



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

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA
SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MELANOMA
CUTÂNEO SUBMETIDOS A BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM UM
CENTRO ONCOLÓGICO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO**

Orientador (es): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Prof^a. Dra. Andreia Cristina de Melo

RIO DE JANEIRO

2020



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

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA
SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MELANOMA
CUTÂNEO SUBMETIDOS A BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM UM
CENTRO ONCOLÓGICO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO**

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

Orientador (es): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Prof^a. Dra. Andreia Cristina de Melo

RIO DE JANEIRO

2020

O48a Oliveira, Jadvan Leite de
Análise de sobrevida de pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela em um Centro Oncológico de referência no Rio de Janeiro / Jadvan Leite de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2020.
95 f.: il. color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler
Prof^a. Dr^a. Andreia Cristina de Melo

1. Melanoma /pele. 2. Biópsia de Linfonodo Sentinela. 3. Linfadenectomia. 4. Oncologia Cirúrgica. 5. Sobrevida. 6. Melanoma/recidiva. I. Thuler, Luiz Claudio Santos (Orient.). II. Melo, Andreia Cristina (Orient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.99477

Catálogo na fonte
Kátia Simões CRB7/5952



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

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA
SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MELANOMA
CUTÂNEO SUBMETIDOS A BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM UM
CENTRO ONCOLÓGICO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO**

Orientador (es): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Prof^a. Dra. Andreia Cristina de Melo

Aprovada em: 26 / 06 / 2020

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima Araujo - Presidente

Prof. Dr. Alberto Julius Alves Wainstein

Prof^a. Dra. Flávia Paiva Proença Lobo Lopes

Prof^a. Dra. Gabriela Villaça Chaves - Suplente I

Prof^a. Dra. Renata Brum Martucci - Suplente II

RIO DE JANEIRO

2020

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu pai, José Morais de Oliveira (*in memoriam*). Homem honesto, trabalhador, humilde, caráter exemplar, pai dedicado de 8 filhos, esposo amoroso e exemplo de amor ao próximo. Papai, onde o senhor estiver, saiba que sou seu fã, nossa família jamais esqueceu e esquecerá o senhor. Te amo do fundo do meu coração.

Dedico à minha mãe, Eva Leite Santana de Oliveira. Professora aposentada, mãe carinhosa, amorosa, dedicada e religiosa. Mamãe a senhora é a minha maior fonte de inspiração. Quantas vezes eu pensei em desistir e suas palavras cheias de amor e carinho me fizeram perseverar. Te amo e sempre te amarei.

Dedico aos meus irmãos, Creusa, Josué, Joarez, Juciê, Jucivan, Josevan e Jasvan que são os meus melhores amigos, sempre presentes na minha vida, nos bons e maus momentos. Cada um de vocês contribuiu com um pedacinho dessa conquista tão importante.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus.

A São José, padroeiro do Ceará, de quem meus avós tiveram inspiração para colocar o nome de José no meu pai e a Senhora Santana, minha sempre protetora Santa e Padroeira do Distrito de Umburanas, na cidade de Mauriti no Ceará, da qual sou devoto.

Aos meus orientadores, o Professor Dr. Luiz Claudio Santos Thuler e a Professora Dra. Andreia Cristina de Melo pelos ensinamentos, paciência, apoio, disponibilidade e incentivo diário. Em muitos momentos tive medo de não corresponder às expectativas geradas pelos dois, mas prometo que dei o meu melhor seguindo todas as orientações e ensinamentos dos senhores. Serão para sempre lembrados com muito amor, carinho e gratidão.

Ao Dr. José Francisco Neto Rezende, eterno chefe da Seção de Tecido Ósseo e Conectivo do INCA, por ter sido o pioneiro na realização da Biópsia do Linfonodo Sentinela no INCA em 2000, encarando os desafios e complexidades deste procedimento cirúrgico. Participou ativamente da coleta e revisão dos dados dos quase 600 pacientes. O Senhor é meu exemplo de dedicação e profissionalismo.

Ao Dr. Bruno Luís de Castro Araujo, que além de excelente anestesiológico é um amigo de verdade, daqueles que te ajuda e está sempre disposto a colaborar. Também participou ativamente da coleta e revisão dos dados dos quase 600 pacientes. Bruno meu amigo, eu não me canso de falar, sou seu fã.

Aos meus colegas de trabalho da Seção de Tecido Ósseo e Conectivo do Hospital do Câncer II - TOC - INCA, pela compreensão nos momentos de ausência ao longo deste período do mestrado e pelos incentivos nessa jornada.

A todos os colegas do Programa de Epidemiologia Clínica do INCA, por terem contribuído na minha jornada e muitas vezes tirado minhas dúvidas em relação ao assunto. Afinal de contas, cirurgião gosta mesmo é de operar, mas aprendi com vocês a enxergar a Epidemiologia Clínica de uma maneira diferente e produtiva.

Aos colegas da Divisão de Patologia (DIPAT) e aos funcionários do arquivo médico do Hospital do Câncer I e II, deixo meus sinceros agradecimentos.



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

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA

ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MELANOMA CUTÂNEO SUBMETIDOS A BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM UM CENTRO ONCOLÓGICO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA

Introdução: O melanoma cutâneo (MC) é o câncer de pele que se desenvolve a partir dos melanócitos. Apesar da baixa incidência, no Brasil, para 2020, a estimativa é de 4.03 casos novos a cada 100.000 homens e 3.94 para cada 100.000 mulheres. É o tipo mais agressivo e com maior letalidade. A biópsia de linfonodo sentinela (BLS) é um procedimento de baixa morbidade usado como ferramenta de estadiamento e prognóstico no MC de alto grau. **Objetivos:** Analisar o prognóstico de pacientes com MC submetidos a BLS, determinando o impacto do *status* linfonodal na sobrevida livre de doença (SLD), na sobrevida melanoma específica (SME) e na sobrevida global (SG). **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com 534 pacientes com MC submetidos a BLS entre março de 2000 e janeiro de 2012, em um centro oncológico de referência no Rio de Janeiro. As curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *log rank*. A análise da sobrevida foi realizada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox e os resultados foram expressos em *hazard ratios* (razões de risco) e respectivos intervalos de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Para análise dos dados foi utilizado o programa SPSS versão 24. **Resultados:** O tempo médio de seguimento foi de 71,6 meses ($\pm 39,0$). A espessura de Breslow apresentou uma mediana de 2,5 mm (variação 0,2 mm a 40,0 mm). Em 148 casos (27,7%) a BLS foi positiva para metástase. Desses, 143 foram submetidos a linfadenectomia complementar (LFDC), com 22,4% de linfonodo adicional positivo. A SLD em 10 anos foi de 60,0% ($\pm 2,4$), enquanto a SME e SG foram de 63,3% ($\pm 2,5$) e 62,1% ($\pm 2,5$) respectivamente. Nos casos com BLS positiva houve pior sobrevida na SLD, SME e SG; fenômeno semelhante ocorreu quando na LFDC observou-se linfonodo adicional positivo. Os riscos de recidiva locorregional ou a distância e o risco de óbito, tanto bruto quanto ajustado também foram maiores para quem possuía BLS positiva e linfonodo adicional positivo na LFDC. **Conclusão:** O *status* linfonodal mostrou ser um importante fator independente de prognóstico no MC com pior SLD, SME e SG e foi um fator determinante no aumento do risco de recidiva locorregional ou a distância e óbito.

Palavras-chave: 1. Melanoma Cutâneo. 2. Biópsia de Linfonodo Sentinela. 3. Linfadenectomia Complementar. 4. Oncologia Cirúrgica. 5. Sobrevida. 6. Recidiva.



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

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA

**SURVIVAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF CUTANEOUS
MELANOMA SUBMITTED TO SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN A
REFERENCE ONCOLOGICAL CENTER IN RIO DE JANEIRO**

ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA

Introduction: Cutaneous melanoma (CM) is a skin cancer that develops from melanocytes. Despite the low incidence, in Brazil, for 2020, the estimate is 4.03 new cases per 100.000 men and 3.94 per 100.000 women. It is the most aggressive type and with high lethality. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a low morbidity procedure used a staging and prognosis tool in high-grade CM. **Objectives:** Analyze the prognosis of CM patients undergoing SLNB, determining the impact of lymph node status on disease-free survival (DFS), melanoma specific survival (MSS) and overall survival (OS). **Methods:** Retrospective cohort study was conducted with 534 patients with CM who underwent SLNB between March 2000 and January 2012, at a reference cancer center in Rio de Janeiro. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method and it was compared with the log rank test. Survival analysis was performed using Cox's proportional hazards model and the results were expressed in hazard ratios (HR) and respective 95% confidence intervals. Values of $p < 0.05$ were considered significant. For data analysis, the SPSS version 24 software was used. **Results:** The mean follow-up time was 71.6 months (± 39.0). Breslow's thickness had a median of 2.5 mm (range 0.2 mm to 40.0 mm). In 148 cases (27.7%), SLNB was positive for metastasis. Of these, 143 underwent complete lymph node dissection (CLND), with 22.4% of additional positive lymph nodes. The 10-year DFS was 60.0% (± 2.4), while the MSS and OS were 63.3% (± 2.5) and 62.1% (± 2.5) respectively. In cases with positive SLNB, there was worse DFS, MSS and OS; a similar phenomenon occurred when in the CLND an additional positive lymph node was observed. The risks of locoregional recurrence or distant metastasis and the risk of death, both crude and adjusted, were also worse for those who had positive SLNB and additional positive lymph node in the CLND. **Conclusion:** Lymph node status proved to be an important independent prognostic factor in CM with worsening of DFS, MSS and OS and was a determining factor in increasing the risk of locoregional relapse or distant metastasis and death.

Key Words: 1. Cutaneous melanoma. 2. Sentinel Lymph Node Biopsy. 3. Complete Lymph Node Dissection. 4. Surgical Oncology. 5. Survival. 6. Relapse.

LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE QUADROS.....	
xiv	
LISTA DE FIGURAS.....	
xv	
LISTA DE ABREVIATURAS.....	
xviii	
1. INTRODUÇÃO.....	
1	
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	
3	
2.1 HISTÓRIA DO MELANOMA CUTÂNEO.....	
3	
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO MELANOMA CUTÂNEO.....	
7	
2.3 FATORES DE RISCO DO MELANOMA CUTÂNEO.....	
13	
2.4 SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS DO MELANOMA CUTÂNEO.....	
14	
2.5 DIAGNÓSTICO DO MELANOMA CUTÂNEO.....	
16	
2.6 ESTADIAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO.....	
21	
2.7 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO MELANOMA CUTÂNEO.....	
23	
2.8 TRATAMENTO CLÍNICO DO MELANOMA CUTÂNEO.....	
28	
2.9 SOBREVIDA NO MELANOMA CUTÂNEO.....	
31	
3. JUSTIFICATIVA.....	
33	
4. OBJETIVOS.....	
34	
4.1 OBJETIVO GERAL.....	
34	

4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	
34		
5.	METODOLOGIA.....	
35		
5.1	DELINEAMENTO.....	
35		
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	
35		
5.3	COLETA DOS DADOS.....	
35		
5.4	ANÁLISE DOS DADOS.....	
36		
5.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	
36		
6.	RESULTADOS.....	
37		
6.1	ANÁLISE DESCRITIVA DA COORTE.....	
37		
6.2	ANÁLISE DA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA EM 5 ANOS E 10 ANOS.....	
43		
6.3	ANÁLISE DA SOBREVIDA MELANOMA ESPECÍFICA EM 5 ANOS E 10 ANOS.....	53
6.4	ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL EM 5 ANOS E 10 ANOS.....	
61		
6.5	ANÁLISE DO STATUS LINFONODAL NO RISCO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL OU METÁSTASE A DISTÂNCIA E ÓBITO.....	69
7.	DISCUSSÃO.....	
73		
8.	CONCLUSÃO.....	
80		
9.	REFERÊNCIAS.....	
81		
10.	APÊNDICE.....	
91		

10.1 APÊNDICE I - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	
91	
11. ANEXO.....	
93	
11.1 ANEXO I - PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA - CEP.....	
93	

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1. Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100.000 habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.....12

Tabela 6.1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....40

Tabela 6.2. Características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....41

Tabela 6.3. Características histopatológicas dos linfonodos positivos dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=148).....42

Tabela 6.4. Características do tratamento, do padrão de recidiva e óbito dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....43

Tabela 6.5. Características do estadiamento TNM baseado na 8ª edição da AJCC dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....44

Tabela 6.6. Sobrevida Livre de Doença em 5 anos e 10 anos avaliando as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....46

Tabela 6.7. Sobrevida Livre de Doença em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....47

Tabela 6.8. Sobrevida Livre de Doença em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos linfonodos positivos dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=148).....50

Tabela 6.9. Sobrevida Livre de Doença avaliando as características do estadiamento TNM baseado na 8ª edição da AJCC dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....51

Tabela 6.10. Sobrevida Melanoma Específica em 5 anos e 10 anos avaliando as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....54

Tabela 6.11. Sobrevida Melanoma Específica em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....55

Tabela 6.12. Sobrevida Melanoma Específica em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos linfonodos positivos dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=148).....58

Tabela 6.13. Sobrevida Melanoma Específica avaliando as características do estadiamento TNM baseado na 8ª edição da AJCC dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....59

Tabela 6.14. Sobrevida Global em 5 anos e 10 anos avaliando as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....62

Tabela 6.15. Sobrevida Global em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....63

Tabela 6.16. Sobrevida Global em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos linfonodos positivos dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=148).....66

Tabela 6.17. Sobrevida Global em 5 anos e 10 anos avaliando as características do estadiamento TNM baseado na 8ª edição da AJCC dos pacientes com diagnóstico

de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534).....67

Tabela 6.18. *Status* do Linfonodo Sentinela no risco de recidiva locorregional ou metástase a distância e óbito.....70

Tabela 6.19. *Status* do Linfonodo Sentinela e Linfadenectomia Complementar no risco de recidiva locorregional ou metástase a distância e óbito.....72

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1. Classificação das categorias de T (Tumor Primário) conforme 8ª edição da AJCC.....	22
Quadro 2.2. Classificação das categorias de N (Linfonodo Regional) conforme 8ª edição da AJCC.....	22
Quadro 2.3. Classificação das categorias de M (Metástase a distância) conforme 8ª edição da AJCC.....	23
Quadro 2.4. Classificação do estadiamento clínico-patológico (pTNM) conforme 8ª edição da AJCC.....	23
Quadro 2.5. Princípios das margens cirúrgicas para excisão ampla do melanoma cutâneo primário.....	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1: Representação geográfica das taxas estimadas de incidência padronizadas por idade no mundo em 2018, por melanoma cutâneo, para ambos os sexos e todas as idades. As cores mais escuras representam as regiões de alta incidência enquanto as cores mais claras representam regiões de baixa incidência. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes.....8

Figura 2.2: Representação geográfica das taxas estimadas de mortalidade padronizadas por idade no mundo em 2018, por melanoma cutâneo, para ambos os sexos e todas as idades. As cores mais escuras representam as regiões de alta mortalidade enquanto as cores mais claras representam regiões de baixa mortalidade. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes.....9

Figura 2.3: Representação gráfica da estimativa do número de casos incidentes de 2018 a 2040, por melanoma cutâneo, para ambos os sexos e todas as idades. As cores mais escuras representam a incidência de 2018, enquanto as cores mais claras representam a incidência acumulada para 2040. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes.....10

Figura 2.4: Representação gráfica da estimativa do número de mortes de 2018 a 2040, por melanoma cutâneo, para ambos os sexos e todas as idades. As cores mais escuras representam a mortalidade de 2018, enquanto as cores mais claras representam a mortalidade acumulada para 2040. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes.....11

Figura 2.5: Representação gráfica da (a) taxa de incidência ajustada por 100.000 de melanoma no Brasil (2000-2013). (b) Taxa de mortalidade ajustada por 100.000 de melanoma no Brasil (2000-2014). IR, taxa de incidência; MR, taxa de mortalidade....13

Figura 2.6: Representação em imagem da regra do ABCDE.....17

Figura 2.7: Espessura de Breslow do MC determina a espessura tumoral, dimensão vertical a partir do ponto mais profundo de invasão ao topo da camada granulosa ou à célula mais superficial em caso de ulceração, usando uma ocular micrométrica subdividida em $\leq 1\text{mm}$; $>1,0-2,0\text{mm}$; $>2,0-4,0\text{mm}$; $>4,0\text{mm}$20

