomas $\leq 6\text{mm}$ e entre esses, 22 micros melanomas, assim definidos pelos autores como lesões $< 4\text{mm}$. Nesse importante estudo, as lesões foram medidas digitalmente, no software Fotofinder® (SEIDENARI *et al.*, 2014).

O estudo incluiu pacientes de dois locais, serviço público e clínica privada. A distribuição por sexo, diâmetro da lesão e a evolução das lesões foi semelhante entre eles. No serviço público houve mais histórico pessoal de MC (65,9%), enquanto na clínica privada houve mais histórico familiar de MC (36,5%) e idade ≤ 50 anos (63,5%). Oliveira-Filho *et al.*, em 2015, analisaram 292 pacientes vistos de 1994 a 2015 em clínica privada especializada e encontraram 81 casos de MC $\leq 6\text{mm}$ em estudo histopatológico retrospectivo ressaltando a importância de se suspeitar de melanoma mesmo em lesões pequenas, especialmente em pacientes com fatores de risco. Descontada a retração do formol das medidas analisadas, sobrariam 42 casos menores que 6mm *in vivo* (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2015).

Vários fatores de risco para MC foram encontrados no estudo, além da história pessoal e familiar de melanoma: fototipos I e II de Fitzpatrick foi o mais prevalente, correspondendo a 69,9% dos MCs e 70,4% dos nevos encontrados. A maioria dos pacientes tinha mais de 100 nevos comuns (67,5% MCs e 67,6% não MC) e presença de nevos atípicos (76,4% e 81,6%). Em estudo recente, Hubner *et al.* ressaltam a importância de se focar os programas de triagem de melanoma em indivíduos de alto risco. Em seu estudo, na análise multivariada, nevos atípicos tiveram ORa de 17,4 (IC 95% de 14,4 a 20,1), histórico pessoal de melanoma apresentou ORa 5,5 (IC 95% de 3,6 a 7,6), e nevos comuns ≥ 40 tiveram ORa 1,3 (IC 95% de 1,1 a 1,6) foram os fatores de risco mais associados na detecção de melanoma (HUBNER *et al.*, 2017).

Não houve diferença estatística entre os sexos, apesar de 72,2% dos MC das mulheres terem ocorrido nos membros. Queimadura solar com bolhas era histórico presente em 42,3% dos casos de MC e 45,0% dos casos de lesões melanocíticas benignas e histórico de câncer de pele não MC, respectivamente em 32,5% e 30,2% dos casos. O estudo de Carrera *et al* encontrou 36 melanomas em membros inferiores, a maioria em pacientes de alto risco para melanoma e concluiu que a exposição solar nessas áreas mais descobertas pode ter influência nesses casos (CARRERA *et al.*, 2016). Seidenari *et al.* encontraram 55% dos micro melanomas

designados < 4mm em seus estudos nos MMII, mas esses dados foram comparados com os demais melanomas maiores e não com as lesões benignas (SEIDENARI *et al.*, 2014).

Em relação à idade, a média foi de 52,5 (desvio padrão $\pm 14,2$) entre os MCs contra 46,9 (desvio padrão $\pm 15,5$; $p < 0,001$) para os casos de não MC. Vários estudos revisados analisaram a idade em relação aos melanomas maiores e não pelas lesões benignas. De Giorgi *et al.* analisaram 103 lesões melanocíticas ≤ 6 mm, sendo 34 casos de MC. Os melanomas pequenos representaram 8% de todos os melanomas excisados. Demonstraram que a média da idade dos melanomas pequenos foi menor que nos melanomas maiores (49,35 versus 36,48, $p < 0,001$) (DE GIORGI *et al.*, 2012).

A hipótese clínica de MC teve uma sensibilidade de 36,6%, especificidade 67,6% e acurácia de 59,7%. A presença de mais de uma cor clínica e a evolução, tiveram as maiores especificidades dos critérios clínicos da regra do ABCDE, 62,8% e 60,1%, respectivamente. De Giorgi *et al.* reportaram que a variação de cores estava presente em 65% dos casos e foi o critério ABCD clínico mais alterado. Usaram a dermatoscopia em raros casos, apenas como um exame complementar e a consideraram menos importante (DE GIORGI *et al.*, 2012).

No estudo atual, a dermatoscopia foi realizada em todos os casos, a hipótese dermatoscópica teve sensibilidade de 92,7%, mas uma especificidade baixa, 11,2%. A acurácia da hipótese clínica (59,7%) e a da hipótese dermatoscópica (32%), separadamente, foi aumentada para 66,1%, quando associadas. Carli *et al.* relataram que a combinação da clínica com a dermatoscopia não auxiliava no diagnóstico de lesões melanocíticas pequenas, apenas em intermediárias e grandes lesões (CARLI *et al.*, 2003). Segundo Grichnik *et al.* a dermatoscopia deve ser considerada um adjunto ao exame clínico, mas há casos em que ela isoladamente não é suficiente para o diagnóstico de melanomas precoces, sendo a acurácia diagnóstica aumentada, acessando a dermatoscopia da lesão em questão e comparando-a com os outros nevos do paciente (sinal do “patinho feio”) (GRICHNIK, 2001). Salerni *et al.* relataram 8 melanomas, com média de 3,7mm de diâmetro, 7 deles em membros inferiores, que não apresentavam critério clínico de suspeição, sendo encontrados pela rotina de se usar dermatoscopia em todas as lesões e

monitorar com dermatoscopia digital os pacientes de risco (SALERNI ALONSO, FERNÁNDEZ-BUSSY, 2015).

Critérios dermatoscópicos de alta especificidade para MC \leq 6mm foram: cor branca (99,7%), véu-cinza azulado (98,9%), crisálidas (98,6%) e rede invertida (98,0%), com as seguintes acurácias: 74,8%, 74,4%, 74,0% e 73,4%, respectivamente. As sensibilidades maiores foram para a cor marrom (84,5%), área sem estrutura (86,2%), rede pigmentar atípica assimétrica (62,6%), e pontos assimétricos (61,0%), com as respectivas acurácias: 32,6%, 41,4%, 49,7%, 47,8%. Seidenari *et al.* mostraram que muitos critérios clínicos e dermatoscópicos diferem em relação aos melanomas maiores e os pequenos. A assimetria da lesão, o número de cores, o véu-cinza azulado, vasos atípicos, pontos e glóbulos irregulares e regressão aumentam com o diâmetro dos melanomas (SEIDENARI *et al.*, 2014).

O atual estudo foi capaz de identificar duas estruturas dermatoscópicas independentes associadas ao diagnóstico de MC \leq 6mm: estrias (ORa 2,5, IC de 95% 1,3 a 4,7, $p=0,006$) e área sem estrutura (ORa 2,2, IC de 95% 1,2 a 4,0, $p=0,011$). Também foi o primeiro a identificar a presença de rede pigmentar atípica simétrica como critério inversamente proporcional ao risco de diagnóstico do MC \leq 6mm (ORa 0,4 (IC de 95%, 0,7 a 0,9). A análise múltipla foi ajustada pelas seguintes variáveis: idade (contínua), sexo, local do estudo e localização em membros. Seidenari *et al.*, compararam 79 lesões \leq 6mm com melanomas de diâmetros maiores e encontraram nos melanomas pequenos mais rede pigmentar atípica e pigmentação irregular (SEIDENARI *et al.*, 2014).