Figura 2.8: Níveis de Clark do MC: no nível I, as células do MC estão confinadas à epiderme; no nível II, as células do MC invadem as papilas dérmicas e no III ocupam a derme papilar; no nível IV, as células do MC atingem a derme reticular, e no nível V atingem o tecido celular subcutâneo.....21

Figura 2.9: Injeção por via intradérmica do corante azul patente em quatro pontos para identificação do linfonodo sentinela.....26

Figura 6.1: Fluxograma para seleção da coorte do estudo.....38

Figura 6.2: Curva de Sobrevida Livre de Doença.....45

Figura 6.3: Curva de Sobrevida Livre de Doença conforme a presença de metástase no Linfonodo Sentinela.....48

Figura 6.4: Curva de Sobrevida Livre de Doença conforme a presença de metástase no Linfonodo Sentinela e na Linfadenectomia Complementar.....49

Figura 6.5: Curva de Sobrevida Livre de Doença conforme o estadiamento da AJCC 8ª edição.....52

Figura 6.6:	Curva de Sobrevida Melanoma Específica.....	53
Figura 6.7:	Curva de Sobrevida Melanoma Específica conforme a presença de metástase no Linfonodo Sentinela.....	56
Figura 6.8:	Curva de Sobrevida Melanoma Específica conforme a presença de metástase no Linfonodo Sentinela e na Linfadenectomia Complementar.....	57
Figura 6.9:	Curva de Sobrevida Melanoma Específica conforme o estadiamento da AJCC 8ª edição.....	60
Figura 6.10:	Curva de Sobrevida Global.....	61
Figura 6.11:	Curva de Sobrevida Global conforme a presença de metástase no Linfonodo Sentinela.....	64
Figura 6.12:	Curva de Sobrevida Global conforme a presença de metástase no Linfonodo Sentinela e na Linfadenectomia Complementar.....	65
Figura 6.13:	Curva de Sobrevida Global conforme o estadiamento da AJCC 8ª edição.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCDE - Assimetria, Bordas, Cor, Diâmetro, Evolução

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

BLS - Biópsia do Linfonodo Sentinela

CAAE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CDDP - Cisplatina

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

DeCOG-SLT - *Dermatologic Cooperative Oncology Group Selective Lymphadenectomy Trial*

DIPAT - Divisão de Patologia

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DTIC - Dacarbazina

EORTC - *European Organization of Research and Treatment of Cancer*

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

GBM - Grupo Brasileiro de Melanoma

GLOBOCAN - *Global Cancer Statistics*

HE - Hematoxilina/eosina

IFN - Interferon

IHQ - Imuno-histoquímica

IL2 - Interleucina 2

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IT - Imunoterapia

LDH - Desidrogenase Láctica

LFDC - Linfadenectomia Complementar

LS - Linfonodo Sentinela

MC - Melanoma Cutâneo

MES - Melanoma Extensivo Superficial

MLA - Melanoma Lentiginoso Acral

MLM - Melanoma Lentigo Maligno

MN - Melanoma Nodular

MSLT I - *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I*

MSLT II - *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*
OMS - Organização Mundial de Saúde
PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina
QT - Quimioterapia
RT - Radioterapia
SG - Sobrevida Global
SIM - Sistema de Informação de Mortalidade
SLD - Sobrevida Livre de Doença
SME - Sobrevida Melanoma Específica
SPSS - *Statistical Package for the Social Science*
SUS - Sistema Único de Saúde
MSKCC - *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*
TA - Terapia Alvo
TNM - T: Tumor, N: Linfonodos, M: Metástase
TOC - Tecido Ósseo e Conectivo
UV - Ultravioleta

1. INTRODUÇÃO

O melanoma é a neoplasia que se desenvolve a partir dos melanócitos, que são as células responsáveis pela pigmentação da pele. O local mais comum da apresentação do melanoma é a pele, mas pode acometer também as mucosas e a região uveal. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima-se para o ano de 2020 no Brasil aproximadamente 8.450 casos novos de melanoma, sendo 4.200 casos novos em homens e 4.250 casos novos em mulheres. Apesar da baixa incidência, no Brasil, para 2020, a estimativa é de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens e 3,94 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2020). O melanoma é o tipo de neoplasia cutânea mais agressivo e com maior letalidade (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012). Dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) de 2017, apontam que no Brasil ocorreram 1.835 óbitos por câncer de pele melanoma, sendo 1.031 óbitos em homens, com risco de 1,02/100 mil e 804 óbitos em mulheres, com risco de 0,78/100 mil (INCA, 2020).

Dados a respeito da epidemiologia, incidência e mortalidade do melanoma cutâneo (MC) no Brasil, recentemente publicados na literatura, demonstram a importância dessa neoplasia no cenário nacional. O MC continua sendo uma das neoplasias de maior gravidade, com taxa de mortalidade superior a 75% nos estádios clínicos mais avançados. A sobrevivência global em 5 anos nos pacientes com estágio clínico I é de 97%, enquanto pacientes com estágio clínico IV é de apenas 23%. O que demonstra a importância do diagnóstico inicial e tratamento precoce do MC (BALCH *et al.*, 2009; DE MELO *et al.*, 2018; WAINSTEIN *et al.*, 2020).

Nas últimas décadas, o MC mostrou taxas de incidência crescentes e evoluiu de uma doença muito rara para um câncer com crescente importância médica. O MC é um câncer de pele que ocorre quase exclusivamente em populações brancas, enquanto sua incidência permanece baixa em populações de origem africana ou asiática com pigmentação mais escura da pele (GARBE; LEITER, 2009).

O mapeamento do linfonodo sentinela (LS) é fruto de vários séculos de experimentos e observações. O conceito levou várias décadas para ser desenvolvido. Em 1977 o grupo de Donald Morton fez estudo com a cadeia de drenagem linfática de melanoma primário cutâneo, porém essa técnica só foi validada em 1992 (MORTON *et al.*, 1992). Apenas em maio de 2000, a técnica para

identificação do primeiro linfonodo da cadeia linfática a receber células malignas provenientes da neoplasia maligna primária, o LS, passou a ser utilizada no INCA.

Até a década de 1980 e início de 1990 os pacientes com diagnóstico de melanoma eram submetidos a linfadenectomia profilática. Um procedimento cirúrgico que beneficiava apenas 15% a 20% dos pacientes, aos outros 80% a 85% apenas agregava morbidade e mortalidade. O advento da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) em 1992, possibilitou a realização de cirurgias mais anatômicas, mais econômicas e com lesões em estádios clínicos mais precoces (MORTON *et al.*, 1992).

Algumas características do tumor primário estão associadas com um potencial maior de metástase linfonodal e pior prognóstico. Dentre elas podemos citar a espessura de Breslow, a ulceração e a mitose. O infiltrado linfocitário tumoral também tem sido avaliado (BALCH *et al.*, 2009; DUPRAT *et al.*, 2016; NUNES, 2016).

A carga tumoral do LS medida por meio dos critérios de Rotterdam (<0,1 mm; 0,1 - 1 mm; >1 mm), mostrou ser um importante fator de prognóstico na sobrevida de pacientes com melanoma com a publicação do estudo multicêntrico do grupo de melanoma da *European Organization of Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (VAN AKKOOI *et al.*, 2008).

A linfadenectomia complementar que era o tratamento padrão-ouro após BLS positiva, passou a ser questionada a partir da publicação de dois estudos multicêntricos, o *Dermatologic Cooperative Oncology Group – Selective Lymphadenectomy Trial* (DeCOG – SLT) e o *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT II) (LEITER *et al.*, 2016; FARIES *et al.*, 2017).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HISTÓRIA DO MELANOMA CUTÂNEO

As primeiras descrições registradas de melanoma (uma palavra derivada do grego melas, "negro" e oma "tumor") na história, apareceram nos escritos de Hipócrates de Cos no século V aC, e mais tarde nos escritos do médico grego Rufus de Eufesias (URTEAGA; PACK, 1966). Embora as evidências arqueológicas do câncer sejam geralmente escassas, os tumores podem ser diagnosticados nos esqueletos daqueles atingidos por metástases ósseas (REBECCA; SONDAK; SALLEY, 2012). As primeiras evidências físicas de melanoma provêm das metástases melanóticas difusas encontradas nos esqueletos de múmias pré-colombianas (datadas com radiocarbono com cerca de 2.400 anos) de Chancay e Chingas, no Peru (URTEAGA; PACK, 1966).

Entre 1650 e 1760, a literatura médica europeia, incluindo os trabalhos de Highmore (1651), Bonet (1651) e Henrici e Nothnagel (1757), fez inúmeras referências a "tumores negros fatais com metástases e fluído negro no corpo". O cirurgião escocês John Hunter, que trabalhou na Faculdade de Medicina do Hospital St. George, em Londres, é creditado com a primeira remoção cirúrgica de um melanoma na literatura médica ocidental. Em 1787, ele operou e removeu com sucesso um melanoma recorrente da mandíbula de um homem de 35 anos. Este caso, como recontado por Everard Home em sua publicação, "*Observações Sobre o Câncer*" de 1805, relatou que o tumor era "mole e negro", com Hunter o rotulando como uma "excrecência de fungos cancerígenos" (HOME, 1805). Embora não estivesse claro se Hunter sabia com o que estava lidando, o tumor preservado foi posteriormente diagnosticado como melanoma em 1968 e ainda permanece no Museu Hunterian em Lincolns Inn Fields, em Londres, Reino Unido (REBECCA; SONDAK; SALLEY, 2012).

René Laennec, conhecido principalmente como o inventor do estetoscópio, foi o primeiro a perceber que o melanoma era uma doença distinta e não relacionada aos depósitos de carbono negro normalmente encontrados nos pulmões dos pacientes após a autópsia. Em uma palestra, proferida em Paris em 1804 e posteriormente publicada em 1806, ele cunhou o termo melanose para descrever esses tumores (REBECCA; SONDAK; SALLEY, 2012). Sua publicação sobre melanoma levou a uma briga com seu mentor Baron Dupuytren (o ex-cirurgião de

Napoleão Bonaparte), que alegou que seu próprio trabalho não havia sido suficientemente creditado. Outro estudante de Dupuytren, Jean Cruveilhier, em seu livro *Anatomie Pathologique du Corps Humain* (publicado entre 1829-1842) foi o primeiro a descrever os melanomas da mão, pé e vulva (DENKLER; JOHNSON, 1999).

Um dos primeiros relatórios completos sobre a etiologia e progressão da “melanose” foi dado em 1820 pelo Dr. William Norris, clínico geral de Stourbridge, Reino Unido, sob a descrição de “doença fungóide” (NORRIS, 1820). Em seu estudo, Norris acompanhou um paciente de melanoma de 59 anos ao longo de 3 anos, documentando a progressão da doença e fazendo observações anatômicas detalhadas na autópsia. Ele comentou sobre a propensão do melanoma às metástases generalizadas. Em 1857, Norris expandiu suas observações anteriores e descreveu mais 8 casos de melanoma (NORRIS, 1857). A partir disso, ele desenvolveu alguns princípios gerais para a epidemiologia do melanoma e o manejo clínico. Ele foi um dos primeiros a propor uma relação entre nevos e melanoma e uma possível ligação entre melanoma e exposição a fatores ambientais (como poluição industrial), e observou que a maioria de seus pacientes tinha cabelos de cor clara e pele clara. Ele descreveu ainda que os melanomas podiam ser pigmentados ou amelanóticos e que eles tinham uma tendência a se disseminar amplamente para muitos órgãos viscerais. Norris observou ainda que nem a cirurgia nem os tratamentos médicos eram eficazes quando o melanoma estava amplamente disperso. Para controlar a recorrência, Norris advogou uma grande excisão do tumor e da pele não afetada ao redor, pois se pensava ser mais eficaz na prevenção do crescimento do tumor (REBECCA; SONDAK; SALLEY, 2012).

Em 1826, Thomas Fawdington publicou um caso de melanose, com observações gerais sobre a patologia da doença interessante, no qual descreveu um paciente de 30 anos que desenvolveu um melanoma ocular após um trauma no olho. Ele afirmou na época: "como não temos indicações positivas para nos guiar para a cura da melanose, o tratamento direcionado, no presente caso, é puramente paliativo" (FAWDINGTON, 1826).

Isaac Parish documentou o primeiro caso norte-americano de melanoma em 1837. Sua paciente, uma viúva de 43 anos, foi internada no Hospital Wills, na Filadélfia, PA, com um "tumor fúngico" no dedo do pé (PARRISH, 1837).

Sir Robert Carswell, patologista, foi creditado por cunhar a palavra melanoma em 1838. Em 1840, um cirurgião britânico chamado Samuel Cooper reconheceu que

os estágios avançados dos melanomas eram intratáveis e declarou: "a única chance de benefício depende da remoção precoce da doença", uma afirmação que é amplamente verdadeira até hoje (REBECCA; SONDAK; SALLEY, 2012).

Em 1853, Sir James Paget, cirurgião consultor do St. Bartholomew's Hospital, Londres, apresentou um relatório sobre 25 casos de melanoma nos quais descreveu a transição do melanoma de uma fase de crescimento radial para uma vertical - "em alguns casos, o crescimento é superficial e a mancha escura adquire uma área maior e parece levemente elevada por algum crescimento abaixo dela: em outros casos, a lesão sobe e se torna muito proeminente" (PAGET, 1853).

Em 1858, Oliver Pemberton detalhou 60 casos de melanoma coletados de 1820 a 1857, descrevendo suas características clínicas e locais de metástases. Ele também foi o primeiro a descrever melanoma em um paciente negro da ilha de Madagascar, o qual apresentava uma lesão plantar (PEMBERTON, 1858).

A primeira descrição de melanoma subungueal é creditada ao Sir Jonathan Hutchinson em 1857. Ele também descreveu e ilustrou a "mancha melanótica de Hutchinson" (WAINSTEIN; BELFORT, 2014). Em 1892, Herbert Snow, cirurgião de Londres defendeu o tratamento do melanoma por excisão local e excisão antecipada da glândula (o que agora seria considerado dissecação profilática ou eletiva dos linfonodos). Snow acreditava que a remoção do melanoma primário por si só era um tratamento ineficaz. Ele publicou a necessidade de se empregar a linfadenectomia eletiva no tratamento do melanoma (SNOW, 1892; WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

Os desenvolvimentos no tratamento cirúrgico do melanoma continuaram com o médico escocês William Handley, pesquisador do Middlesex Hospital, em Londres. Handley passou dois anos pesquisando a disseminação metastática do câncer de mama antes de analisar a disseminação linfática de um depósito secundário de melanoma na perna de uma mulher em 1905. Com base em um caso de melanoma metastático, ele sugeriu a remoção de duas polegadas, ou aproximadamente 5 centímetros, de tecido subcutâneo até o nível da fáscia muscular, juntamente com a remoção radical dos linfonodos. Seu trabalho, o artigo "*The Pathology of Melanotic Growths in Relation to Their Operative Treatment*" foi publicado em 1907 e ajudou a orientar o tratamento cirúrgico do melanoma por quase 60 anos (HANDLEY, 1907; WAINSTEIN; BELFORT, 2014). Pringle, em 1908, percebeu o conceito de Handley de disseminação linfática do melanoma e foi o primeiro a adotar o princípio de "excisão e dissecação em continuidade", remoção para abranger o local do melanoma primário, os linfonodos regionais e uma ampla faixa de pele, gordura subcutânea e

fáscia entre a lesão original e os linfonodos envolvidos secundariamente (REBECCA; SONDAK; SALLEY, 2012).