No nosso estudo, a maioria das lesões foram máculas (78,0%) e os melanomas *in situ* corresponderam a 56% dos melanomas. A área sem estrutura foi critério dermatoscópico com sensibilidade de 86,2%, valor preditivo negativo de 84,5% e $p = 0,006$, e um dos critérios retidos no modelo de regressão logística. Annessi *et al.*, em 2007, já haviam encontrado que áreas sem estrutura marrom claras foram o maior discriminador estatisticamente significativo e o maior preditor de melanoma fino, com VPP de 93,8%, estudou 198 lesões maculares melanocíticas atípicas, no entanto, maiores que 5mm (ANNESSI *et al.*, 2007). Em estudo recente dos critérios dermatoscópicos, porém não analisando por tamanho de lesão, quando comparado com nevos, os critérios que permaneceram como potentes indicadores de melanomas *in situ* foram as áreas hiperpigmentadas irregulares e as marcas de pele proeminentes (LALLAS *et al.*, 2018).

No algoritmo dermatoscópico ABC simplificado aplicado, tanto a assimetria de estruturas em um eixo, quanto a presença de 3 ou mais diferentes estruturas dermatoscópicas, estavam mais presentes nos casos de MCs (88,6%) do que nas lesões melanocíticas benignas (60,1%) e essa diferença em relação às lesões benignas foi estatisticamente significativa. A sensibilidade do escore ≥ 3 foi de 86,2% enquanto a do escore ≥ 4 foi de 61,8%, as especificidades foram de 22,3 e 48,3% e as acurácias 38,7 e 51,8%, respectivamente.

Os poucos estudos em lesões pequenas que utilizaram dermatoscopia ou não informaram um algoritmo específico (CARLI *et al.*, 2003) ou utilizaram o 7FFM (BENELLII, ROSCETTI, DAL POZZO, 2000), ou o ABCD dermatoscópico (PIZZICHETTA *et al.*, 2001), o método de Menzies (BONO *et al.*, 2004), análise de padrões (DE GIORGI, 2012, SALERNI, G.; ALONSO, C.; FERNÁNDEZ-BUSSY, 2015) e a lista de sete pontos de Argenziano (PUPELLI *et al.*, 2013; SEIDENARI *et al.*, 2014), não havendo ainda um consenso de qual método seja mais acurado nessas lesões. Benellii *et al.*, em 2000, aplicaram a regra do ABCD clínico com o 7FFM num estudo com o maior número de lesões melanocíticas benignas incluídas. No entanto, em seu estudo retrospectivo, não detalha como foi a medida das lesões. Uma das conclusões foi que o algoritmo dermatoscópico não foi satisfatório, pois mais da metade dos melanomas pequenos não foram corretamente diagnosticados. Utilizando a regra do ABCDE e o método 7FFM juntos aumentou-se a sensibilidade do diagnóstico de melanomas pequenos, com sensibilidade de 81,5% e especificidade de 50%. Assim, a impressão clínica e dermatoscópica poderiam ser utilizadas juntas (BENELLII, ROSCETTI, DAL POZZO, 2000). Em 2013 foi publicado um relato de melanoma de 3,5mm de diâmetro, Breslow 0,2mm. A lesão não preenchia o ABCD clínico nem algoritmos de dermatoscopia, mas era considerada um “patinho feio” comparando com as demais lesões da paciente (INSKIP *et al.*, 2013).

Para 27 proliferações melanocíticas atípicas, não se pode excluir o diagnóstico de melanoma inicial e essas lesões foram tratadas como melanoma *in situ* (incipiente) e suas margens ampliadas para 0,5mm. Poucos estudos declaram dificuldade no diagnóstico de lesões pequenas (BERGMAN *et al.*, 1992). Ferrara *et al.* já escreviam que casos difíceis na dermatoscopia também podem ser difíceis na histopatologia, mas não terão consequências clínicas uma vez que todas essas lesões já foram excisadas (FERRARA *et al.*, 2002). Para Quintella *et al.*, das 76

lesões pigmentadas ≤ 6 mm excisadas em pacientes de risco para MC, 10 lesões não tiveram diagnóstico conclusivo, pois não preenchem os critérios histológicos mínimos das entidades classicamente estabelecidas, dessas lesões, 8 tinham até 3mm de tamanho. O melanoma encontrado, de 3mm era representado por uma proliferação melanocítica juncional simétrica, com células isoladas e ninhos (*in situ*). Diante dessa dificuldade diagnóstica, apesar de melanomas micro invasivos existirem e serem cada vez menos raros, concluem que não se deve estimular uma prática desenfreada de excisões de lesões pequenas sem critérios específicos estabelecidos para tais. Os critérios devem ser cuidadosamente ponderados e combinados. Esses melanomas iniciais talvez sejam melanomas incompletamente desenvolvidos (QUINTELLA *et al.*, 2017). Woltsche *et al.*, em artigo de revisão recente, fazem reanálise das lesões melanocíticas e reafirma haver lesões que não podem ser classificadas sob o ponto de vista clínico, dermatoscópico e histopatológico, seriam proliferações melanocíticas atípicas de significado incerto (WOLTSCHE *et al.*, 2017).

Nevos melanocíticos atípicos foram identificados em 45,1% das lesões. Braun-Falco *et al.* estudaram 261 nevos < 4mm e relataram desordem arquitetural e atipia em 72% dos casos. Sugerem que mesmo lesões pequenas devem ser categorizadas como nevos atípicos, por suas características histopatológicas. Postulam que os critérios histopatológicos formulados para nevo atípico devem ser os mesmos usados para lesões de qualquer tamanho (BRAUN-FALCO *et al.*, 2003).

No atual estudo, o critério evolução (nova ou modificando), presente em 40,5% das lesões, teve sensibilidade de 42,3%, especificidade de 60,1%, e acurácia de 55,5%. Abbasi *et al.* revisitaram o ABCD em 2004, propondo o acréscimo da letra “E” com o significado evolução, que sumariza mudança, aumento e evolução (ABBASI *et al.*, 2004). Em 2008, relatam que lesões pequenas podem ter apenas um dos critérios ABC, reforçando que o seguimento e observação de modificação pode levar ao diagnóstico de melanomas cutâneos precoces (ABBASI *et al.*, 2008). Skvara *et al.* sugerem o seguimento digital de lesões pouco expressivas e pequenas antes da retirada imediata das mesmas também, mostrando a limitação da dermatoscopia no diagnóstico de melanomas muito iniciais e inexpressivos (SKVARA *et al.*, 2005). Para alguns autores, ao retirarmos lesões suspeitas, ainda que pequenas, estaríamos prevenindo essas lesões para um progresso a inequívocos melanomas (GOLDSMITH, SOLOMON, 2007).

O atual estudo evidenciou uma elevada frequência de melanomas (25,6% das lesões) sem o “D” do ABCDE clínico, ou seja $\leq 6\text{mm}$. Diferentemente de Carli *et al.*, que postularam que a dermatoscopia não auxilia no diagnóstico de lesões melanocíticas pequenas, apenas em intermediárias e grandes lesões (CARLI *et al.*, 2003), encontramos critérios dermatoscópicos independentes associados ao seu diagnóstico. Concordamos com o risco do diagnóstico falso-positivo pela dermatoscopia, especialmente em mãos não treinadas (CARLI *et al.*, 2001). Discordamos de Goldsmith e Solomon, de se retirar o critério “D” de diâmetro e substituí-lo por “D” de “Dark”, ou cor preta (GOLDSMITH, SOLOMON, 2007). Em nosso estudo, a cor preta não estava presente em 80,5% dos melanomas. Assim como postulado por De Giorgi *et al.* o ideal para o diagnóstico do melanoma seria a detecção precoce associada a menor excisão de lesões benignas (DE GIORGI *et al.*, 2012). Harrington *et al.*, em revisão sistemática recente, recordam que a definição de critérios para a autodetecção em massa do melanoma é obtida por meio de escores de alta sensibilidade e se possível de alta especificidade, como determinado nos estudos do critério ABCD, que favorecem a sua perpetuação desde 1985 até os dias de hoje (HARRINGTON *et al.*, 2017).

O ABCDE deve ser revisto, pois não engloba melanomas amelanóticos, nem nodulares, nem melanomas menores $\leq 6\text{mm}$ (BONO *et al.*, 2008), mas para se modificar o corte do “D” para tamanhos menores, mais estudos deveriam ser feitos para suportar tal modificação. A mensagem deve ser simples, especialmente para a população geral: um sinal novo ou se modificando (WEINSTOCK, 2006).

Acreditamos, como Rigel, Russak e Friedman, que um bom olho clínico é ainda fundamental para selecionar as lesões suspeitas e que economia com custos de saúde em melanoma deveria ser no treinamento do seu reconhecimento, pois quanto mais precoce, mais facilmente tratado (RIGEL, RUSSAK e FRIEDMAN, 2010).

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esse estudo apresenta algumas limitações. A utilização de dados de dois centros de coleta implicou na inclusão de pacientes com características diferentes. Entretanto, esta escolha pode ser vista como um ponto forte, pois permite a extrapolação dos resultados tanto para pacientes usuários do serviço público como privado.

Outra limitação refere-se ao fato de todos os pacientes terem sido avaliados por um dermatologista apenas, sem a análise da concordância inter-observador. Por outro lado, isso permitiu a uniformização de critérios.

No atual estudo não houve a aplicação de todos os algoritmos dermatoscópicos existentes até o momento, o que pode implicar numa limitação dos fatores incluídos no modelo final de análise.

Por fim, não ocorreu a revisão de todos os laudos histopatológicos por um mesmo patologista, apesar de todos os envolvidos (tanto no hospital público quanto na clínica privada) terem ampla experiência em diagnóstico de lesões melanocíticas.

10. CONCLUSÃO

Observou-se elevada frequência de MC \leq 6mm (25,6%) nas 481 lesões melanocíticas estudadas. A maioria dos MCs (75,6%) apresentava diâmetro \leq 4mm. Dos 123 MCs, 22% tinham índice de Breslow variando de 0,1 a 1,0mm de espessura. A idade média dos pacientes com MCs \leq 6mm foi de 52,5 anos. História pessoal de MC foi encontrado em 65,9% dos pacientes oriundos do INCA e a história familiar de MC foi mais frequente em pacientes da clínica privada (36,5%). A maioria (87%) dos MCs encontrados era lesão plana ou mácula e a localização em membros (superiores e inferiores) prevaleceu em 65% dos casos.

A avaliação dermatoscópica foi mais sensível, mas a avaliação clínica foi mais específica, sendo essa especificidade aumentada com a associação de ambas para o diagnóstico de MC \leq 6mm. Enquanto 63,4% dos MCs não tiveram suspeição clínica (ABCDE), apenas 7,3% dos casos não tiveram suspeição dermatoscópica. Isoladamente, houve baixa sensibilidade da hipótese clínica (36,6%) e elevada sensibilidade da hipótese dermatoscópica (92,7%) para o diagnóstico do MC \leq 6mm. Ao contrário, a especificidade foi de 67,6% e 11,2% respectivamente. Associadas, essas avaliações tiveram a maior acurácia diagnóstica, de 66,1%, superior a 32% da hipótese dermatoscópica e 59,7% da hipótese clínica.

Dois critérios dermatoscópicos independentes foram associados ao diagnóstico de MC \leq 6mm: a presença de estrias e a áreas sem estrutura, enquanto foi evidenciado que a presença de rede pigmentar atípica simétrica foi inversamente associada ao risco de melanoma.

11. RECOMENDAÇÕES

Ainda que existam melanomas $\leq 6\text{mm}$, sugerimos cautela na extração das lesões pequenas, pois a maioria será benigna. O seguimento a curto prazo recomendado para lesões melanocíticas planas duvidosas sem critérios específicos de malignidade, parece mais justificado ainda nas lesões $\leq 6\text{mm}$, após esse estudo. Sugerimos uma revisão em 3 meses inicialmente, para avaliação de real modificação ou crescimento, que pode ser seguida por mais 6 meses até a retirada da lesão, caso alguma dúvida diagnóstica persista. Há que se considerar outros aspectos para a decisão entre excisão e monitoramento: os fatores de risco individuais do paciente, a experiência e suspeita do médico, questões relativas à cirurgia como cicatriz, estresse cirúrgico, ansiedade do paciente, e quando excisada, de preferência, a lesão deverá ser encaminhada a um dermatopatologista com experiência em lesões melanocíticas, fornecendo-lhe o histórico e as imagens documentadas para melhor correlação clínico-dermatoscópica-histopatológica.

Sugerimos que o ABCDE deva ser revisto, mas que o “D” não seja eliminado. Que o “D”, além de diâmetro, englobe o “D” de dermatoscopia, uma vez que critérios dermatoscópicos independentes para o diagnóstico de melanoma foram identificados em lesões $\leq 6\text{mm}$ e em homenagem a essa técnica fascinante no diagnóstico precoce do melanoma cutâneo.

Sugerimos que mais estudos como este sejam feitos para validação interna e externa desses achados, assim como a definição do melhor algoritmo que possa incluir os achados dermatoscópicos associados aos melanomas $\leq 6\text{mm}$.

12. REFERÊNCIAS

ABBASI, N.R. *et al.* **Early diagnosis of cutaneous MC: revisiting the ABCD criteria.** JAMA. 2004 Dec 8; 292(22):2771-6.

ABBASI, N.R. *et al.* **Utility of lesion diameter in the clinical diagnosis of cutaneous MC.** Arch Dermatol. 2008 Apr;144(4):469-74.

AJCC **Cancer Staging Manual, Eighth Edition 2017** – Disponível em: <https://cancerstaging.org/About/news/Pages/AJCC-Cancer-Staging-Manual,-Eighth-Edition-Kindle-Version-Available-Now.aspx> Acesso em 20 de setembro de 2018.

ACS USA - **AMERICAN CANCER SOCIETY. USA.** 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html> Acesso em 04 de novembro de 2018.

ANNESSI, G. *et al.* **Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin MCs.** J Am Acad Dermatol. 2007 May;56(5):759-67.

ARGENZIANO, G. *et al.* **Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet.** J Am Acad Dermatol. 2003 May; 48(5):679-93.

ARGENZIANO, G. *et al.* **Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer.** J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1877-82.

ARGENZIANO, G. *et al.* **Dermoscopy--the ultimate tool for MC diagnosis.** Semin Cutan Med Surg. 2009 Sep;28(3):142-8.

ARGENZIANO, G. *et al.*. **Dermoscopy of patients with multiple nevi: Improved management recommendations using a comparative diagnostic approach.** Arch Dermatol. 2011 Jan;147(1):46-9.

ARGENZIANO, G. *et al.*. **Accuracy in MC detection: a 10-year multicenter survey.** J Am Acad Dermatol. 2012 Jul;67(1):54-9.

ARGENZIANO, G. *et al.*. **Early diagnosis of MC: what is the impact of dermoscopy?** Dermatol Ther. 2012 Sep-Oct; 25(5): 403-9.

ASTUR, M.M.M.; HIRATA, S.H. **Melanoma Acral Lentiginoso.** In Wainstain A.J.A.. Belfort F. A. Melanoma: Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento. 2. ed. São Paulo. Atheneu Editora. 2014. 16: 125-133.

AUSTRALIA CANCER COUNCIL. **Preventing Skin Cancer.** Disponível em: <http://www.cancer.org.au/preventing-cancer/sun-protection/preventing-skin-cancer/> Acesso em: 20 de agosto de 2017.

BAKOS, L.; BAKOS, R.M.; PERES, L.P. **Melanoma Nodular.** In Wainstain, A.J.A.. Belfort, F. A. Melanoma: Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento. 2. ed. São Paulo. Atheneu Editora. 2014. 15: 119-123.