Embora grande parte do trabalho do século XIX tenha sido crítico na definição do melanoma como uma doença, os estudos realizados foram de natureza descritiva e deram poucas informações sobre sua etiologia e a forma de disseminação tumoral (REBECCA; SONDAK; SALLEY, 2012). O melanoma antes das décadas de 1930 e 1940 era considerado muito raro e não despertava interesse da comunidade científica. A partir da década de 1940 passou a ser detectado o aumento na incidência e mortalidade devido ao MC. Dessa forma aumentaram os estudos e o interesse real por essa neoplasia. Na primeira metade do século XX, as cirurgias seguiam a filosofia da radicalidade. Pensava-se que quanto mais radical fosse a cirurgia, maior a possibilidade de cura (WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

Em 1969, Wallace H. Clark Jr. criou uma escala padrão para avaliar o prognóstico do melanoma com base no exame histológico. O sistema, chamado de “Níveis de Invasão de Clark”. Esse sistema refere-se à extensão da invasão descendente em cinco níveis, desde a pele até o tecido celular subcutâneo, cada nível com seu prognóstico específico quando as células tumorais invadem mais profundamente a epiderme, a derme e, finalmente, o tecido celular subcutâneo (CLARK *et al.*, 1969; WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

Em 1970, Alexander Breslow observou que o prognóstico do melanoma cutâneo parecia ser uma função do tamanho do tumor e do nível de invasão com relação a espessura do tumor, que é a medida mais significativa do tamanho (BRESLOW, 1970). A espessura de Breslow foi definida como a profundidade vertical total do melanoma, da camada granular da epiderme até a área de penetração mais profunda na pele (REBECCA; SONDAK; SALLEY, 2012). Esse microestadiamento da lesão primária de melanoma, pela medida de espessura, transformou-se em um marco dividindo em ‘duas eras’ o tratamento do melanoma, antes e após Breslow (WAINSTEIN; BELFORT, 2014). Esses critérios ajudaram na estratificação dos pacientes para a realização ou não da dissecação profilática de linfonodos e mais atualmente a indicação da biópsia de linfonodo sentinela. Os trabalhos pioneiros de Clark e Breslow são relevantes até hoje na prática clínica, sendo a espessura do tumor um fator prognóstico importante para o tratamento melanoma (BALCH *et al.*, 2009).

Com o melhor conhecimento histopatológico do melanoma e do prognóstico ocorreram avanços no tratamento cirúrgico do melanoma localizado. Quando os

cirurgias começaram a avaliar o prognóstico de melanomas finos, ficou claro que as ressecções muito radicais propostas por Handley e Pringle eram excessivas. Isso levou a uma série de estudos prospectivos randomizados que apoiaram consistentemente a segurança de margens mais estreitas e as margens de 5 cm preconizadas com base na observação de Handley foram totalmente abandonadas (BRESLOW; MACHT, 1977).

A dissecação linfonodal profilática perdurou por um longo período até que em 1992 a técnica pioneira de biópsia de linfonodo sentinela para melanoma, desenvolvida e descrita por Donald Morton, forneceu uma maneira minimamente invasiva de identificar o primeiro linfonodo que drenaria a região específica do tumor, restringindo a dissecação linfonodal aos pacientes com metástases comprovadas (MORTON *et al.*, 1992; MORTON *et al.*, 2006).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO MELANOMA CUTÂNEO

A incidência e prevalência do MC vem aumentando no mundo, de forma gradativa, ao longo das últimas quatro décadas. Um aumento contínuo das taxas de incidência do MC foi relatado principalmente em países industrializados com populações brancas, com as maiores taxas de incidência na Austrália, Nova Zelândia e nos Estados Unidos, sendo que essas taxas de incidência nos países europeus, são ainda mais baixas, mas também apresentaram aumentos de três a cinco vezes nas últimas décadas (figura 2.1 e figura 2.2) (GARBE; LEITER, 2009; WAINSTEIN; BELFORT, 2014; GLOBOCAN, 2018).

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, melanoma of skin, both sexes, all ages

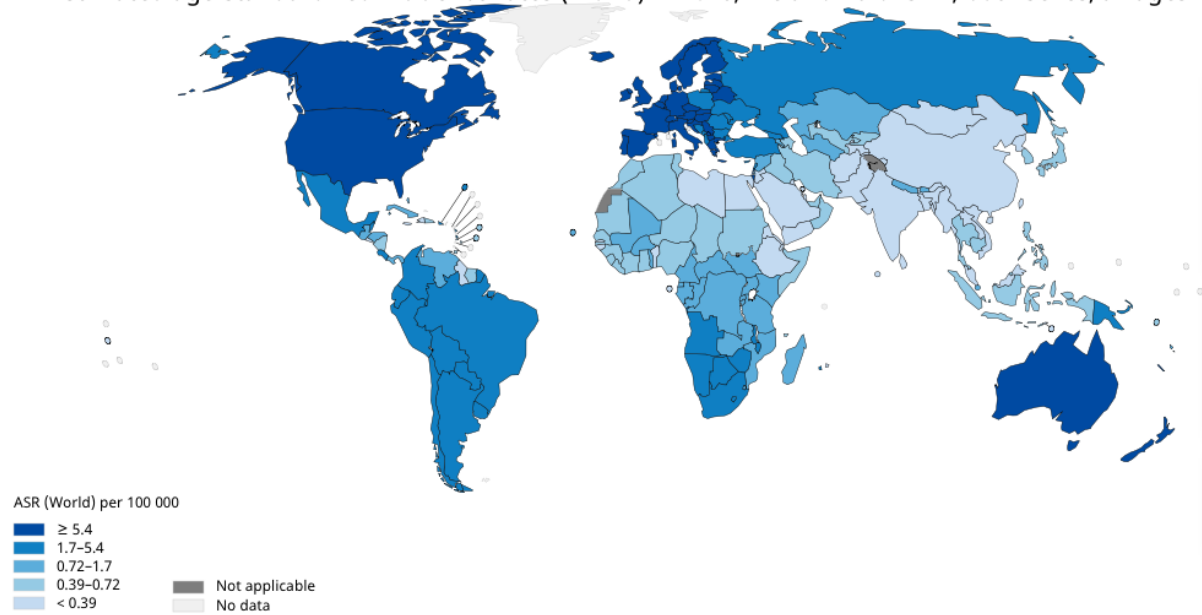


Figura 2.1: Representação geográfica das taxas estimadas de incidência padronizadas por idade no mundo em 2018, por melanoma cutâneo, para ambos os sexos e todas as idades. As cores mais escuras representam as regiões de alta incidência enquanto as cores mais claras representam regiões de baixa incidência. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes.

Fonte: GLOBOCAN, 2018

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, melanoma of skin, both sexes, all ages

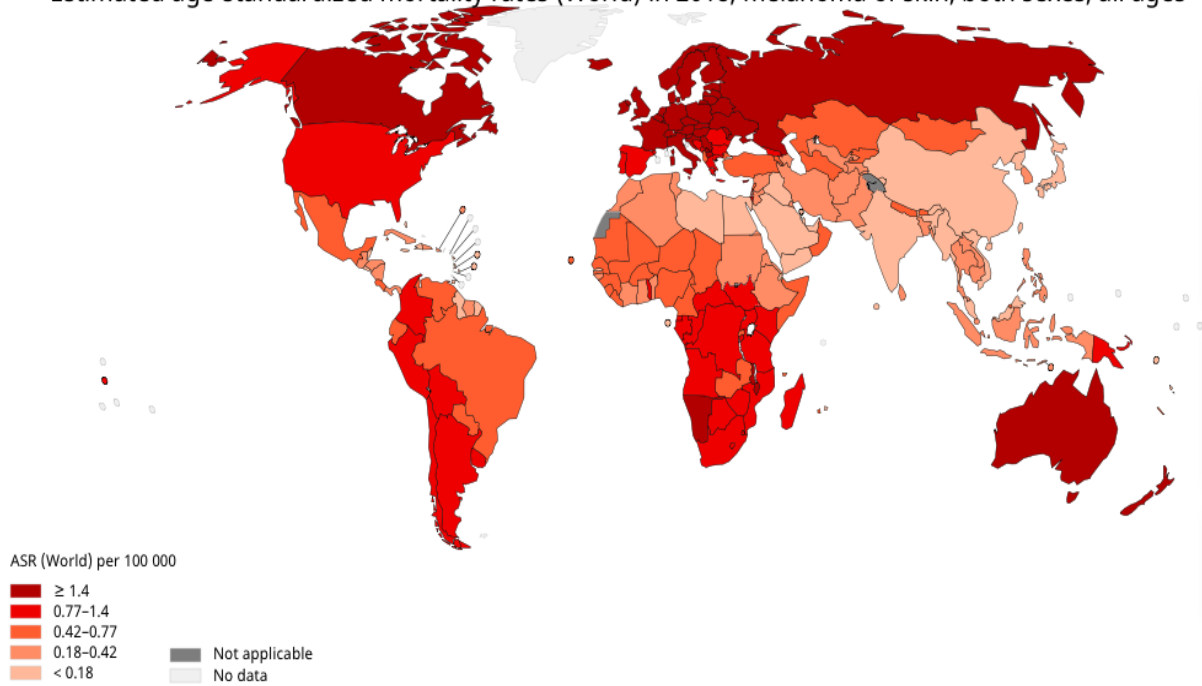


Figura 2.2: Representação geográfica das taxas estimadas de mortalidade padronizadas por idade no mundo em 2018, por melanoma cutâneo, para ambos os sexos e todas as idades. As cores mais escuras representam as regiões de alta mortalidade enquanto as cores mais claras representam regiões de baixa mortalidade. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes.

Fonte: GLOBOCAN, 2018

O aumento anual da incidência de MC varia entre as populações, mas foi estimado entre 3% e 7% ao ano. Essas estimativas sugerem duplicação de taxas a cada 10 a 20 anos. O MC é o câncer que mais cresce em populações brancas (GARBE; LEITER, 2009).

Segundo dados publicados pelo GLOBOCAN no ano de 2018, projeto que estima dados epidemiológicos dos principais tipos de câncer no mundo, o MC foi responsável por 287.723 casos novos, para ambos os sexos e todas as idades. Sendo 150.698 casos novos nos homens e 137.025 casos novos nas mulheres. Estima-se que, se as taxas de crescimento do MC se mantiverem, em 2040 serão observados 466.914 casos novos para ambos os sexos e todas as idades, distribuídos da seguinte forma, 253.405 casos novos nos homens e 213.509 casos novos nas mulheres (figura 2.3). Estas estimativas evidenciam cada vez mais a importância dessa doença no cenário mundial (BRAY *et al.*, 2018; GLOBOCAN, 2018).

Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, melanoma of skin, both sexes, all ages

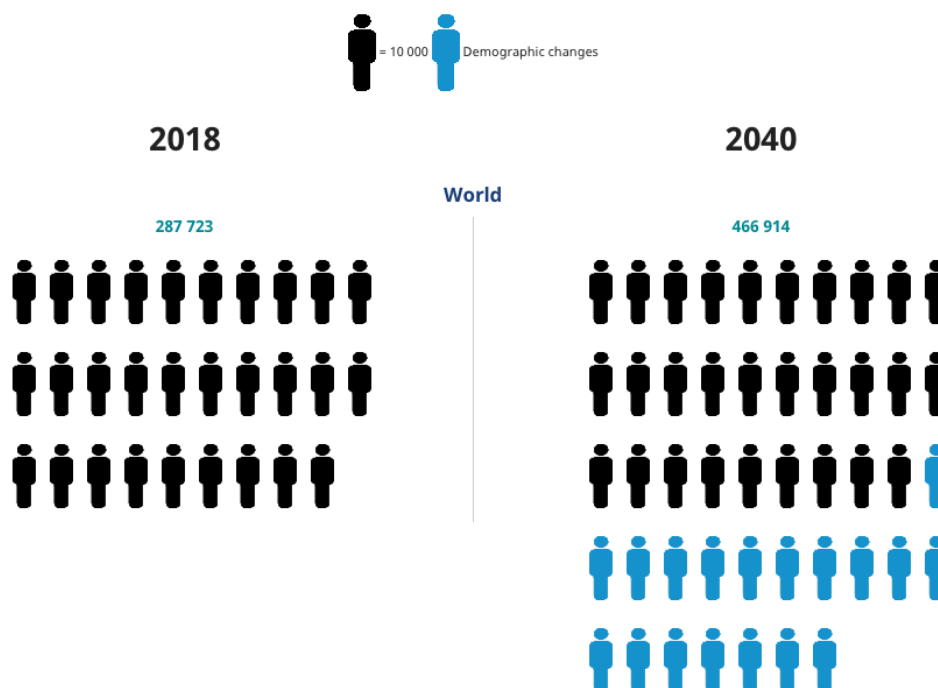


Figura 2.3: Representação gráfica da estimativa do número de casos incidentes de 2018 a 2040, por melanoma cutâneo, para ambos os sexos e todas as idades. As cores mais escuras representam a incidência de 2018, enquanto as cores mais claras representam a incidência acumulada para 2040. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes.

Fonte: GLOBOCAN, 2018

Em relação à mortalidade, dados publicados no GLOBOCAN em 2018 estimaram 60.712 mortes causadas pelo MC no mundo para ambos os sexos e todas as idades. Sendo assim distribuídas, 34.831 mortes em homens e 25.881 mortes em mulheres. Seguindo a previsão para o ano de 2040, estima-se um total de 105.904 mortes relacionadas diretamente ao MC no mundo (figura 2.4) (GLOBOCAN, 2018; FERLAY *et al.*, 2019).

Estimated number of deaths from 2018 to 2040, melanoma of skin, both sexes, all ages

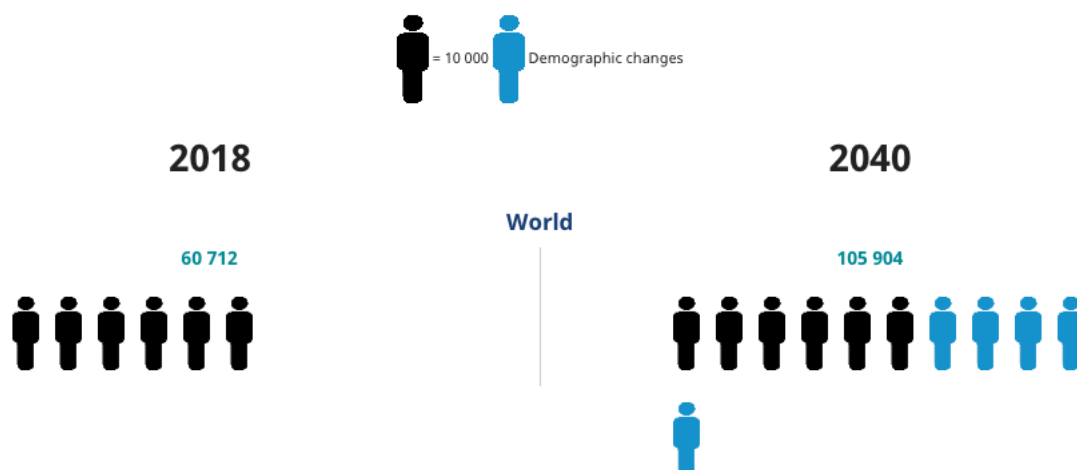


Figura 2.4: Representação gráfica da estimativa do número de mortes de 2018 a 2040, por melanoma cutâneo, para ambos os sexos e todas as idades. As cores mais escuras representam a mortalidade de 2018, enquanto as cores mais claras representam a mortalidade acumulada para 2040. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes.

Fonte: GLOBOCAN, 2018

Em relação ao Brasil, a incidência e mortalidade do MC vêm aumentando gradativamente. Segundo dados publicados pelo INCA, em 2020, a estimativa dessa neoplasia para o território nacional é de 8.450 casos novos por ano, sendo 4.200 casos novos em homens e 4.250 casos novos em mulheres (tabela 2.1). As maiores taxas estimadas em homens e mulheres encontram-se na região sul. O MC apresenta uma letalidade elevada e em 2017 foi responsável 1.835 óbitos, sendo 1.031 óbitos em homens e 804 óbitos em mulheres (INCA, 2020).