BAFOUNTA, M-L *et al.*. **Is Dermoscopy (Epiluminescence Microscopy) useful for the diagnosis of MC? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests.** Arch Dermatol. 2001;137(10):1343-1350.

BAN, M. *et al.*. **A case of superficial spreading MC *in situ* 2.5 mm in diameter.** J Dermatol. 1993 Jul; 20(7): 432-5.

BENELLII, C.; ROSCETTI, E.; DAL POZZO, V. **The dermoscopic (7FFM) versus the clinical (ABCDE) diagnosis of small diameter MC.** Eur J Dermatol. 2000 Jun; 10 (4):282-7.

BERGMAN, R. *et al.* **Malignant MCs with histologic diameters less than 6 mm.** J Am Acad Dermatol. 1992 Mar. 26 (3 Pt 2):462-6.

BINDER, M. *et al.* **Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists.** J Am Acad Dermatol. 1997 Feb;36(2 Pt 1):197-202.

BLUM, A.; RASSNER, G.; GARBE, C. **Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions.** J Am Acad Dermatol. 2003.48:672-8.

BOLOGNIA, J.L. **Too many moles.** Arch Dermatol Apr 2006;142:508.

BONO, A. *et al.* **Small MCs: a clinical study on 270 consecutive cases of cutaneous MC.** MC Res. 1999a; 9:583–586.

BONO, A. *et al.* **The ABCD system of MC detection: a spectrophotometric analysis of the asymmetry, border, color and dimension.** Cancer. 1999b;85:72–77.

BONO, A. *et al.* **Micro-MC detection. A clinical study on 22 cases of MC with a diameter equal to or less than 3 mm.** Tumori 2004; 90 : 128–131.

BONO, A. *et al.* **Micro-MC detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm.** Br J Dermatol. 2006 Sep;155(3):570-3.

BONO, A. *et al.* **Metamorphosis of MC. Trends in size and thickness of cutaneous MC over one decade at the Istituto Nazionale Tumori. Milan.** Tumori. 2008 Jan-Feb; 94(1):11-3.

BONO, A. *et al.* **Small nodular MC: the beginning of a life-threatening lesion. A clinical study on 11 cases.** Tumori. 2011; 97: 35-38.

BRAUN-FALCO, M. et al.. **Histopathological characteristics of small diameter melanocytic naevi.** J Clin Pathol 2003; 56:459-464.

CAMPOS-DO-CARMO, G.; RAMOS-E-SILVA, M. **Dermoscopy: Basic concepts.** Int J Dermatol. 2008 Jul;47(7):712-9.

CARLI, P.; DE GIORGI, V.; GIANNOTTI, B. **Dermoscopy and early diagnosis of Melanoma Cutaneous: the light and the dark.** Arch Dermatol. 2001 Dec;137(12):1641-4.

CARLI, P. et al.. **Effect of lesion size on the diagnostic performance of dermoscopy in Melanoma Cutaneous detection.** Dermatology. 2003;206(4):292-6.

CARLI, P. et al.. **Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001.** Br J Dermatol. 2004 Apr;150(4):687-92.

CARLI, P. et al.. **Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in MC screening: a randomized study.** J Am Acad Dermatol. 2004 May;50(5):683-9.

CARRERA, C. et al.. **Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi From MC: A Web-Based International Dermoscopy Society Study.** JAMA Dermatol. 2016 Jul 1;152(7):798-806.

DAL POZZO, V.; BENELLI, C.; ROSCETTI, E. **The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma.** Eur J Dermatol 1999; 9:303-8.

DE GIORGI, V. et al.. **Features of small melanocytic lesions: does small mean benign? A clinical-dermoscopic study.** MC Res. 2012 Jun;22(3): 252-6.

DE MELO, A.C. *et al.*. **Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years.** *Melanoma Res.* 2018 28(6): 629-636.

DRUGGE, E.D., *et al.*. **Micromelanomas identified with time-lapse total body photography and dermoscopy.** *J Am Acad Dermatol* Jan 2018. *Research letters*: 78(1);182-183.

ENGLISH, D.R., DEL MAR, C., BURTON, R.C. **Factors influencing the number needed to excise: excision rates of pigmented lesions by general practitioners.** *Med J Aust* 2004; 180:16-19.

FELLER, L, *et al.*. **Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face.** *Head & Face Medicine* (2016) 12:11 DOI 10.1186/s13005-016-0106-0

FERNANDEZ, E.M.. Helm K.F.. **The diameter of MCs.** *Dermatol Surg.* 2004;30:1219–1222.

FERRARA, G. *et al.*. **Dermoscopic and histopathologic diagnosis of equivocal melanocytic skin lesions: an interdisciplinary study on 107 cases.** *Cancer* 2002; 95:1094-1100.

FERRARA, G. *et al.*. **Small-diameter MC: toward a conceptual and practical reappraisal.** *J Cutan Pathol.* 2012 Jul;39(7):721-3.

FRIEDMAN, R.J., RIGEL D.S, KOPF AW. **Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin.** *CA Cancer J Clin.* 1985 May-Jun;35(3):130-51.

GOLDSMITH, S.M.; SOLOMON, A.R. **A series of MCs smaller than 4 mm and implications for the ABCDE rule.** *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Aug;21(7):929-34.

GONZALEZ, A. *et al.*. **Small-diameter invasive MCs: clinical and pathologic characteristics.** J Cutan Pathol. 1996 Apr;23(2):126-32.

GLOBOCAN. **GLOBAL CANCER OBSERVATORY.** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018. Project. Melanoma of skin. Incidence and Mortality. 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/>. Acesso em 5 de novembro de 2018.

GRICHNIK, J.M. **Difficult early melanomas.** Dermatol Clin. 2001; 19: 319-325.

GROB, J.J.. BONERANDI J.J.. **The ‘ugly duckling’ sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for MC screening.** Arch Dermatol. 1998;134:103–104.

HANSEN, C. *et al.*. **How good are skin cancer clinics at MC detection? Number needed to treat variability across a national clinic group in Australia.** J Am Acad Dermatol. 2009 Oct;61(4):599-604.

HARRINGTON, E. *et al.*. **Diagnosing malignant MC in ambulatory care: a systematic review of clinical prediction rules.** BMJ Open. 2017 Mar 6;7(3):e014096.

HELSING, P.; Loeb M. **Small-diameter MC: a follow-up of the Norwegian MC project.** Br J Dermatol 2004;151:1081–1083.

HENNING, JS, *et al.*. **The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy.** J Am Acad Dermatol. 2007;56(1):45–52.

HUBNER, J. *et al.*. **Association between risk factors and detection of cutaneous MC in the setting of a population-based skin cancer screening.** Eur J Cancer Prev. 2017 Jul 7. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000392. [Epub ahead of print]

IARC. **International Agency for Research on Cancer**. Disponível em: <http://www.iarc.fr/> Acesso em 04 de novembro de 2018.

IDS. **International Dermoscopy Society**. Disponível em: <https://dermoscopy-ids.org/> Acesso em 03 de junho de 2018.

INCA 2016. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2016. p. 247. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/wcm/incidencia/2017/pdf/faixa-etaria/adolescentes-adultos-jovens-15-29-anos-perfil.pdf>>. Acesso em: 20/06/18.

INCA 2018. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>>. Acesso em: 28 fevereiro 2018.

INSKIP, M. *et al.*. **When algorithms falter: a case report of a very small MC excised due to the dermatoscopic "ugly duckling" sign**. *Dermatol Pract Concept*. 2013 Apr 30;3(2):59-62.

KAMINO, H., KIRYU, H, RATECH, H. **Small malignant melanomas: clinicopathologic correlation and DNA ploidy analysis**. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:1032-1038.

KAMINO, H., KIRYU, H, RATECH, H. **Small malignant melanomas: clinicopathologic correlation and DNA ploidy analysis. Letter to Schmoekel**. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:126-32.

KITTLER, H. *et al.*. **Dermoscopy. An algorithmic method based on pattern analysis. Austria**. Facultas Verlags-und Buchhandels AG. 2011. 334 p.

KITTLER, H. *et al.*. **Diagnostic accuracy of dermoscopy.** Lancet Oncol. 2002 Mar;3(3):159-65.

KITTLER, H. *et al.*. **Identification of clinically featureless incipient MC using sequential dermoscopy imaging.** Arch Dermatol. 2006 Sep;142(9):1113-9.

KITTLER, H. *et al.*. **Standardization of terminology in dermoscopy / dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy.** J Am Acad Dermatol. 2016 Jun; 74(6): 1093–1106. Published online 2016 Feb 17. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.038

LALLAS, A.; *et al.*. **Accuracy of dermoscopy criteria for the diagnosis of melanoma *in situ*.** JAMA Dermatol. 2018 Apr 1;154(4):414-419.

MELANOMA INSTITUTE AUSTRALIA. **Melanoma facts and statistics.** Disponível em: <https://www.melanoma.org.au/understanding-melanoma/melanoma-facts-and-statistics/> Acesso em: 04 de novembro de 2018.

MENZIES, S.W. *et al.*. **Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial.** Br J Dermatol. 2009 Dec;161(6):1270-7.

MICHALANY, N.S. **Exame anatomopatológico da lesão primária.** In: MC: prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento. São Paulo. Ed Atheneu. 2014: (21): 161-181.

NCCN **Guidelines for Patients. Melanoma, 2018.** Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma/files/assets/common/downloads/files/melanoma.pdf> Acesso em 04 de novembro de 2018.

NCCN. **Guidelines for Physicians: Cutaneous Melanoma. 2018/2019** Version 1.2019 - November 1, 2018. Disponível em:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
Acesso em 5 de novembro de 2018.

SEER. NIH. USA. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
Acesso em 04 de novembro de 2018.

OLIVEIRA, FILHO R.S. *et al.*. **Suspected MC only when the lesion is greater than 6mm may harm patients**. Einstein (Sao Paulo). 2015 Oct-Dec;13(4):506-9.

OLSEN, C.M. *et al.*. **Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use**. Aust N Z J Public Health. 2015 Oct;39(5):471-6.

PASCHOAL, F.M.; NASCIMENTO, M.M.; DI GIACOMO, T.H.B. **Melanoma Lentigo Maligno**. In Wainstain A.J.A. Belfort F. A. Melanoma: Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento. 2. ed. São Paulo. Atheneu Editora. 2014. 14: 113-117.

PAUL, S.P.. **A Review of MCs ≤ 2 mm and a Case Report**. Case Rep Oncol Med. 2014;2014:206260.

PEHAMBERGER, H. *et al.*. **In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma**. J Invest Dermatol. 1993 Mar;100(3):356S-362S.

PEREIRA, F.B.C.; BONETI, K.K.; SALARO, C. **Melanoma disseminativo superficial**. In Wainstain A.J.A. Belfort F. A. Melanoma: Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento. 2. ed. São Paulo. Atheneu Editora. 2014. 14: 113-117.

PIZZICHETTA, M.A. *et al.*. **Dermoscopic criteria for MC *in situ* are similar to those for early invasive MC**. Cancer 2001 Mar;91(5):992-7.

PUIG, S.; MALVEHY J.. **Monitoring Patients with Multiple Nevi.** Dermatol Clin. 2013 Oct;31(4):565–77.

PUPELLI, G. *et al.*. **Small-diameter melanocytic lesions: morphological analysis by means of in vivo confocal microscopy.** Br J Dermatol. 2013 May;168(5):1027-33.

QUINTELLA, D.C. *et al.*. **Diagnóstico histopatológico de lesões melanocíticas pequenas suspeitas de Melanoma Cutâneo.** An Bras Dermatol. 2017;92(3):379-83.

RICCARDI, F.; GIORDANI, D.N.S. **Biópsia.** In: MC: Prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento. São Paulo. Ed Atheneu 2. ed. 2014: (20)155-160.

RICHARD, M.A. *et al.*. **Delays in diagnosis and MC prognosis (I): the role of patients.** Int J Cancer. 2000 May 20;89(3):271-9.

RIGEL, D.S.; RUSSAK, J.; FRIEDMAN, R. **The evolution of MC diagnosis: 25 years beyond the ABCDs.** CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct; 60(5):301-16.

ROGERS, T. *et al.*. **A Clinical Aid for Detecting Skin Cancer: The Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm (TADA).** Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM 29.6 (2016): 694–701. PMC. Web. 9 June 2018.

ROSENDAHL, C. **Dermatoscopy: Chaos and Clues.** Practical dermatol. 2014 July; 23-28.

SALERNI, G.; ALONSO, C.; FERNÁNDEZ-BUSSY, R.. **A series of small-diameter MCs on the legs: dermoscopic clue for early recognition.** Dermatol Pract Concept. 2015 Oct; 5(4):31-6.

SCHMOECKEL C. **Letter to Kamino et al.. Small malignant melanomas:**

clinicopathologic correlation and DNA ploidy analysis. J Am Acad Dermatol 1991; 24:1037.

SEIDENARI, S. *et al.* **Dermoscopy of small MCs: just miniaturized dermoscopy?** Br J Dermatol. 2014 Nov;171(5):1006-13.

SHAW, H.M.; MCCARTHY, W.H. **Small-diameter malignant MC: a common diagnosis in New South Wales. Australia.** J Am Acad Dermatol 1992;27:679–682.

SORTINO-RACHOU, A.M. Curado, M.P., Cancela Mde C. **Cutaneous MC in Latin America: a population-based descriptive study.** Cad Saude Publica. 2011 Mar;27(3):565-72.

SOYER, H.P. *et al.* **Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of MC.** Dermatology. 2004;208(1):27-31.

STEINER, A.; PEHAMBERGER H.; WOLFF K. **In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant MC.** J Am Acad Dermatol 1987;17:584-91.

STOLZ, W, *et al.* **Atlas Colorido de Dermatoscopia.** 2.ed. Ampliada e revisada. 2002. Ed. DiLivros. Rio de Janeiro. 224p.

SKVARA, H. *et al.* **Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma.** Arch Dermatol 2005; 141: 155-160.

SUGITA, JS. **Análise da mutação V600E do gene BRAF em MCs cutaneous primários.** 2012. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Humanas) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2012.

THIEDEN, E. *et al.* **Proportion of lifetime UV dose received by children, teenagers and adults based on time-stamped personal dosimetry.** J Invest Dermatol. 2004 Dec;123(6):1147-50.

THOMAS, L.; PUIG, S. **Dermoscopy, Digital Dermoscopy and Other Diagnostic Tools in the Early Detection of MC and Follow-up of High-risk Skin Cancer Patients.** Acta Derm Venereol. 2017 Jul 5. doi: 10.2340/00015555-2719.

SEER. USA. Cancer Stat Facts: **MC of the Skin.** Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> Acesso em: 5 de novembro de 2018.

nccnUSPSTF **Skin Cancer Prevention: Behavioral Counseling.** Disponível em: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/skin-cancer-counseling2>. Acesso em: 05 de novembro de 2018.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network). **Clinical Practice Guidelines in Oncology – MC.** 2017; V.1.2017:1-117.

VESTERGAARD, M.E.; *et al.* **Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary MC: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting.** Br J Dermatol. 2008 Sep; 159(3): 669-76.

WARNER, A.B.; POSTOW, M.A. **Combination Controversies: Checkpoint Inhibition Alone or in Combination for the Treatment of Melanoma?** Oncology J. 2018 May;32(5)228-234.