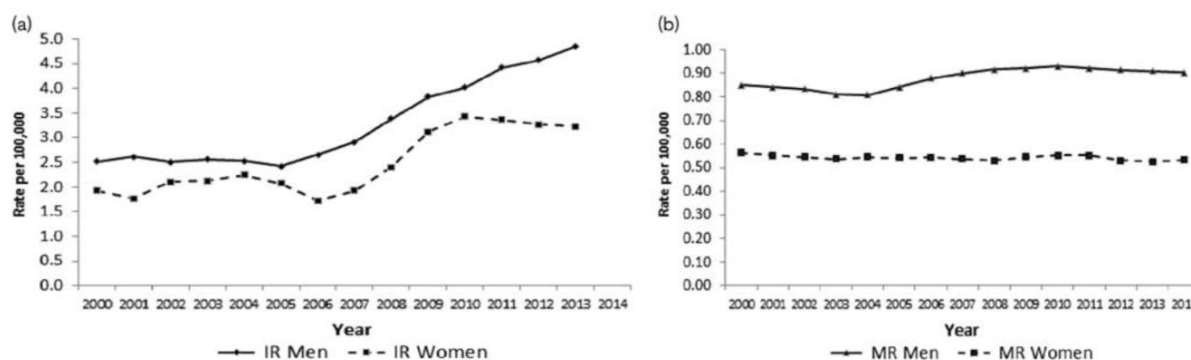
Tabela 2.1. Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas^a de incidência por 100.000 habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos											
	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitais			Estados			Capitais		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	65.840	62,95	50,78	13.640	60,53	57,33	-	-	-	-	-	-
Mama feminina	-	-	-	-	-	-	66.280	61,61	43,74	19.820	78,88	45,90
Colo do útero	-	-	-	-	-	-	16.590	15,43	12,60	4.180	16,55	10,13
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	16,99	16,19	3.180	14,17	16,11	12.440	11,56	9,24	3.760	14,96	11,32
Cólon e reto	20.520	19,63	18,80	5.320	23,59	21,26	20.470	19,03	13,36	6.260	24,90	15,59
Estômago	13.360	12,81	11,37	2.430	10,85	11,23	7.870	7,34	5,95	1.920	7,71	6,61
Cavidade oral	11.180	10,69	9,25	2.040	9,03	9,19	4.010	3,71	2,66	1.040	4,00	3,21
Laringe	6.470	6,20	5,75	1.150	5,00	4,97	1.180	1,06	0,92	360	1,06	0,79
Bexiga	7.590	7,23	4,61	1.800	7,87	7,12	3.050	2,80	2,03	900	3,44	2,61
Esôfago	8.690	8,32	6,48	1.160	5,00	6,27	2.700	2,49	1,76	460	1,60	1,42
Ovário	-	-	-	-	-	-	6.650	6,18	4,84	1.870	7,50	5,19
Linfoma de Hodgkin	1.590	1,52	1,33	450	1,71	1,93	1.050	0,95	0,88	430	1,35	1,04
Linfoma não Hodgkin	6.580	6,31	5,67	1.430	6,41	7,27	5.450	5,07	3,37	1.260	4,96	4,27
Glândula tireoide	1.830	1,72	1,52	1.090	4,52	1,81	11.950	11,15	8,13	4.650	18,47	8,13
Sistema nervoso central	5.870	5,61	5,22	1.150	5,07	6,27	5.220	4,85	4,17	1.440	5,69	4,55
Leucemias	5.920	5,67	5,55	1.210	5,43	5,93	4.890	4,56	3,95	1.180	4,69	4,64
Corpo do útero	-	-	-	-	-	-	6.540	6,07	5,22	1.930	7,61	6,14
Pele melanoma	4.200	4,03	2,01	790	3,36	3,40	4.250	3,94	1,78	870	3,28	2,49
Outras localizações	48.060	45,97	41,48	9.320	41,34	48,09	42.390	39,43	29,40	9.790	38,88	26,48
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	225.460	215,65	215,86	46.160	204,92	238,47	222.980	207,36	145,00	62.120	247,24	159,85
Pele não melanoma	83.770	80,12	-	20.010	88,84	-	93.160	86,65	-	19.090	75,98	-
Todas as neoplasias malignas	309.230	295,78	-	66.170	293,75	-	316.140	294,00	-	81.210	323,22	-
Todas as neoplasias malignas, corrigidas para sub-registro	387.980	371,11	-	-	-	-	297.980	277,11	-	-	-	-

^aPopulação padrão mundial (1960). / *Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2020

Muitos especialistas na área consideram esses dados de incidência e mortalidade do MC no Brasil subestimados. No anseio de melhorar o entendimento da epidemiologia do melanoma no Brasil e avaliar tendências temporais de incidência e mortalidade, em 2018 foi publicado um trabalho que reuniu informações de vários bancos de dados do país por um período de 15 anos. O que ficou demonstrado foi que no Brasil, a partir do ano 2000, as incidências em homens e mulheres apresentaram aumento, com quase duplicação das taxas de incidência que passaram de 2,52 para 4,84 em homens e de 1,93 para 3,22 em mulheres, por 100.000 habitantes. Em relação à mortalidade, os resultados apresentados foram constantes no mesmo intervalo de tempo, com a mortalidade em homens variando de 0,85 a 0,90 por 100.000 habitantes e em mulheres diminuindo de 0,56 a 0,53 por 100.000 habitantes (figura 2.5) (DE MELO *et al.*, 2018).



(a) Adjusted incidence rate per 100 000 of melanoma in Brazil (2000–2013). (b) Adjusted mortality rate per 100 000 of melanoma in Brazil (2000–2014). IR, incidence rate; MR, mortality rate.

Figura 2.5: Representação gráfica da (a) taxa de incidência ajustada por 100.000 de melanoma no Brasil (2000-2013). (b) Taxa de mortalidade ajustada por 100.000 de melanoma no Brasil (2000-2014). IR, taxa de incidência; MR, taxa de mortalidade.

Fonte: DE MELO *et al.*, 2018

O Brasil apresenta taxas de incidência inferiores às da Austrália e Nova Zelândia, onde foram relatadas taxas de incidência de 40 a 60 casos por 100.000 habitantes. Estima-se que o número de casos novos de melanoma aumentará em todo o mundo devido ao envelhecimento da população e às altas taxas específicas de melanoma em idosos. Está acontecendo no Brasil, que possui uma das populações mais jovens do mundo, com média de idade de 29 anos, prevendo-se que a maioria dos casos de melanoma ainda estão por vir (DE MELO *et al.*, 2018).

2.3 FATORES DE RISCO DO MELANOMA CUTÂNEO

O MC surge da interação complexa entre fatores ambientais e fatores genéticos. Essa interação não apenas influencia a incidência de melanoma, mas também as características clínicas e as vias oncogénicas pelas quais o tumor se desenvolve (NIKOLAOU; STRATIGOS, 2014; NUNES, 2016).

O principal fator de risco ambiental é a exposição solar intensa e intermitente. A radiação ultravioleta (UV) aumenta o potencial tumorigênico celular. Seus principais efeitos no desenvolvimento do melanoma são o dano direto ao DNA, causando mutações genéticas, e a formação de espécies reativas de oxigênio, que também atuam como carcinógenos (WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

Oitenta por cento dos melanomas se desenvolvem em regiões que recebem exposição solar intermitente. Exposição intermitente ao sol e história de

queimaduras solares foram identificadas como fatores de risco para melanoma em estudos epidemiológicos (GARBE; LEITER, 2009; JAIMES; MARGHOOB, 2012).

Os fatores de risco genéticos incluem fototipo de pele, história pessoal e familiar de melanoma, número total de nevos melanocíticos atípicos, síndrome do nevo displásico e mutação de genes relacionados ao melanoma familiar (FERREIRA *et al.*, 2018). Dentre os genes o *CDKN2A*, localizado no braço curto do cromossomo 9, é o que corresponde à maioria dos casos de melanoma familiar, entre 25% e 40% dos casos. Outro gene também relacionado ao melanoma familiar é o *CDK4*, que codifica uma proteína responsável pela progressão do ciclo celular. Já algumas alterações alélicas no gene *MC1R* estão associadas ao desenvolvimento da doença. Algumas síndromes genéticas aumentam o risco de câncer de pele, um exemplo é o xeroderma pigmentoso, relacionado à maior predisposição para o desenvolvimento do melanoma (FERREIRA *et al.*, 2014; WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

A limitação à exposição UV é a principal medida preventiva, uma vez que os outros fatores de risco não são evitáveis. Como medidas preventivas a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda estratégias de foto proteção, limitar a exposição solar durante as horas de maior incidência (entre as 10 e 16 horas), procurar sombras, observar o índice UV, utilizar roupas protetoras (chapéus e camisas), utilizar óculos escuros com proteção lateral, utilizar filtros solares (fator de proteção solar maior que 15), e não utilizar bronzamento artificial (RAGER; BRIDGEFORD; OLLILA, 2005; MENDES, 2014; NUNES, 2016).

2.4 SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS DO MELANOMA CUTÂNEO

A classificação do melanoma que é amplamente utilizada tanto por médicos clínicos e pesquisadores, bem como pela OMS, que se baseia nos padrões microscópicos de crescimento e está associada às características clínicas, tais como localização anatômica do tumor primário e idade do paciente. Esta classificação distingue quatro subtipos principais de melanoma (CLARK *et al.*, 1969; VICENTE, 2016).

O melanoma extensivo superficial (MES) é o tipo mais comum de melanoma nos caucasianos, correspondendo a 70% dos casos. Aparece principalmente entre a quarta e quinta décadas de vida, preferencialmente no tronco dos homens e membros inferiores das mulheres (WAINSTEIN; BELFORT, 2014). Pode aparecer em qualquer parte da pele, mas é mais comum nas áreas expostas ao sol. A maioria

desenvolve-se sobre um nevo pré-existente e apresenta uma fase de crescimento radial, com invasão da derme e metástases mais tardias, porém se não for tratado evolui para crescimento vertical e maior poder de invasão local e metástase a distância (DIMATOS *et al.*, 2009).

O melanoma nodular (MN) é o segundo melanoma mais comum, responsável por 15% a 30% de todos os casos. Ocorre mais frequentemente entre a quinta e sexta décadas de vida, no sexo masculino, na proporção de 2:1. É caracterizado pelo surgimento de lesão papulosa ou nodular, elevada, de cor castanha, negra ou azulada. A ulceração e o sangramento são achados frequentes. Normalmente apresenta uma fase de crescimento vertical levando a metástases mais precoces. O melanoma nodular é o que apresenta as maiores taxas de mortalidade por ter comportamento mais agressivo (WAINSTEIN; BELFORT, 2014; VICENTE, 2016).

O melanoma lentiginoso acral (MLA) é um subtipo raro, corresponde a cerca de 5% dos casos. Acral vem da palavra grega “Akron”, que significa extremidade, que engloba os melanomas das palmas, plantas e região subungueal. Não tem predileção por sexo, sendo mais frequente na sétima década de vida. Ocorre preferencialmente nos indivíduos não-brancos, hispânicos, afrodescendentes e asiáticos, numa proporção de 35% a 60%, quando comparados com caucasianos, com 10%. Apesar de tipicamente cursar com uma fase de crescimento radial, de duração média de dois a três anos antes da progressão vertical, é diagnosticado geralmente em fase avançada devido à localização acral ser comumente negligenciada (BRANDÃO, 2011; WAINSTEIN; BELFORT, 2014; NUNES; MENDES; KOIFMAN, 2018).

O melanoma lentigo maligno (MLM) é um tipo de melanoma pouco frequente, apenas 5% dos casos, acomete na maioria das vezes áreas fotoexpostas em indivíduos idosos. Apresenta-se clinicamente como uma mancha acastanhada ou enegrecida, de limites nítidos e irregulares, alcançando vários centímetros de diâmetro. O local mais acometido é a face em 90% dos casos, e as mãos e membros inferiores são a localização dos 10% restantes (DIMATOS *et al.*, 2009).

Existem outros subtipos histopatológicos especiais de melanomas, porém são ainda mais raros, dentre eles podemos citar: melanoma desmoplásico, melanoma hipo/amelanótico, melanoma primário de mucosas, melanoma nevíde, melanoma spitzoide, nevo azul maligno, melanoma tipo animal e melanoma dérmico primário (PARENTE *et al.*, 2012; COTA *et al.*, 2018).

2.5 DIAGNÓSTICO DO MELANOMA CUTÂNEO

O aumento da incidência e mortalidade do MC observado nas últimas décadas, destaca a importância do diagnóstico e tratamento precoces (AZOURY; LANGE, 2014). A acurácia do diagnóstico clínico do MC é geralmente baixa, entre 60 e 70% (WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

Criado em 1985, o acrônimo **ABCD** (**A**ssimetria, **B**ordas irregulares, **C**or heterogênea e **D**iâmetro > 6 mm), atua como um método mnemônico de alerta para o diagnóstico tanto para leigos quanto para médicos (FRIEDMAN; RIGEL; KOPF, 1985). Assim como o diagnóstico do MC prescinde da presença simultânea das quatro características, também pode ser firmado na ausência desses parâmetros. Os principais exemplos dessas situações clínicas, em que a regra do **ABCD** não é válida, são o melanoma nodular, o amelanótico, o nevíde e o inicial, condições em que as lesões não raramente apresentam simetria, bordas regulares, cor homogênea e diâmetro < 6 mm (BRANDÃO, 2011).

Diante dessas limitações diagnósticas da regra do **ABCD**, foi sugerido a expansão para o **ABCDE** (figura 2.6), onde o acréscimo do **E** (**E**volução), enfatiza a importância da evolução das lesões pigmentadas na história natural do melanoma (ABBASI *et al.*, 2004). Com conotação mais ampla a regra do **ABCDE**, englobando vários tipos de modificações, não apenas relativas ao tamanho, mas também à forma, simetria, superfície (erosão, ulceração, elevação), periferia da lesão (halo) e existência de sinais e sintomas (prurido, sangramento, dor, exsudação e escamação) (RIGEL *et al.*, 2005). A adição da letra **E**, determinando o **ABCDE**, enfatiza uma das características mais marcantes da neoplasia maligna, que é o seu comportamento dinâmico (BRANDÃO, 2011). A regra do **ABCDE** tem um bom valor semiológico no diagnóstico diferencial de tumores pigmentados (THOMAS *et al.*, 1998).

A combinação do exame dermatológico de rotina da pele, juntamente com o autoexame, oferece uma oportunidade realista para a identificação de MC precoces. A remoção dessas lesões finas pode reduzir significativamente a taxa de mortalidade por essa forma potencialmente grave de câncer de pele (FRIEDMAN *et al.*, 1991).

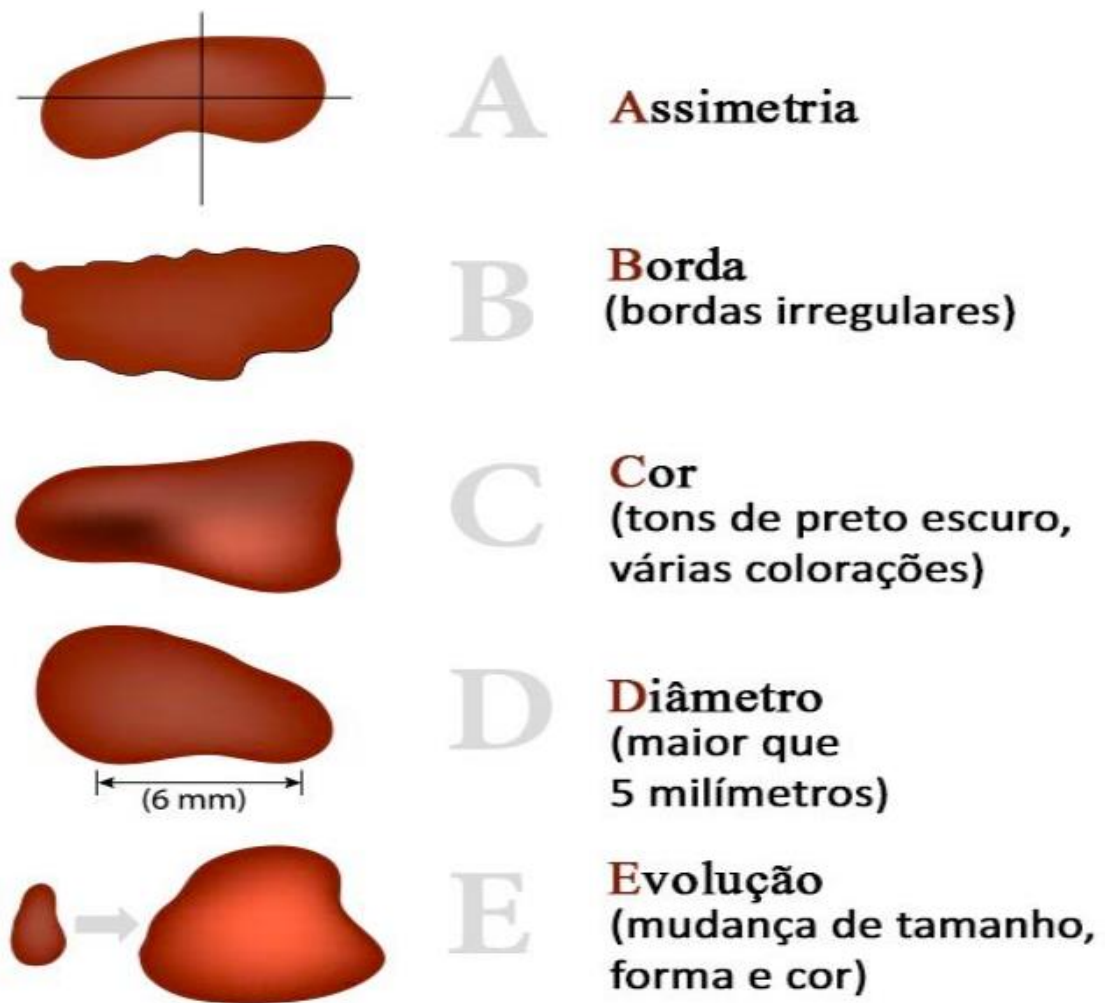


Figura 2.6: Representação em imagem da regra do ABCDE.

Fonte: SBD, 2019

Outro ponto importante para o diagnóstico clínico do MC é o sinal do patinho feio ou *ugly duckling sign*, que descreve um nevo que é obviamente diferente dos outros em um determinado indivíduo. Esse sinal foi amplamente reconhecido como um importante indicador de suspeita de melanoma (GAUDY-MARQUESTE *et al.*, 2017).

O papel e a importância da dermatoscopia no diagnóstico do MC cresceu nas últimas décadas. A dermatoscopia é um método não invasivo, realizada por um aparelho chamado dermatoscópio, com o qual se avaliam parâmetros, não visíveis a olho nu, aumentando a acurácia diagnóstica de 60% para 90% e auxiliando na indicação de excisão de lesão pigmentada para exame anatomopatológico (BRANDÃO *et al.*, 2012; WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

A dermatoscopia tem ainda a vantagem de permitir a monitorização de lesões pigmentadas ao longo do tempo, com especial utilidade nos doentes com múltiplas lesões pigmentadas, uma vez que as lesões benignas tendem a manter-se estáveis, ao contrário do MC que tende a modificar-se ao longo do tempo. A dermatoscopia seriada aumenta a chance de diagnóstico de melanomas iniciais e minimiza a excisão de lesões benignas (WOLNER *et al.*, 2017). O mapeamento corporal total permite a verificação de mudanças macroscópicas nas lesões preexistentes e o diagnóstico de novas lesões suspeitas (BRANDÃO *et al.*, 2012).

A biópsia é a ferramenta de diagnóstico definitiva para o MC. A análise anatomopatológica diferencia o melanoma das ceratoses seborreicas, nevos pigmentados, dermatofibromas e outras lesões pigmentadas que podem se assemelhar ao melanoma no exame clínico. No entanto, a biópsia deve ser usada criteriosamente, pois biópsias desnecessárias contribuem para o aumento dos custos dos cuidados de saúde e deixam cicatrizes, o que pode ter implicações psicossociais. Com nevos benignos superando o número de melanomas em torno de 2 milhões para 1, a biópsia é indicada assim que um limiar alto de suspeita é obtido (HOLMES *et al.*, 2018).

A biópsia excisional, elíptica, é a modalidade recomendada para o diagnóstico da lesão suspeita de melanoma. A incisão ideal deve ser feita com margens laterais de 1 a 3 mm e incluir o tecido celular subcutâneo. Isso permite a avaliação adequada dos critérios de microestadiamento, principalmente da profundidade de invasão, espessura de Breslow (figura 2.7), que é o fator mais importante para a definição do prognóstico e do tratamento do MC (GBM, 2019). Outros critérios importantes avaliados no microestadiamento que influenciam no prognóstico do MC são a ulceração, o índice mitótico expresso em mitoses por milímetros quadrado, a microssatelitose, dentre outros (NCCN, 2019). Margens amplas na abordagem inicial não são recomendadas, pois alteram a trama linfática local e prejudicam a detecção do linfonodo sentinela (WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

A incisão no tronco, cabeça e pescoço deve ser orientada no sentido das linhas de tensão da pele, linhas de clivagem de Langer; já nos membros superiores e inferiores a incisão deve ser longitudinal, para facilitar tratamentos cirúrgicos subsequentes, incluindo a detecção do LS (GBM, 2019).

A biópsia incisional, elíptica ou por *punch*, pode ser considerada em lesões extensas e/ou em localizações especiais, na face ou extremidade distal. Se a avaliação anatomopatológica não confirmar o diagnóstico, mas persistir uma elevada

suspeita, deve-se considerar uma nova biópsia, preferencialmente orientada por dermatoscopia. A biópsia tipo *shave* superficial não está indicada no diagnóstico do melanoma, pois subestima a espessura de Breslow. A biópsia profunda ou saucerização é aceita, desde que seja realizada por profissionais com treinamento adequado para a técnica (RIKER *et al.*, 2005; ZAGER; HOCHWALD *et al.*, 2011; GBM, 2019).

A biópsia deve ser um procedimento fácil, rápido e com baixa morbidade. O principal objetivo é obter uma amostra adequada da lesão para que o patologista possa definir o diagnóstico com precisão. O exame anatomopatológico da lesão primária segundo o Manual de Recomendações do Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM) deve conter 17 características descritas no laudo:

1. Local da biópsia
2. Tipo histológico
3. Fase de crescimento, radial ou vertical
4. Nível de Clark: de I a V (figura 2.8)
5. Breslow: profundidade em milímetros arredondados até a primeira casa decimal
6. Índice mitótico: expresso em mitoses por milímetro quadrado
7. Infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral: presença e intensidade
8. Infiltrado inflamatório linfocitário intratumoral: presença e intensidade
9. Invasão vascular linfática: detectada ou não
10. Invasão vascular sanguínea: detectada ou não
11. Infiltração perineural: detectada ou não
12. Regressão histológica: detectada ou não
13. Satelitose microscópica: detectada ou não
14. Ulceração: detectada ou não
15. Nevo pré-existente: detectada ou não
16. Margens cirúrgicas: livres ou comprometidas indicando qual (is) tem comprometimento
17. Medida da menor margem cirúrgica livre em milímetros

A partir dessa avaliação anatomopatológica é possível definir o passo seguinte para o estadiamento e tratamento adequado do MC.

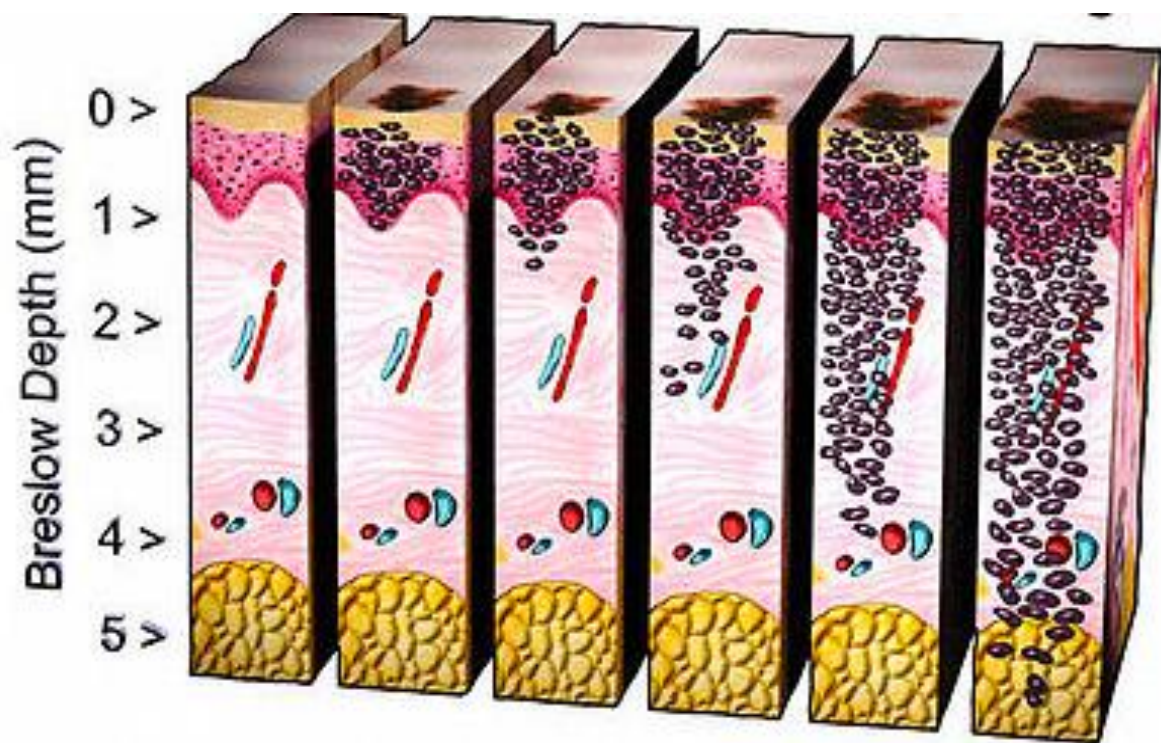


Figura 2.7: Espessura de Breslow do MC determina a espessura tumoral, dimensão vertical a partir do ponto mais profundo de invasão ao topo da camada granulosa ou à célula mais superficial em caso de ulceração, usando uma ocular micrométrica subdividida em $\leq 1\text{mm}$; $>1,0-2,0\text{mm}$; $>2,0-4,0\text{mm}$; $> 4,0\text{mm}$.

Fonte: SCHWARTZ; VIAL; SCHWARTZ, 2011

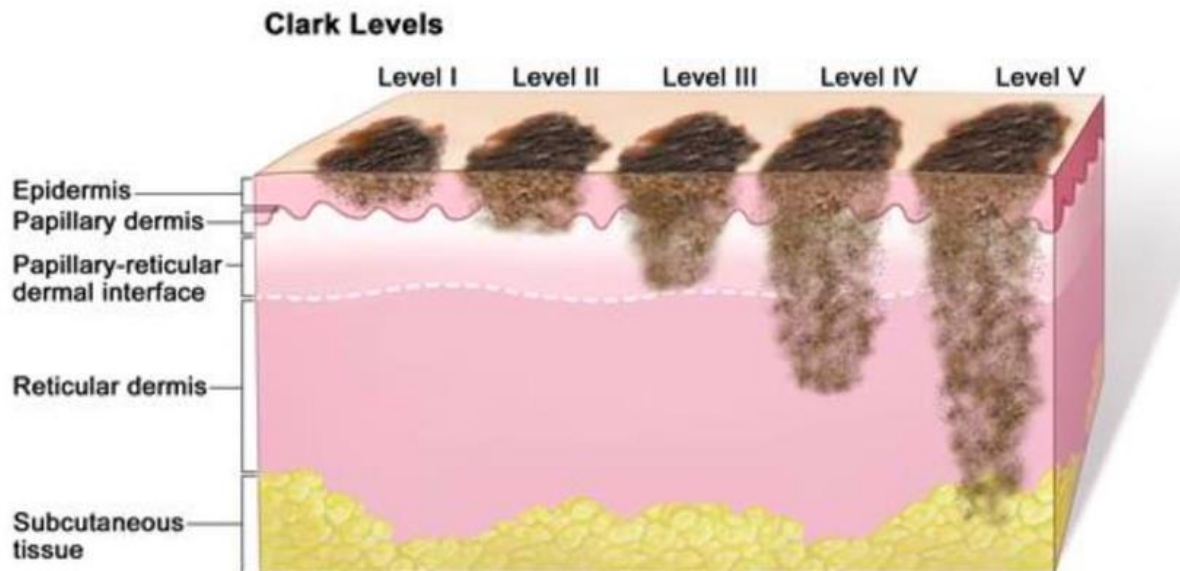


Figura 2.8: Níveis de Clark do MC: no nível I, as células do MC estão confinadas à epiderme; no nível II, as células do MC invadem as papilas dérmicas e no III ocupam a derme papilar; no nível IV, as células do MC atingem a derme reticular, e no nível V atingem o tecido celular subcutâneo.

Fonte: RAMOS, 2011

2.6 ESTADIAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO

O estadiamento do MC foi atualizado em primeiro de janeiro de 2018, quando entrou em vigor 8ª edição da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Há décadas, o sistema de estadiamento da AJCC tem sido amplamente utilizado para estadiamento, avaliação prognóstica e tomada de decisões para conduzir pacientes com MC. Ainda se usa o tradicional sistema TNM (T: Tumor Primário, N: Linfonodos Regionais, M: Metástase), anatomicamente baseado, embora se reconheça dificuldades da inclusão dos inúmeros novos fatores que surgiram mais recentemente e que foram incluídos no atual sistema de estadiamento (Quadros 2.1, 2.2, 2.3, 2.4). Sabe-se contudo, que o estadiamento é um processo dinâmico. Os dados continuam sendo coletados e observa-se que categorias e parâmetros foram incorporados e removidos (como o índice mitótico e os níveis de Clark) ou modificados (como os pontos de corte de Breslow) ao longo dos anos. Assim, reconhecer as falhas ou benefícios do sistema de codificação do TNM permite otimizar a pesquisa, a tomada de decisão e no final, o cuidado dos pacientes (GBM, 2017).

Quadro 2.1. Classificação das categorias de T (tumor primário) conforme 8ª edição da AJCC.

CATEGORIA T	ESPESSURA	ULCERAÇÃO
Tx: espessura tumoral não pode ser acesada (ex.: curetagem)	Não se aplica	Não se aplica
T0: Não há evidência de tumor (ex.: primário desconhecido ou regressão total do primário)	Não se aplica	Não se aplica
Tis (melanoma in situ)	Não se aplica	Não se aplica
T1	≤ 1 mm	Desconhecido ou não especificado
	T1a < 0,8 mm	Sem ulceração
	T1b < 0,8 mm	Com ulceração
T2	0,8-1,0 mm	Com ou sem ulceração
	>1,0-2,0 mm	Desconhecido ou não especificado
	T2a >1,0-2,0 mm	Sem ulceração
T2b >1,0-2,0 mm	Com ulceração	
T3	>2,0-4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
	T3a >2,0-4,0 mm	Sem ulceração
	T3b >2,0-4,0 mm	Com ulceração
T4	>4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
	T4a >4,0 mm	Sem ulceração
	T4b >4,0 mm	Com ulceração

Fonte: GBM, 2017

Quadro 2.2. Classificação das categorias de N (linfonodo regional) conforme 8ª edição da AJCC.

CATEGORIA N	NÚMERO DE LINFONODOS POSITIVOS	PRESENÇA DE SAT, MSAT OU MT*
Nx	não avaliado	não
N0	linfonodo negativo	não
N1	1 LN (+) ou presença de SAT, MSAT ou MT	
	N1a pN1(sn)	não
	N1b pN1	não
	N1c Linfonodo negativo	sim
N2	2 ou 3 LN (+) ou 1 LN (+) e presença de SAT, MSAT ou MIT *	
	N2a pN2(sn)	não
	N2b pN2	não
	N2c pN1(sn) ou pN1	sim
N3	4 ou mais LN (+) ou 2 ou 3 LN (+) e presença de SAT, MSAT ou MIT *	
	N3a pN4(sn) ou mais	não
	N3b pN4 ou LN coalescente	não
	N3c pN2(sn) e/ou pN2 e/ou qq LN coalescente	sim

*SAT: satelitose; MSAT: microssatelitose; MIT: metástase em trânsito

SN: linfonodo sentinela

Fonte: GBM, 2017

Quadro 2.3. Classificação das categorias de M (metástase a distância) conforme 8ª edição da AJCC.

CATEGORIA M	SÍTIO ANATÔMICO	NÍVEL DHL
M0	Sem evidências de metástases	Não se aplica
M1	Evidências de metástases à distância	
M1a		Não avaliado
M1a(0)	Metástases para pele, tecidos moles, músculos ou linfonodos não regionais	Não elevado
M1a(1)		Elevado
M1b		Não avaliado
M1b(0)	Metástases para pulmão com ou sem comprometimento dos sítios M1a	Não elevado
M1b(1)		Elevado
M1c		Não avaliado
M1c(0)	Metástases para outros órgãos sem comprometimento de SNC com ou sem comprometimento dos sítios M1a e M1b	Não elevado
M1c(1)		Elevado
M1d		Não avaliado
M1d(0)	Metástases para SNC com ou sem comprometimento dos sítios M1a, M1b ou M1c	Não elevado
M1d(1)		Elevado

Fonte: GBM, 2017

Quadro 2.4. Classificação do estadiamento clínico-patológico (pTNM) conforme 8ª edição da AJCC.