WEINSTOCK, M.A. **ABCD. ABCDE. ABCCDEEEEFNU.** Arch Dermatol 2006;142:528.

WOLTSCHKE, N. *et al.* **Abundance of the benign melanocytic universe: Dermoscopic-histopathological correlation in nevi.** J Dermatol. 2017

May;44(5):499-506.

ZALAUDEK, I. *et al.*. **Time required for a complete skin examination with and without dermoscopy: a prospective, randomized multicenter study.** Arch Dermatol. 2008 Apr;144(4):509-13.

ZALAUDEK, I.; DOCIMO G.; ARGENZIANO G. **Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi.** Arch Dermatol. 2009 Jul;145(7):816-26.

ZALAUDEK, I. *et al.*. **The dermatologist's stethoscope—traditional and new applications of dermoscopy.** Dermatol Pract Concept. 2013 Apr; 3(2): 67–71.

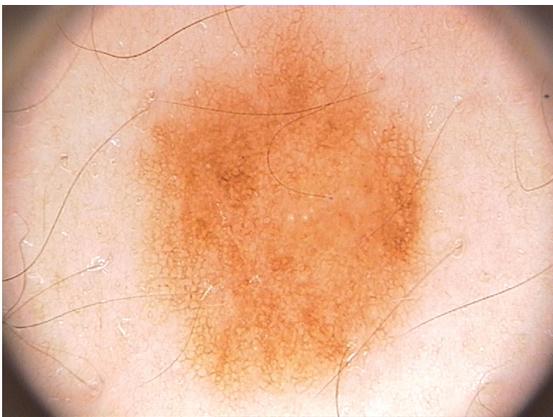
ZALAUDEK, I. *et al.*. **Problematic lesions in the elderly.** Dermatol Clin. 2013 Oct; 31(4):549-64.

13. APÊNDICES

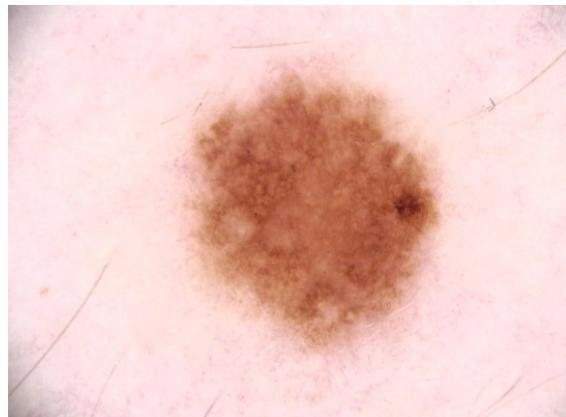
Apêndice A: Estruturas dermatoscópicas

Rede pigmentar: - São linhas reticuladas marrons, que revelam a melanina na junção dermo-epidérmica das lesões melanocíticas. Também chamadas “em favo de mel”, que representam a sobreposição da imagem das colunas de melanina nos queratinócitos dos cones epidérmicos. Podem ser regulares, atípicas (trama espessada, alargada e mais escura composta por linhas não uniformes que podem terminar abruptamente na periferia).

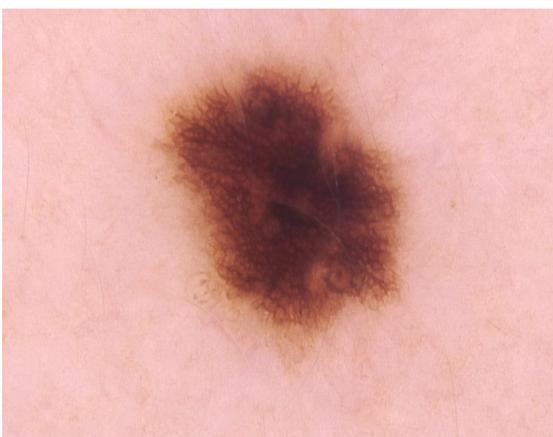
Rede pigmentar regular simétrica



Rede pigmentar regular assimétrica



Rede pigmentar atípica simétrica



Rede pigmentar atípica assimétrica



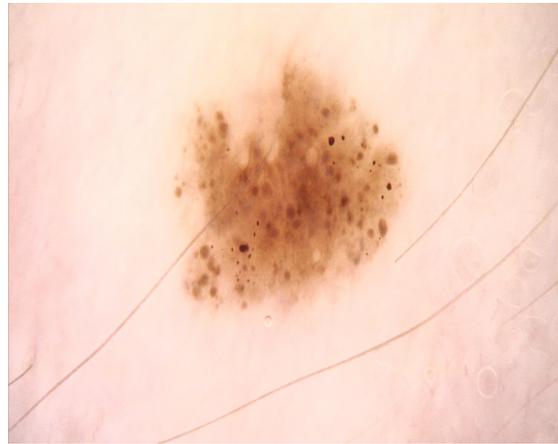
Glóbulos (“Clods”) e pontos - Este é outro critério para uma lesão melanocítica e representa a presença de melanina agrupada no interior de ninhos de células nevicas. Estruturas arredondadas que terão cores de acordo com a localização e o cromóforo. Cores marrom, cinza ou azul são devido a melanina. Nas lesões benignas, elas estão localizadas no centro da lesão.

Quando encontrados na periferia de maneira simétrica, representam uma lesão ativa ou em crescimento. Quando periféricos e assimétricos, podem indicar uma estrutura atípica ou mesmo um melanoma.

Glóbulos simétricos



Glóbulos assimétricos



Estrias – são linhas ramificadas periféricas. Este é um terceiro critério para uma lesão melanocítica, representando o crescimento radial de células contendo melanina. O termo pseudópode representa a extremidade mais arredondada das estrias. Esta é uma estrutura do tipo “franja” na periferia da lesão. Sua presença na lesão, especialmente se assimétrica, é sugestiva de melanoma cutâneo. Se presente em toda a periferia da lesão, de maneira simétrica, pode representar o padrão encontrado no nevo pigmentado de Spitz (o nevo de Reed).

Estrias simétricas



Estrias assimétricas



Área sem estrutura – Áreas amorfas ou homogêneas, são áreas sem um elemento básico ou dominante, sem redes e sombreadas de diferentes tons de marrom, representam cristas epidérmicas pequenas, com cones curtos ou pouco pigmentadas. Zonas hipopigmentadas das aberturas foliculares não fazem parte do padrão.

Área sem estrutura



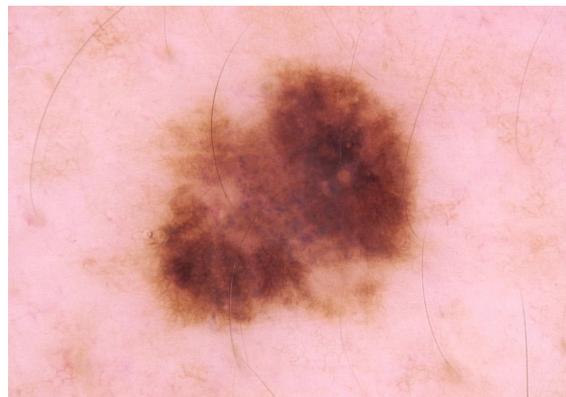
Área sem estrutura



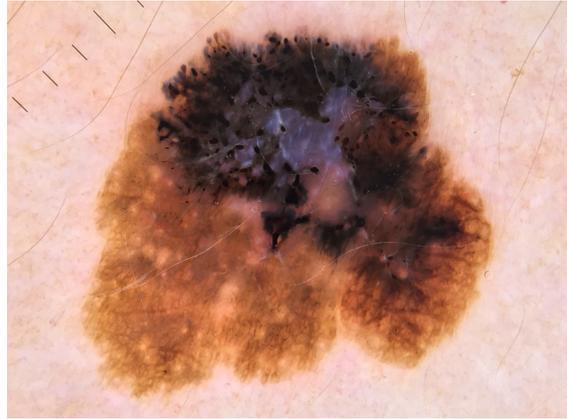
Rede invertida – trata-se de rede com pigmentação negativa, rede “branca” que representa cones epidérmicos alongados e pouco pigmentados, associados à derme papilar ocupada por células muito pigmentadas. Comumente em Nevos de Spitz e mais raramente nos MC.