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b ou T2a	N0	M0
IIA	T2b ou T3a	N0	M0
IIB	T3b ou T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a, T1b ou T2a	N1a ou N2a	M0
	T0	N1b ou N1c	M0
IIIB	T1a, T1b ou T2a	N1b/c ou N2b	M0
	T2b ou T3a	N1a–N2b	M0
	T0	N2b, N2c, N3b ou N3c	M0
IIIC	T1a – T3a	N2c ou N3(a,b,c)	M0
	T3b, T4a	Qualquer N ≥ N1	M0
	T4b	N1a–N2c	M0
IIID	T4b	N3 (a,b,c)	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: GBM, 2017

2.7 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO MELANOMA CUTÂNEO

O tipo de tratamento indicado ao paciente com MC depende do estadiamento da doença, bem como da sua condição clínica ao diagnóstico, pode ser eminentemente cirúrgico, mas também pode passar por quimioterapia (QT), imunoterapia (IT), terapia alvo (TA) e menos comumente o uso da radioterapia (RT). O tratamento nos estádios iniciais requer apenas a ressecção da lesão, com margens de segurança que são definidas de acordo com a espessura da lesão (Breslow). O objetivo da margem de segurança é remover o tumor primário completo e todas as células de melanoma que possam se espalhar para a pele circundante. A margem de segurança deve levar em consideração três fatores: a margem oncológica, a funcionalidade e a estética. A margem cirúrgica pode variar de 0,5 cm para o melanoma *in situ* até 2,0 cm para os melanomas mais espessos (Quadro 2.5) (HAIGH; DIFRONZO; MCCREADY, 2003; SLADDEN *et al.*, 2009; NUNES, 2016).

Quadro 2.5. Princípios das margens cirúrgicas para excisão ampla do melanoma cutâneo primário.

Breslow	Ampliação
<i>In situ</i>	0,5 a 1cm
Até 1mm	1cm
De 1mm a 2mm	1cm a 2cm
A partir de 2mm	2cm

Fonte: GBM, 2019

A cirurgia também é utilizada no estadiamento do MC pela utilização da BLS, que é um exame realizado no mesmo momento que se dá a margem de segurança e tem como objetivo principal identificar e biopsiar o linfonodo que teoricamente seria o primeiro a receberem as células metastáticas oriundas da lesão primária. Essa técnica foi implementada em 1992 por MORTON e difundida mundialmente. O LS é o primeiro linfonodo de drenagem na área entre o tumor primário e a cadeia linfática. Tal conceito é baseado na hipótese de que a drenagem linfática ocorre de maneira ordenada a partir do tumor primário para um primeiro linfonodo, o LS, e então para o

resto da rede linfática (MORTON *et al.*, 1992; MACHADO *et al.*, 2004; NUNES, 2016). Até o início da década de 1990, todos os pacientes com diagnóstico de MC eram submetidos a linfadenectomia profilática da cadeia de drenagem linfonodal regional, um procedimento com morbidade acima de 80% e mortalidade considerável. Com o advento do LS em 1992 foi possível a realização de cirurgias mais anatômicas, mais econômicas e com lesões em estádios clínicos mais precoces, oferecendo um real benefício da linfadenectomia em até 20% dos pacientes (MORTON *et al.*, 1992).

A BLS não deve ser indicada em pacientes cuja drenagem linfática pode ter sido alterada como em caso de cirurgia prévia no local. A técnica também não está indicada em pacientes previamente submetidos à ressecção alargada do tumor primário. A decisão de realizar ou não a BLS deve ser feita antes da excisão local para ampliação de margens. Em pacientes com linfadenomegalia palpável e com punção aspirativa por agulha fina (PAAF) positiva para melanoma deve ser feita a linfadenectomia terapêutica, sem a necessidade de realização da BLS (MACHADO *et al.*, 2004; WAINSTEIN; BELFORT, 2014).

A cintilografia para pesquisa de linfonodo sentinela, exame de medicina nuclear, fornece um valioso mapa da via de drenagem linfonodal para o cirurgião, já que a drenagem linfática é bastante imprevisível. O MC drena para mais de uma cadeia linfonodal, variando entre 6% e 58%, dependendo da localização do tumor. Muitas cadeias linfáticas têm mais de um LS, assim a linfocintilografia é realizada a fim de identificar a cadeia com maior risco para lesões metastáticas e para identificar todos os LS em potencial, além de ser capaz de mostrar também linfonodos de intervalo. Em relação à técnica deve-se usar linfocintilografia pré-operatória, 2 a 4 horas antes do procedimento cirúrgico, com o uso de injeção intradérmica de fitato marcado com tecnécio-99m (radiofármaco) em quatro pontos ao redor do tumor primário ou pericatricial. O radiofármaco é então absorvido pelos mesmos vasos linfáticos que drenam o local do tumor até os principais grupos de linfonodos responsáveis pela região. A linfocintilografia de corpo inteiro mostra o trajeto da cadeia linfática, os linfonodos de intervalo, a localização e o número de LS. Por meio de um contador gama (*gama-probe*) o LS é identificado e localizado no intraoperatório. O paciente é então encaminhado para o centro cirúrgico, onde é injetado, por via intradérmica, o corante azul patente (figura 2.9) em quatro pontos ao redor da lesão primária. Esse corante, assim como o radiofármaco, seguem a mesma drenagem que uma célula tumoral metastática seguiria. Procede-se a

dissecação do LS com a ajuda do *gama-probe* para direcionar a mesma. Uma das grandes vantagens da técnica da BLS é que ela pode ser realizada com anestesia local e com morbidade mínima. Os linfonodos corados de azul e captantes ao *gama-probe* devem ser removidos e encaminhados para avaliação anatomopatológica. A ampliação de margens do tumor primário é então feita, dando-se uma margem de segurança que varia de 1 a 2 cm, dependendo do local e da espessura da lesão primária (MORTON, *et al.*, 1992; MACHADO *et al.*, 2004; NUNES, 2016).

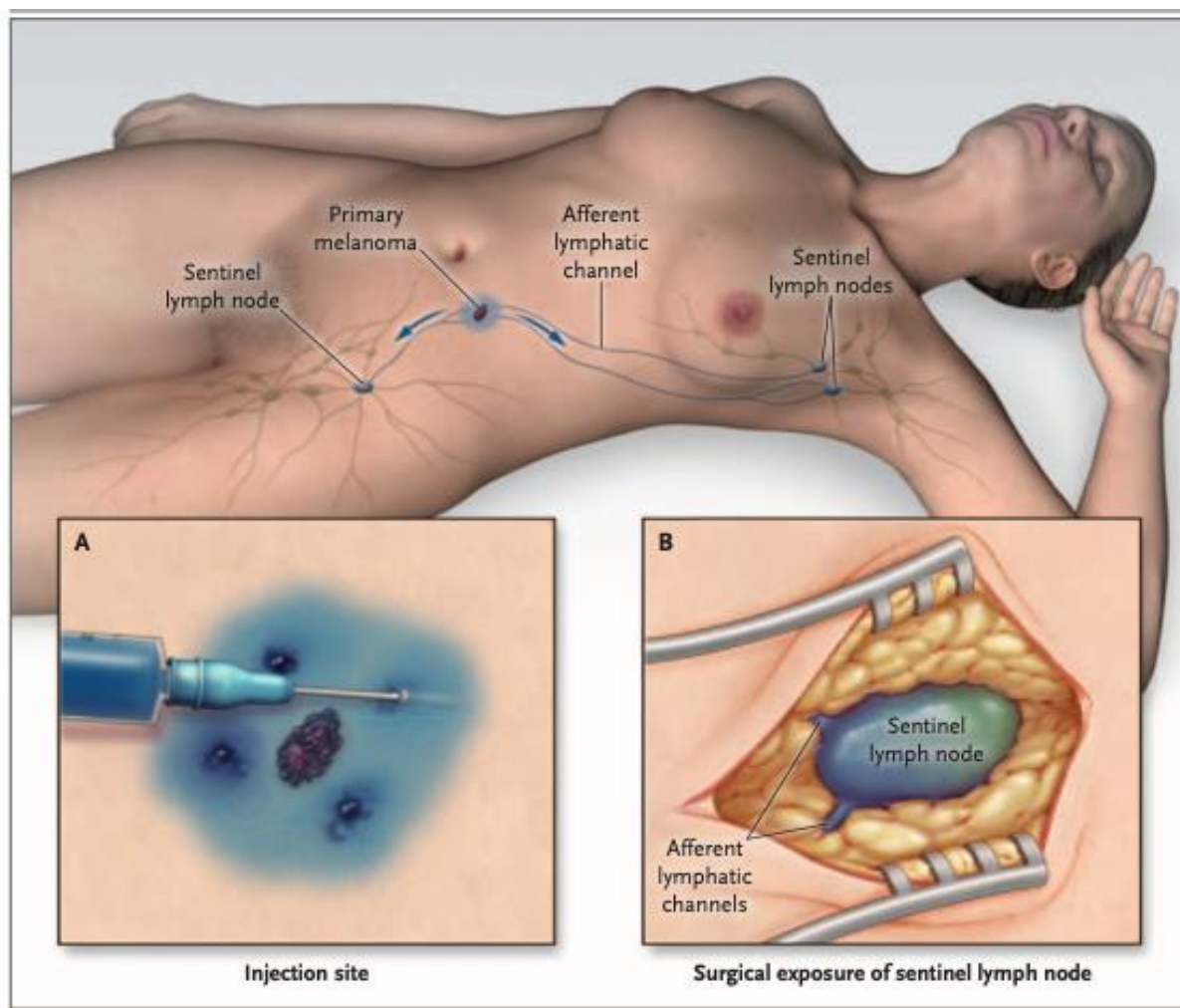


Figura 2.9: Injeção por via intradérmica do corante azul patente em quatro pontos para identificação do linfonodo sentinela.

Fonte: GERSHENWALD; ROSS, 2011

Os LS são analisados com cortes em parafina e submetidos a análise por imuno-histoquímica (IHQ). Não é feito exame de corte e congelação, já que este detecta apenas 55% dos LS positivos. A avaliação anatomopatológica de rotina inclui cortes corados com hematoxilina/eosina (HE). Porém, esse método não

visualiza micrometástases em 15% a 50% dos casos. Para melhor avaliação dos LS, cortes seriados e analisados por IHQ usando HMB-45, Melan-A ou S-100, detectam micrometástases e estadiam corretamente a doença linfonodal. A BLS é uma técnica menos mórbida ao paciente do que a linfadenectomia regional (MACHADO *et al.*, 2004; GERSHENWALD; ROSS, 2011).

A BLS é uma opção para pacientes com melanoma sem linfonodos clinicamente evidentes, que têm risco significativo para micrometástases (MACHADO *et al.*, 2004). A BLS deve ser oferecida a todos pacientes com MC pT2 e pT3 (Quadro 2.1), independentemente da topografia do tumor primário, desde que não haja doença linfonodal clinicamente detectável e se as condições clínicas do paciente assim o permitirem. Em pacientes com tumores pT1b e pT4 (Quadro 2.1), o benefício deste procedimento não é tão claro como nos pacientes com pT2 e pT3. Assim, a decisão de sua realização deve ser baseada em uma discussão individualizada de riscos e potenciais benefícios (GBM, 2019).

Os principais fatores preditivos de metástase linfonodal são a espessura de Breslow, a ulceração e o índice mitótico, publicados no *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT I) (MORTON *et al.*, 2014). Outros fatores preditivos de metástase linfonodal, como o infiltrado linfocitário tumoral, têm sido avaliados (DUPRAT *et al.*, 2016).

A linfadenectomia que antes era o tratamento padrão-ouro para os pacientes com doença linfonodal micrometastática (BLS positiva), passou a ser questionada com a publicação em 2016 do estudo alemão *Dermatologic Cooperative Oncology Group – Selective Lymphadenectomy Trial* (DeCOG-SLT) e em 2017 com a publicação do *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT II), e deixou de ser considerada conduta mais adequada ao tratamento dessa condição clínica (LEITER *et al.*, 2016; FARIES *et al.*, 2017).

Na época da realização dos estudos DeCOG-SLT e MSLTII a dissecação completa dos linfonodos era recomendada em pacientes com resultados positivos da BLS. Nesses estudos foi avaliado se a dissecação completa dos linfonodos resultou em aumento da sobrevida em comparação com a observação. Os resultados não mostraram diferença na sobrevida global em pacientes tratados com dissecação completa de linfonodos em comparação apenas com a observação, apenas aumentou a taxa de controle regional da doença e forneceu informações prognósticas (LEITER *et al.*, 2016; FARIES *et al.*, 2017). A eficácia do controle regional do MC, quando guiada por achados em amostras da BLS, foi avaliada e as

taxas de recorrência em uma cadeia linfonodal regional variaram de 2% a 10% após o tratamento com linfadenectomia formal realizada por ser uma amostra positiva da BLS. Em contrapartida, as taxas de recorrência em uma cadeia linfonodal regional variam de 20% a 50% entre os pacientes submetidos à linfadenectomia por doença clinicamente palpável (GERSHENWALD; ROSS, 2011).

Até o momento, o efeito da dissecação completa dos linfonodos no prognóstico é controverso. Os resultados não mostraram diferença na sobrevida global em pacientes tratados com dissecação completa de linfonodos em comparação apenas com a observação. Consequentemente, a dissecação completa dos linfonodos não deve ser recomendada em pacientes com melanoma com micrometástases linfonodais de 1 mm de diâmetro ou menos (VAN AKKOOI *et al.*, 2008). Atualmente a BLS tem tido um importante papel na definição dos pacientes candidatos a tratamento adjuvante com TA e IT, sendo um dos mais importantes fatores de prognóstico nos pacientes com MC.

Nos casos em que o melanoma evolui com metástase linfonodal regional clinicamente palpável ou identificada por meio de exames de imagem, a cirurgia é indicada para a retirada de todos os linfonodos regionais pela linfadenectomia. Alguns estudos foram realizados com objetivo de identificar quais fatores estariam associados com a metástase para o linfonodo não sentinela no caso da BLS positiva (GUGGENHEIM *et al.*, 2008; FRANCISCHETTO *et al.*, 2010; NUNES; MENDES; KOIFMAN, 2018). Em casos bem selecionados, a cirurgia pode ser utilizada no tratamento de pacientes com metástase à distância (estádio IV) e esta pode ser com intenção curativa, mas na maioria das vezes o intuito é paliativo (WEI; HEALY; WONG, 2014; GARBE *et al.*, 2016; OLLILA; LOPEZ; HSUEH, 2016).

2.8 TRATAMENTO CLÍNICO DO MELANOMA CUTÂNEO

A QT é uma modalidade terapêutica baseada na infusão de drogas citotóxicas é ainda hoje a forma primária de abordagem do melanoma metastático no Sistema Único de Saúde (SUS) (DE MELO *et al.*, 2018). No entanto, apesar do seu uso difundido, os resultados encontrados nesta abordagem são bastante decepcionantes na maioria dos casos. As drogas mais utilizadas são representadas pela dacarbazina (DTIC), cisplatina (CDDP), nitrosoureas (carmustina) e taxanes. A dacarbazina foi aprovada para uso médico nos Estados Unidos em 1975 e é o principal e mais ativo quimioterápico no tratamento do melanoma com taxas de

resposta de aproximadamente 10%, com duração mediana de resposta de 4 a 6 meses (CHAPMAN *et al.*, 1999; MIDDLETON *et al.*, 2000). Estudos clínicos mostram que somente 2% dos pacientes que recebem QT com DTIC estarão vivos em 5 anos e a poliquimioterapia, não mostrou benefício adicional nas taxas de sobrevida (LEE; TOMSU; VON ESCHEN, 2000; SERRONE *et al.*, 2000; MACHADO *et al.*, 2004).

Indicada também no melanoma estágio IV, a bioquimioterapia associa a quimioterapia clássica descrita acima, com drogas imunoterápicas - interferon (IFN) e interleucina 2 (IL2). Vários esquemas foram desenvolvidos na tentativa de aumentar as taxas de resposta e sobrevida encontradas com o uso isolado de quimioterápicos, mas apesar de maior taxa de resposta, a taxa de sobrevida manteve-se inalterada em vários estudos com toxicidade significativamente alta (SERRONE *et al.*, 2000; MACHADO *et al.*, 2004).

Depois de muito tempo usando essas medicações, acima citadas, com pouco ou quase nenhum resultado efetivo no tratamento do melanoma metastático, constata-se, nessa última década, um avanço antes inimaginável no tratamento dessa doença. Tudo começou com o uso da IT. A IT é um método de tratamento do câncer que utiliza medicamentos para capacitar o sistema imunológico a reconhecer e combater o câncer (MSKCC, 2019).

Atualmente, três medicamentos da classe dos imunoterápicos e que agem como inibidores de ponto de verificação estão disponíveis para o tratamento de melanoma avançado. São ipilimumabe (Yervoy®), nivolumabe (Opdivo®) e pembrolizumabe (Keytruda®). O ipilimumabe pode ser eficaz para pessoas com melanoma metastático (estádio IV) e melanoma em estágio III que não podem ser removidos completamente com a cirurgia. O ipilimumabe funciona bloqueando uma molécula imune chamada CTLA-4, ou seja ele é um anti-CTLA-4. O *Food and Drug Administration* (FDA), órgão americano que fiscaliza e libera o uso de medicamentos nos Estados Unidos, aprovou o medicamento para uso geral em 2011. O nivolumabe e o pembrolizumabe pertencem a uma classe de medicamentos denominados bloqueadores de PD-1, sendo eficazes no tratamento do melanoma metastático (estádio IV) e o melanoma estágio III que não pode ser removido completamente com a cirurgia. Mais recentemente, foram aprovados como terapia adjuvante em pacientes com melanoma estágio III identificado após BLS (SCHACHTER *et al.*, 2017; HODI *et al.*, 2018; MSKCC, 2019).

O ácido desoxirribonucleico (DNA) é uma molécula presente no núcleo das células dos seres vivos que carrega toda a informação genética de um organismo.

Algumas alterações na estrutura do DNA podem ocorrer devido a mutações, levando a mudanças na sua sequência e propiciando o desenvolvimento de alguns tumores. O MC é um tumor que apresenta um número elevado de mutações. Uma abordagem atual no tratamento do MC envolve o uso de medicamentos chamados de TA, que atuam especificamente em melanomas que apresentam algumas mutações. Por sua vez, isso pode fazer com que os tumores regridam, estabilizem ou cresçam menos rapidamente. Pesquisadores identificaram várias importantes mutações genéticas associadas ao melanoma. As mutações no gene do *BRAF* (é um gene humano que produz uma proteína chamada B-RAF) são as mutações mais comumente encontradas nos melanomas, ocorrendo em cerca de metade deles. Outras mutações identificadas no melanoma incluem aquelas que afetam os genes *NRAS*, *KIT* e *GNAQ*, para citar algumas. Os inibidores de BRAF são medicamentos que podem encolher ou retardar o crescimento do melanoma metastático em pessoas cujos tumores têm essa mutação no gene do *BRAF*. Os inibidores de BRAF incluem vemurafenibe (Zelboraf®), dabrafenibe (Tafinlar®) e encorafenibe (Braftovi®). O gene *MEK* tem uma estreita conexão com o gene *BRAF*, portanto, os medicamentos direcionados ao *MEK* também podem ajudar a tratar o melanoma com mutações em *BRAF*. Os inibidores de MEK incluem trametinibe (Mekinist®), cobimetinibe (Cotellic®) e binimetinibe (Mektovi®) (ASCIERTO *et al.*, 2016; LONG; FLAHERTY *et al.*, 2017; MSKCC, 2019).

A abordagem mais comum da TA é a combinação de um inibidor de BRAF com um inibidor de MEK. Essa combinação demonstrou ser mais eficaz que o uso de qualquer um dos medicamentos isoladamente. Quando usados em conjunto, os inibidores BRAF e MEK podem reduzir o melanoma na maioria das pessoas com melanoma *BRAF* mutado. Existem estudos em andamento para desenvolver tratamentos para pessoas com outras mutações, como *NRAS* e *KIT* (LONG *et al.*, 2017).

A RT é uma modalidade de tratamento para o melanoma que envolve direcionar um feixe de partículas de alta energia no tumor, levando a destruição das células cancerígenas. Ela pode ser usada de várias maneiras no tratamento do melanoma. Pode ser recomendada após a cirurgia de modo adjuvante, diminuindo a chance de recidiva (BURMEISTER *et al.*, 2012). Algumas pessoas podem receber radiação em combinação com IT ou outras terapias medicamentosas para obter resposta mais duradoura ao tratamento. Assim como, pode ser usada de forma

paliativa, apenas para aliviar os sintomas. (AHMED *et al.*, 2016; LINIKER *et al.*, 2016).

2.9 SOBREVIDA NO MELANOMA CUTÂNEO

O principal fator determinante da sobrevida de um indivíduo com melanoma é a extensão da doença no momento do diagnóstico. O estadiamento da AJCC classifica o melanoma em quatro estádios: I e II (doença localizada), III (doença regional) e IV (metástase à distância). Foram identificados vários fatores clínicopatológicos que influenciam no prognóstico e na sobrevida do MC. Os fatores mais importantes são relacionados às características primárias do tumor, a espessura de Breslow, definida como a profundidade da invasão do tumor medida em milímetros e a presença ou ausência de ulceração, definida como perda de epiderme sobre o MC. O índice mitótico, definido como o número de mitoses por milímetro quadrado, que antes era um fator de risco considerável, perdeu importância e foi retirado do estadiamento da 8ª edição da AJCC. Esses fatores influenciam o prognóstico e a sobrevida do MC principalmente porque predizem a presença de metástases nodais clinicamente ocultas, que é o mais importante preditor independente de sobrevida. Os pacientes que apresentam envolvimento linfonodal regional palpável têm pior prognóstico, com risco de 50% de futuras metástases a distância (GERSHENWALD; ROSS, 2011; NUNES, 2016; AJCC, 2017).

A espessura de Breslow é o fator mais importante na avaliação do risco de recorrência de metástases, bem como parâmetro crucial no manejo dos pacientes, uma vez que determina não apenas a margem da excisão cirúrgica como também a indicação para a realização da BLS. A espessura da lesão primária, medida em milímetros a partir do topo da camada granulosa da epiderme até o ponto mais profundo de invasão é o principal fator prognóstico nos melanomas confinados ao sítio primário (BALCH *et al.*, 2009; MENDES, 2014). A ulceração é outra característica histológica associada à marcante agressividade determinando pior sobrevida. Os pacientes com tumores espessos e ulcerados possuem sobrevida em cinco anos de 53% e em dez anos de 39%. Além da espessura Breslow, da ulceração e do índice mitótico, outros fatores associados à sobrevida são: sexo,

idade, localização da lesão primária, tipo histológico, cor da pele e estadiamento (BALCH *et al.*, 2009; BRANDÃO, 2011).

Metástases à distância denotam um pior prognóstico. O MC apresenta disseminação por via linfática e/ou hematogênica. A primeira ocorre muito precocemente na evolução do MC. Aproximadamente dois terços das metástases iniciais irão se limitar à área de drenagem dos linfonodos regionais. Assim, os linfonodos regionais são o sítio mais comum de metástase e determinam melhor sobrevida que as metástases à distância. Entre estas, existem as não viscerais, cutânea à distância e linfonodal não regional, que têm melhor prognóstico do que as viscerais, cujo local mais comum é o pulmão, com frequência variando de 18% a 36%, seguido pelo fígado com 14% a 20%, o cérebro com 12% a 20%, o osso com 11 a 17% e o trato gastrointestinal com 1% a 7%. Quando há o diagnóstico de metástases a distância, o local destas, assim como os níveis de desidrogenase láctica (LDH) no sangue, interferem no prognóstico. Níveis dentro dos limites de normalidade de LDH e metástases não viscerais possuem melhor sobrevida que níveis aumentados de LDH e metástases viscerais. Entre essas, o acometimento do pulmão possui sobrevida um pouco melhor que quando outros órgãos são afetados (URIST; KARNELL, 1994; GARBE; EIGENTLER, 2007; BALCH *et al.*, 2009; MENDES, 2014).

3. JUSTIFICATIVA

No INCA a técnica para a realização da BLS foi instituída no ano 2000, e vem sendo utilizada até os dias atuais. Existem poucos dados disponíveis na literatura nacional a respeito da realização dessa técnica e o impacto da BLS na sobrevida livre de doença, sobrevida melanoma específica e sobrevida global nos pacientes tratados com MC. A maior parte do conhecimento científico disponível sobre a BLS no MC tem origem em estudos realizados em diversas populações que diferem da brasileira.

No Brasil, ainda são poucos os estudos que abordem questões epidemiológicas e clínicas do MC. O INCA é um órgão de referência no ensino, na pesquisa e na assistência em relação ao tratamento do câncer no país. Este estudo visa mostrar, por meio da análise de uma série de casos de um centro oncológico de referência no Rio de Janeiro, a sobrevida de pacientes com diagnóstico de MC submetidos a BLS. Os resultados da pesquisa possibilitarão o conhecimento desta realidade e a divulgação de informações consolidadas poderá colaborar para o desenvolvimento e aperfeiçoamento do tratamento do MC.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o prognóstico de pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período entre março de 2000 e janeiro de 2012 em um centro oncológico de referência no Rio de Janeiro.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a distribuição das características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes.

Analisar a sobrevida livre de doença, sobrevida melanoma específica e a sobrevida global.

Analisar o impacto do *status* linfonodal na sobrevida livre de doença, na sobrevida melanoma específica e na sobrevida global.

Analisar o impacto do *status* linfonodal no risco de recidiva locorregional ou metástase a distância, risco de óbito por melanoma e o risco de óbito global.

5. METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela, acompanhados em um centro oncológico de referência no Rio de Janeiro.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A População elegível para o estudo foram todos os pacientes com confirmação histopatológica do diagnóstico de MC submetidos a BLS, usando a dupla marcação com azul patente e fitato marcado com tecnécio-99m (radiofármaco), realizado pela Seção do Tecido Ósseo e Conectivo (TOC) no INCA, no período de março de 2000 e janeiro de 2012, com idade igual ou superior a 16 anos, pois é a partir dessa idade que os pacientes são tratados no TOC. Os pacientes foram identificados a partir de pesquisas nos registros da seção do TOC, no banco de dados da Divisão de Patologia (DIPAT) e nos arquivos médicos do INCA.

5.3 COLETA DOS DADOS

Os dados foram obtidos por pesquisa direta ao prontuário. Foram coletados dados demográficos, socioeconômicos, características da lesão primária, estadiamento, tratamento realizado e tempo de seguimento. Foi utilizado como instrumento de coleta de dados um formulário preparado especificamente para esta pesquisa (APÊNDICE I).

Os dados obtidos de cada paciente incluíam o sexo, a idade ao diagnóstico, a escolaridade, a cor da pele autorreferida, a ocupação, a localização anatômica, a espessura da lesão (Breslow), o nível de invasão de Clark, o tipo histológico, a presença de ulceração, o índice mitótico, a presença de regressão, o estágio ao diagnóstico, o número de LS identificados, a presença de metástase linfonodal diagnosticada pela BLS, o número de linfonodos positivos após linfadenectomia, se

fez algum tratamento adjuvante ou paliativo, se apresentou recidiva local, locorregional ou a distância e a data do óbito.

5.4 ANÁLISE DOS DADOS

Foi realizada análise descritiva da população do estudo por meio de análise da média com desvio padrão (\pm DP) para as variáveis contínuas, e distribuição de frequências (absoluta e relativa) para as variáveis categóricas. A comparação entre grupos foi feita por meio do teste do qui-quadrado de Pearson.

A SLD foi medida a partir da data da cirurgia e teve como evento a ocorrência de recidiva ou óbito, o que ocorreu primeiro. Na SME foi considerado evento o óbito por melanoma, enquanto na SG foi considerado evento a ocorrência de óbito por qualquer causa. Na ausência de evento, os dados foram censurados na data do último seguimento no INCA ou aos 10 anos.

As curvas de sobrevida foram construídas pelo o método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *log rank*.

Foi realizada avaliação da sobrevida pelo modelo de riscos proporcionais de Cox a fim de avaliar as associações entre as variáveis independentes e a SLD, SME e SG. As variáveis selecionadas na análise univariada com valor de $p < 0,20$ e as consideradas biologicamente relevantes foram incluídas na análise múltipla. As variáveis com mais de 10% sem informação não foram incluídas no modelo. Foi utilizada a estratégia de modelagem *stepwise* (passo a passo). Os resultados das análises foram expressos em *hazard ratios* (razões de risco) e respectivos intervalos de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Para análise dos dados foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 24.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto do estudo foi submetido ao comitê de ética e pesquisa (CEP) do INCA conforme a resolução CNS 466/12 que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Este estudo não implicou em nenhum risco aos pacientes, uma vez que os métodos de coleta e análise foram efetuados por meio de instrumentos não invasivos, por preenchimento de questionário e avaliação do prontuário clínico.

O projeto foi analisado e aprovado em 08 de maio de 2015 pelo comitê de ética e pesquisa do INCA com o certificado de apresentação de apreciação ética (CAAE) 43071215.0.0000.5274 e parecer número 2.058.143 (ANEXO I).

6. RESULTADOS

6.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA COORTE

No período do estudo, foram selecionados 545 casos de MC com confirmação histopatológica. Nos casos avaliados inicialmente em outro hospital, no qual foi realizada a biópsia, as lâminas e os blocos de parafina da lesão primária, quando disponíveis, foram revisados pela DIPAT do INCA. Foram excluídos da análise nove casos com diagnóstico de melanoma *in situ* e dois casos que apresentavam mais de um MC. Os melanomas *in situ* foram excluídos porque não apresentam risco de morte e nem de recidiva em função do caráter não invasivo dessas lesões. Já os casos com mais de um MC foram excluídos pela dificuldade de análise dos dados. A coorte final de 534 casos foi então constituída para análise descritiva e análise de sobrevida, onde 148 casos apresentaram a biópsia de linfonodo sentinela positiva para células metastáticas de melanoma, sendo que 143 casos foram submetidos a linfadenectomia complementar. Apenas 5 casos não realizaram linfadenectomia complementar devido a perda de seguimento clínico (2 casos) ou que apresentavam um tempo superior a 6 meses da realização da BLS (3 casos) (figura 6.1).

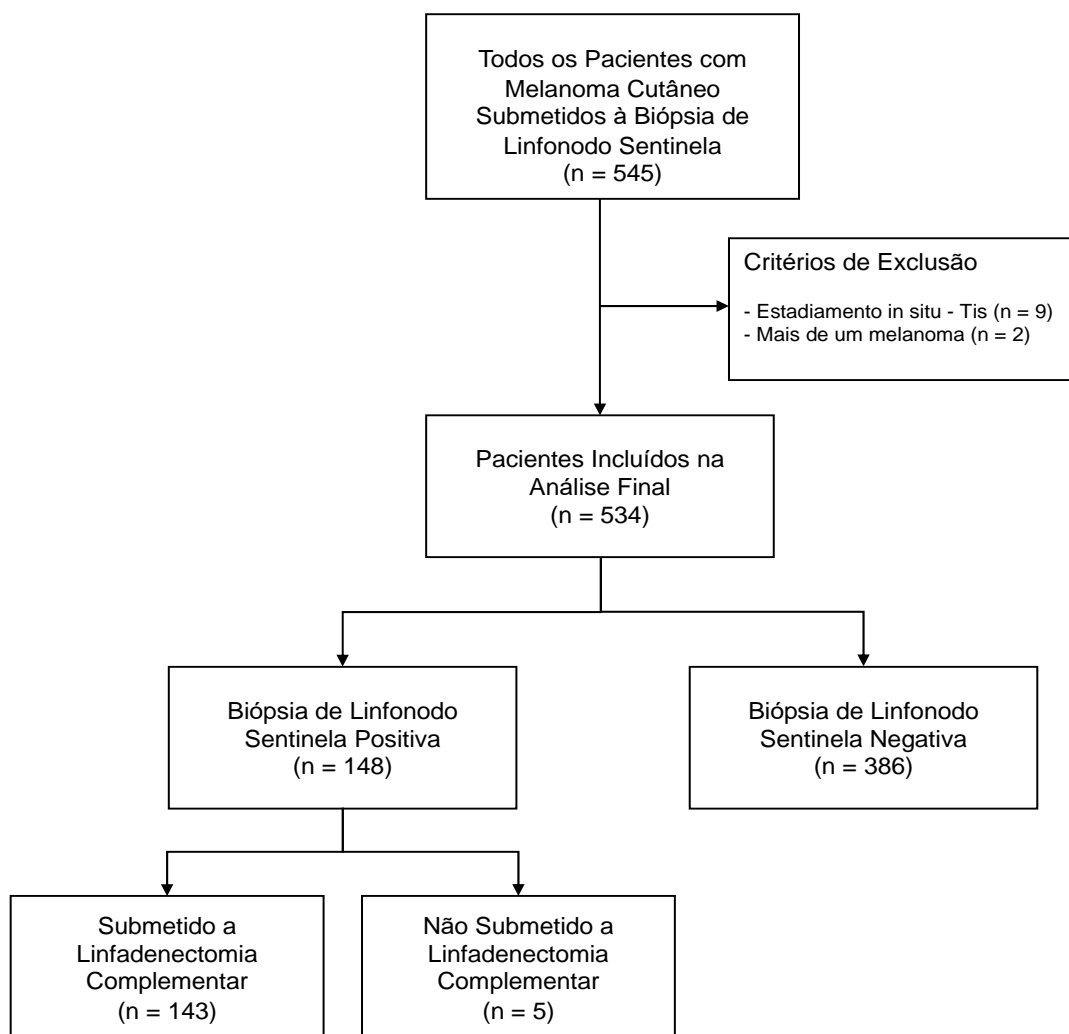


Figura 6.1: Fluxograma para seleção da coorte do estudo.