“Peppering” - Critério metafórico - estruturas puntiformes ou pontos cinza-azulados que quando múltiplas indicam melanófagos na derme e num padrão chamado “pimenta do reino”, nem sempre está associado a regressão, mas foi originalmente descrito dessa forma.



“Véu” azul-esbranquiçado - Critério metafórico referindo-se a pigmentação azul confluyente, opaca e irregular, como um filme esbranquiçado semelhante a “fundo de garrafa”, revela presença de ortoqueratose e agregação compacta de células pigmentadas na derme. Geralmente encontrada em lesões de melanoma invasivo.



“Crisálidas” - São estruturas lineares brancas brilhantes que refletem um fenômeno de luz polarizada, portanto só vistas quando se usa um dermatoscópico com luz polarizada. Vistos em melanomas, nevos de Spitz, CBC e dermatofibromas.



CORES

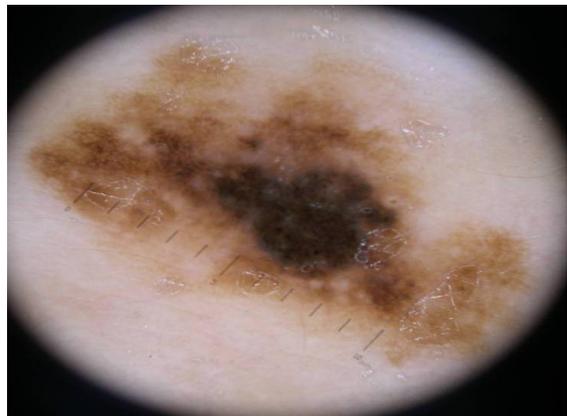
Mais de uma cor pode estar presente na lesão, a identificação das cores é fundamental para uma boa correlação histopatológica.

MARROM

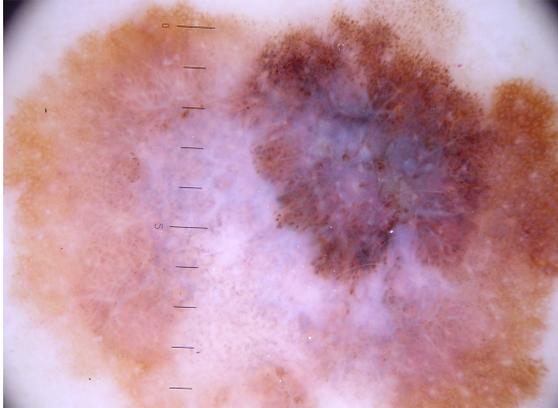


Melanina na epiderme

PRETO



Melanina na camada córnea

<p style="text-align: center;">CINZA-AZULADO</p>  <p style="text-align: center;">Melanina na derme alta ou média</p>	<p style="text-align: center;">AZUL</p>  <p style="text-align: center;">Melanina na derme reticular média ou profunda</p>
<p style="text-align: center;">BRANCO</p>  <p style="text-align: center;">Representa fibrose</p>	<p style="text-align: center;">VERMELHO</p>  <p style="text-align: center;">Hemoglobina</p> <p>Obs: Em lesões melanocíticas o padrão vascular torna-se mais evidente quanto menos pigmentada a lesão.</p>
<p>Cores e estruturas dermatoscópicas, assim como sua distribuição e o padrão em relação às demais lesões do paciente, auxiliarão na hipótese dermatoscópica de lesão benigna ou maligna.</p>	

FONTE: FOTOS: arquivo pessoal da autora. Legendas adaptadas de CAMPOS DO CARMO, RAMOS-E-SILVA, 2008 (revisão contendo critérios metafóricos antigos) / KITTLER, 2011 (critérios novos descritivos).

APÊNDICE B – Algoritmo dermatoscópico ABC – **simplificado**

Critério	Descrição	Pontuação
A ssimetria	Assimetria da forma em um eixo	1
(A) simetria	Assimetria de diferentes estruturas dermatoscópicas dentro da lesão em um eixo	1
B ordas	Rede pigmentar abrupta em pelo menos ¼ da circunferência da lesão	1
C ores	Três ou mais cores	1
Diferentes estruturas	Três ou mais diferentes estruturas dermatoscópicas	1
Evolução	<ul style="list-style-type: none"> • Mudança notada pelo paciente durante os últimos três meses • Informação desconhecida • Sem mudança nos últimos 3 meses 	+1 0 -1

Pontuação total ABC dermatoscópico simplificado	Impressão dermatoscópica
Abaixo de 4 pontos	Lesão melanocítica benigna
≥ 4 pontos	Melanona cutâneo

Fonte: Algoritmo ABC – modificado, traduzido de BLUM A.; RASSNER G.; GARBE C, 2003.

APÊNDICE C – Questionário – dados demográficos, clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos de cada lesão.

DADOS DEMOGRÁFICOS

LOCAL DO ESTUDO: () SERVIÇO PÚBLICO () CLÍNICA PRIVADA

SEXO: FEMININO () MASCULINO () IDADE (ANOS):

FOTOTIPO () DE FITZPATRICK (I A V)

CABELOS: LOIROS () RUIVOS () CASTANHOS () PRETOS ()

OLHOS: AZUIS () VERDES () CASTANHOS () PRETOS ()

HISTÓRIA PESSOAL DE MELANOMA SIM () NÃO ()

MÚLTIPLOS MELANOMAS PRIMÁRIOS SIM () NÃO ()

HISTÓRIA DE METÁSTASES SIM () NÃO ()

HISTÓRIA FAMILIAR DE MELANOMA SIM () NÃO ()

PARENTESCO 1º GRAU () 2º GRAU () QUANTOS MEMBROS DA FAMÍLIA AFETADOS

PRESENÇA DE NEVOS MELANOCÍTICOS COMUNS

NÃO () SIM, ATÉ 50 () SIM, de 50 a 100 () SIM, >100 ()

PRESENÇA DE NEVOS MELANOCÍTICOS DISPLÁSICOS

NÃO () SIM, ATÉ 50 () SIM, de 50 a 100 () SIM, >100 ()

HISTÓRIA DE QUEIMADURA SOLAR:

NÃO () SIM, 1º GRAU SEM BOLHA () SIM ≥ 2º GRAU (COM BOLHA) ()

HISTÓRIA DE CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA (CPNM) SIM () NÃO ()

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LESÃO

LESÃO ELEMENTAR: MÁCULA () PÁPULA ()

COR: UMA COR () MAIS DE UMA COR ()

BORDAS: REGULARES () IRREGULARES ()

SIMETRIA: SIMÉTRICA () ASSIMÉTRICA ()

TAMANHO: () mm

EVOLUÇÃO: DESCONHECIDA () NOVA () ANTIGA () MODIFICANDO ()

LOCALIZAÇÃO: _____

HIPÓTESE CLÍNICA: _____

CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS DA LESÃO

REDE PIGMENTAR: REGULAR () ATÍPICA () ASSIMÉTRICA ()

ESTRIAS: PRESENTE () AUSENTE () ASSIMÉTRICAS ()

GLÓBULOS: PRESENTE () AUSENTE () ASSIMÉTRICOS ()

PONTOS: PRESENTE () AUSENTE () ASSIMÉTRICOS ()

ÁREA SEM ESTRUTURA: PRESENTE () AUSENTE ()

VÉU AZUL-ESBRANQUIÇADO: PRESENTE () AUSENTE ()

PEPPERING: PRESENTE () AUSENTE ()

CRISÁLIDAS PRESENTE () AUSENTE ()

CORES: MARROM () PRETO () CINZA-AZULADO ()

BRANCO () VERMELHO ()

HIPÓTESE DERMATOSCÓPICA: _____

14. ANEXOS

ANEXO I – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROLIFERAÇÕES MELANOCÍTICAS SUSPEITAS: AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DOS PARÂMETROS DERMATOSCÓPICOS NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES PEQUENAS COM CORRELAÇÃO ANATOMO-CLÍNICA.

Nome do Voluntário: _____

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que envolve o estudo da biópsia excisional de proliferações melanocíticas suspeitas e sua comparação com o diagnóstico clínico e dermatoscópico.

Tal estudo se justifica por utilizar lesões precoces e de difícil diagnóstico, com o intuito de avançar no conhecimento desse tipo de lesão cutânea, somando seus achados com o da literatura atual.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

Objetivo

Comparar o diagnóstico da dermatologia clínica (exame clínico e dermatoscópico) com o resultado do exame histopatológico em lesões pequenas.

Procedimentos

Se você concordar em participar deste estudo será realizado estudo do material retirado (biópsia excisional de lesão cutânea suspeita) e utilização de suas informações para comparação com o diagnóstico realizado no ambulatório. É importante informar que todas as lesões de pele suspeitas devem ser removidas.

Riscos

O seu tratamento será exatamente o mesmo caso você participe ou não deste estudo. A retirada da lesão, diagnóstico histopatológico e o tempo para liberação do resultado do exame também não serão alterados.

Nenhum exame ou procedimento adicional será realizado caso você participe do estudo.

Benefícios

O diagnóstico será realizado por médicos especialistas experientes e os resultados do estudo poderão contribuir para entender melhor o comportamento de lesões precoces.

Acompanhamento, Assistência e Responsáveis

O acompanhamento será feito com uma dermatologista experiente, no mesmo ambulatório da primeira consulta onde serão acompanhadas outras possíveis lesões.

Confidencialidade

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro

médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

Tratamento médico em caso de danos

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição onde é realizado seu acompanhamento (Instituto Nacional do Câncer). Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

Custos (Ressarcimento e indenização)

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento a você pela sua participação no estudo.

Bases da participação

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo (Proliferações melanocíticas suspeitas: avaliação da eficiência dos parâmetros dermatoscópicos no diagnóstico das lesões pequenas com correlação anátomo-clínica; versão de nº1 de 01 / 10 / 2010), é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, inclusive o tratamento será o mesmo caso você desista de participar do estudo. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, os dados do material coletado não poderão ser utilizados.

O médico responsável pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem a sua autorização, mas nesse caso, o paciente será comunicado e o médico responsável lhe informará o porquê dessa decisão.

Garantia de esclarecimentos

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para a Dra. Gabriella Campos do Carmo, no telefone (21) 96034905. Se você tiver perguntas em relação aos seus direitos como participante do estudo, pode contar também com um contato imparcial, o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do INCA, localizado na Rua André Cavalcanti, 37 – Centro – Rio de Janeiro; telefone 21 3207-6565 ou 3233-6551; email: cep@inca.gov.br

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Entendo que não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo. Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

(Assinatura do Paciente)

(Nome do Paciente – letra de forma)

____ / ____ / ____
dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

(Dra Gabriella Campos do Carmo)

____ / ____ / ____
dia mês ano

ANEXO II – Parecer de aprovação Comitê de Ética do INCA



Memo 42/11-CEP-INCA



Rio de Janeiro, 23 de fevereiro de 2011.

A(o): Dra. Gabriella do Carmo
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 130/10 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
Título do Estudo: Proliferação melanocíticas suspeitas: avaliação da eficiência dos parâmetros dermatoscópicos no diagnóstico das lesões pequenas com correlação anatomo-clínica

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **aprovou** após re-análise o estudo intitulado: **Proliferação melanocíticas suspeitas: avaliação da eficiência dos parâmetros dermatoscópicos no diagnóstico das lesões pequenas com correlação anatomo-clínica**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2**, em 16 de fevereiro de 2011.

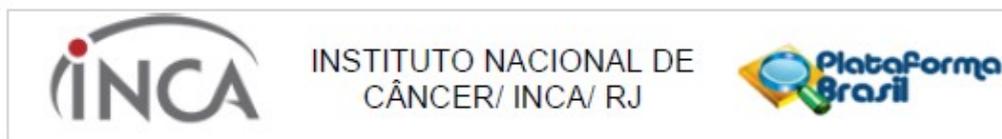
Ressalto que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo, os primeiros estão previstos para as seguintes datas: agosto/2011 e fevereiro/2012.

Atenciosamente,

Dra. Adriana Scheliga
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c – Dr. Dolival Lobão – Chefe do Serviço de Dermatologia/HC I
Dr. Paulo de Biasi – Diretor do HC I

ANEXO III - Parecer de aprovação de emenda ao Comitê de Ética do INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Proliferações melanocíticas suspeitas: avaliação da eficiência dos parâmetros dermatoscópicos no diagnóstico das lesões pequenas com correlação anatomo-clínica.

Pesquisador: Campos-do-Carmo, Gabriella

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45756015.3.0000.5274

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.295.179

Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.123.196, datado de 25 de Junho de 2015.

- A presente Emenda trata da solicitação da Pesquisadora Principal em incluir seus pacientes de clínica privada como participantes da pesquisa, mantendo os mesmos objetivos e metodologia, frente o pequeno número de casos de melanoma menores que 6mm identificados no ambulatório de Dermatoscopia do Instituto Nacional do Câncer.

Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitação da Pesquisadora Principal em incluir seus pacientes de clínica privada como participantes da pesquisa, mantendo os mesmos objetivos e metodologia, frente o pequeno número de casos de melanoma menores que 6mm identificados no ambulatório de Dermatoscopia do Instituto Nacional do Câncer.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda trata da solicitação da Pesquisadora Principal em incluir seus pacientes de clínica privada como participantes da pesquisa, mantendo os mesmos objetivos e metodologia, frente o pequeno número de casos de melanoma menores que 6mm identificados no ambulatório

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4558 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 1.295.179

de Dermatoscopia do Instituto Nacional do Câncer.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitação da Pesquisadora Principal em incluir seus pacientes de clínica privada como participantes da pesquisa, mantendo os mesmos objetivos e metodologia, frente o pequeno número de casos de melanoma menores que 6mm identificados no ambulatório de Dermatoscopia do Instituto Nacional do Câncer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda trata da solicitação da Pesquisadora Principal em incluir seus pacientes de clínica privada como participantes da pesquisa, mantendo os mesmos objetivos e metodologia, frente o pequeno número de casos de melanoma menores que 6mm identificados no ambulatório de Dermatoscopia do Instituto Nacional do Câncer.

Recomendações:

A Pesquisadora Principal deverá apresentar o mesmo TCLE utilizado aos pacientes do INCA àqueles novos participantes da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_606139_E1.pdf	22/10/2015 15:15:50		Aceito
Declaração de Pesquisadores	PENDÊNCIAS DO.docx	22/06/2015 13:53:59		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Pesquisa_Dra._Gabriella[1].pdf	02/06/2015 16:22:42		Aceito
Parecer Anterior	PROT 130 10 cep docs.pdf	26/05/2015 16:20:00		Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 1.295.179

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto CEP-INCa Gabriella Campos do Carmo .doc	26/05/2015 16:16:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Gabriella Campos do Carmo atualizado -1.doc	26/05/2015 16:13:18		Aceito
Outros	documentos INCA.pdf	26/05/2015 16:05:50		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Outubro de 2015

Assinado por:

Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 03 de 03