Uma coorte de 534 casos de pacientes com MC com confirmação histopatológica e submetidos a BLS no período entre 2000 e 2012, constituiu a população de estudo, com tempo médio de seguimento clínico de 71,6 meses (± 39). As características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas desta coorte estão resumidas nas Tabelas 6.1 e 6.2. Nessa coorte 61,8% dos pacientes tinham idade inferior a 60 anos, com média de 54,2 anos (± 13). A maioria dos pacientes era do sexo feminino (54,9%) e de cor da pele autorreferida como branca (84,3%). Apenas 14,2% tinha ensino superior e 52,6% residia na cidade do Rio de Janeiro. A topografia mais comum do MC foi membro inferior com 43,8%.

Em relação às características do tumor primário, o tipo clínico mais prevalente foi o melanoma extensivo superficial com 45,9% dos casos, seguido pelo melanoma nodular com 32,8%. A espessura de Breslow que é o fator que determina o tamanho do tumor (T) ficou assim distribuída: T1 (16,1%), T2 (26,4%), T3 (27,9%) e T4

(26,8%), com uma mediana de 2,5 mm (variando de 0,2 mm a 40,0 mm). A classificação de Clark teve o Clark III com 46,6% como o mais representativo. Uma proporção importante desta série não apresentou informações sobre ulceração (15,5%), regressão (19,9%) e mitose (45,7%).

Dos 534 pacientes submetidos a BLS, 148 (27,7%) apresentaram linfonodo sentinela positivo para a presença de metástase e desses, 143 (26,8%) foram submetidos a linfadenectomia complementar. Apenas 5 pacientes, que corresponde a 0,9%, não realizaram linfadenectomia complementar devido a perda de seguimento clínico (2 casos) ou por possuir mais de 6 meses da realização da BLS (3 casos). Dos pacientes que apresentavam a BLS positiva e realizaram linfadenectomia complementar, só 32 (22,4%) pacientes apresentavam linfonodo adicional positivo para metástase do MC.

Tabela 6.1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Nº (%)
Idade	
<60 anos	330 (61,8)
≥60 anos	204 (38,2)
Sexo	
Masculino	241 (45,1)
Feminino	293 (54,9)
Escolaridade	
Não alfabetizado	30 (5,6)
Ensino fundamental	272 (51,0)
Ensino médio	156 (29,2)
Ensino superior	76 (14,2)
Cor da pele	
Branca	450 (84,3)
Não branca	84 (15,7)
Local de residência	
Cidade do Rio de Janeiro	281 (52,6)
Estado do Rio de Janeiro	136 (25,5)
Outros estados	117 (21,9)
Topografia	
Membro inferior	234 (43,8)
Tronco	211 (39,5)
Membro superior	89 (16,7)
Tipo clínico	
Melanoma extensivo superficial	245 (45,9)
Melanoma nodular	175 (32,7)
Melanoma lentiginoso acral	89 (16,7)
Outros	25 (4,7)
Total	534 (100,0)

Tabela 6.2. Características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Nº (%)
Espessura de Breslow	
≤1mm	86 (16,1)
>1-2 mm	141 (26,4)
>2-4 mm	149 (27,9)
>4 mm	143 (26,8)
Sem informação	15 (2,8)
Níveis de Clark	
I	0 (0)
II	30 (5,6)
III	166 (31,1)
IV	249 (46,6)
V	73 (13,7)
Sem informação	16 (3,0)
Ulceração	
Presente	247 (46,3)
Ausente	204 (38,2)
Sem informação	83 (15,5)
Regressão	
Presente	194 (36,3)
Ausente	234 (43,8)
Sem informação	106 (19,9)
Mitoses	
Presente	258 (48,3)
Ausente	32 (6,0)
Sem informação	244 (45,7)
Linfonodo sentinela	
Positivo	148 (27,7)
Negativo	386 (72,3)
Linfadenectomia complementar	
Não	391 (73,2)
Sim*	143 (26,8)
Linfonodo sentinela e linfadenectomia complementar	
LS negativo	386 (72,3)
LS positivo e LFDC negativa	111 (20,8)
LS positivo e LFDC positiva	32 (6,0)
Sem informação*	5 (0,9)
Total	534 (100,0)

*Em 5 pacientes com linfonodo sentinela positivo não foi realizada linfadenectomia complementar

LS = Linfonodo sentinela

LFDC = Linfadenectomia complementar

A Tabela 6.3 apresenta a distribuição das características histopatológicas dos 148 pacientes com linfonodo sentinela positivo para metástase do MC. Observa-se que a maioria apresentava apenas um linfonodo sentinela positivo (76,4%). Quando realizado linfadenectomia complementar, 49,6% apresentavam entre 10-20 linfonodos ressecados. Em 32 casos (22,4%) foi encontrado linfonodo adicional positivo na linfadenectomia complementar, também chamado de linfonodo não sentinela positivo. Em relação aos critérios de Rotterdam, 41,9% da população estudada não possuía essa informação.

Tabela 6.3. Características histopatológicas dos linfonodos positivos dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=148)

Variáveis	Nº (%)
Número de linfonodos positivos na BLS	
1	113 (76,4)
2	30 (20,2)
3	2 (1,4)
4	3 (2,0)
Crítérios de Rotterdam	
< 0,1 mm	15 (10,1)
0,1-1 mm	17 (11,5)
> 1 mm	54 (36,5)
Sem informação	62 (41,9)
Linfadenectomia complementar	
Não	5 (3,4)
Sim	143 (96,6)
Número de linfonodos retirados na linfadenectomia*	
≤10 linfonodos	37 (25,9)
>10-20 linfonodos	71 (49,6)
>20 linfonodos	35 (24,5)
Total de linfonodos positivos*,**	
1	89 (62,2)
2 ou 3	43 (30,1)
4 ou +	11 (7,7)
Linfonodo não sentinela positivo*	
Presente	32 (22,4)
Ausente	111 (77,6)
Total	148 (100,0)

*Em 5 pacientes com linfonodo sentinela positivo não foi realizada linfadenectomia complementar

**Considerando a soma dos linfonodos positivos na BLS e na linfadenectomia complementar

BLS = Biópsia de linfonodo sentinela

As informações contidas na Tabela 6.4 referem-se às características do tratamento, do padrão de recidiva e do óbito nos pacientes incluídos no estudo. A imunoterapia adjuvante com 0,4% e a radioterapia adjuvante com 0,4%, quase não foram utilizadas nesse período. Poucos pacientes reuniram condições clínicas para realizar cirurgia paliativa (11,0%), quimioterapia paliativa (11,6%), radioterapia paliativa (11,4%) e imunoterapia paliativa (7,3%). Do ponto de vista das recidivas do MC, 7,3% apresentaram recidiva local, 18,7% recidiva locorregional e 28,1% recidiva sistêmica. Um total de 32,2% dos pacientes evoluíram para o óbito.

Tabela 6.4. Características do tratamento, do padrão de recidiva e óbito dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	N (%)
Imunoterapia adjuvante	
Não	532 (99,6)
Sim	2 (0,4)
Radioterapia adjuvante	
Não	532 (99,6)
Sim	2 (0,4)
Cirurgia paliativa	
Não	475 (89,0)
Sim	59 (11,0)
Quimioterapia paliativa	
Não	472 (88,4)
Sim	62 (11,6)
Radioterapia paliativa	
Não	473 (88,6)
Sim	61 (11,4)
Imunoterapia paliativa	
Não	495 (92,7)
Sim	39 (7,3)
Recidiva local	
Não	495 (92,7)
Sim	39 (7,3)
Recidiva locorregional	
Não	434 (81,3)
Sim	100 (18,7)
Recidiva sistêmica	
Não	384 (71,9)
Sim	150 (28,1)
Óbito	
Não	362 (67,8)
Sim com melanoma	164 (30,7)
Sim sem melanoma	8 (1,5)
Total	534 (100,0)

O estadiamento TNM, baseado na 8ª edição da AJCC do melanoma cutâneo, está representado na Tabela 6.5. Em relação a extensão do tumor (T), a maioria era representada por pacientes T4b (19,9%), T2a (19,3%) e T3b (15,4%). A maior parte dos pacientes (72,3%) não apresentavam linfonodos regionais positivos. Dos que apresentavam linfonodos regionais positivos, 95 (17,8%) eram N1a. Quando distribuídos por estádios patológicos, 31,3% estágio I, 39,7% estágio II e 26,2% estágio III.

Tabela 6.5. Características do estadiamento TNM baseado na 8ª edição da AJCC dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Nº (%)
Extensão do tumor (T)	
Tx	15 (2,8)
T1a	41 (7,7)
T1b	45 (8,4)
T2a	103 (19,3)
T2b	38 (7,1)
T3a	67 (12,5)
T3b	82 (15,4)
T4a	37 (6,9)
T4b	106 (19,9)
Linfonodos regionais (N)	
N0	386 (72,3)
N1a*	95 (17,8)
N2a*	42 (7,9)
N3a*	11 (2,0)
Grupamento por estádios – AJCC 8ª edição	
IA	77 (14,4)
IB	90 (16,9)
IIA	82 (15,4)
IIB	75 (14,0)
IIC	55 (10,3)
IIIA	25 (4,7)
IIIB	22 (4,1)
IIIC	86 (16,1)
IIID	7 (1,3)
Sem informação	15 (2,8)
Total	534 (100,0)

*Não houve casos nas categorias b e c

AJCC = *American Joint Committee on Cancer*

TNM = T: Tumor, N: Linfonodos, M: Metástase

6.2 ANÁLISE DA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (SLD) EM 5 ANOS E 10 ANOS

O estudo apresentou taxa de SLD em 5 anos de 68,8% ($\pm 2,1$) e em 10 anos de 60,0% ($\pm 2,4$), com sobrevida média de 86,4 meses ($\pm 2,0$) descrita na Tabela 6.6 e ilustrada na curva de sobrevida na Figura 6.2.

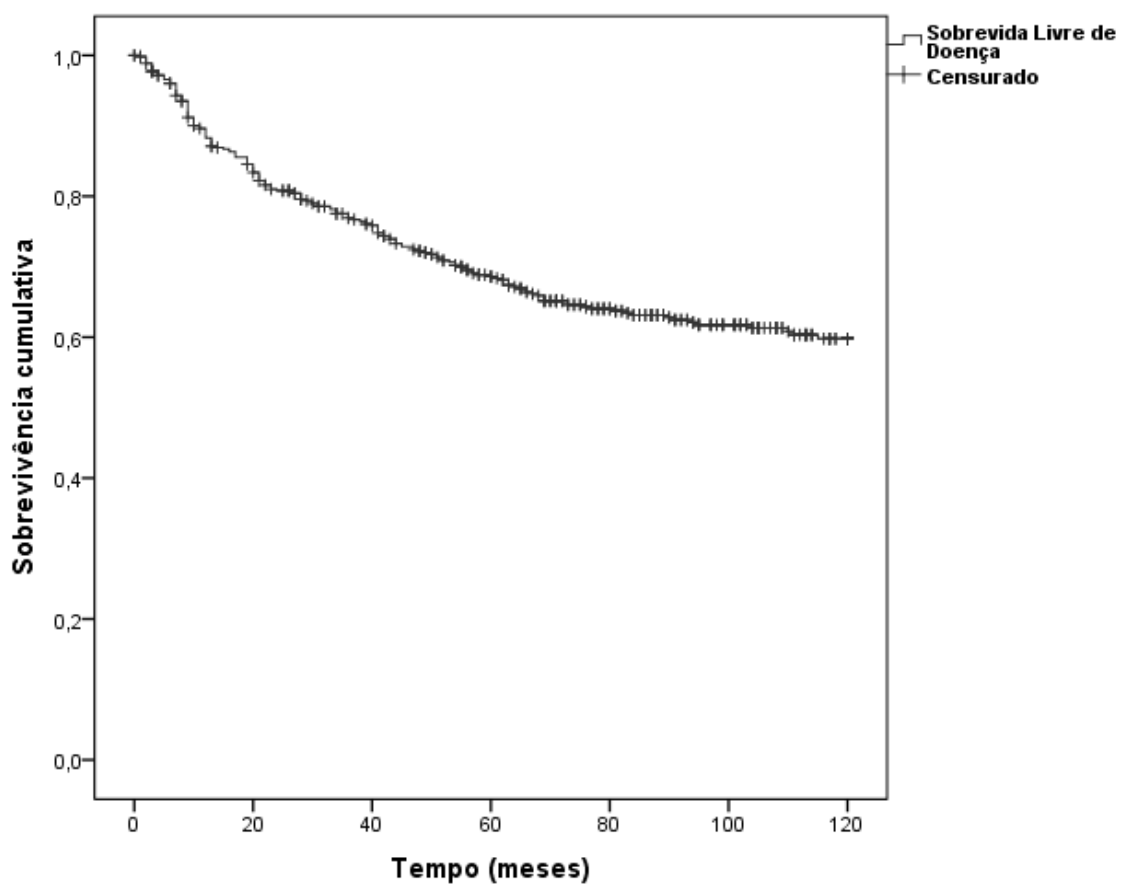


Figura 6.2: Curva de Sobrevida Livre de Doença.

Os fatores associados com a SLD estão apresentados nas Tabelas 6.6 e 6.7. Na análise univariada a idade ($p=0,001$), o sexo ($p<0,001$), os anos de estudo ($p=0,040$), a topografia ($p=0,007$), o tipo clínico ($p<0,001$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), o nível de Clark ($p<0,001$), a ulceração ($p<0,001$), a regressão ($p<0,001$), a mitose ($p<0,001$), o linfonodo sentinela ($p<0,001$) (figura 6.3), a linfadenectomia complementar ($p<0,001$) e a análise combinada entre o linfonodo sentinela e a linfadenectomia complementar ($p<0,001$) (figura 6.4), estiveram associados com pior SLD. Já a cor da pele ($p=0,071$) e o local de residência ($p=0,065$) não foram estatisticamente significantes.

Tabela 6.6. Sobrevida Livre de Doença em 5 anos e 10 anos avaliando as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SLD 5 anos %(\pm DP)	SLD 10 anos %(\pm DP)	Tempo de sobrevida média(\pm DP)	Valor de p
Total	185 (34,6)	68,8 (2,1)	60,0 (2,4)	86,4 (2,0)	
Idade					
<60 anos	95 (28,8)	74,9 (2,5)	66,2 (3,0)	92,5 (2,4)	<0,001
\geq 60 anos	90 (44,1)	58,9 (3,6)	49,2 (4,1)	76,4 (3,4)	
Sexo					
Masculino	104 (43,2)	60,2 (3,3)	49,5 (3,7)	76,7 (3,2)	<0,001
Feminino	81 (27,6)	75,7 (2,6)	67,9 (3,1)	94,0 (2,5)	
Anos de estudo					
\leq 9 anos	117 (38,7)	65,1 (2,8)	55,9 (3,2)	82,7 (2,7)	0,040
> 9 anos	68 (29,3)	73,8 (3,0)	64,8 (3,7)	91,2 (2,9)	
Cor da pele					
Branca	149 (33,1)	70,0 (2,3)	61,1 (2,7)	88,1 (2,1)	0,071
Não branca	36 (42,9)	62,8 (5,4)	53,6 (5,8)	77,6 (5,4)	
Local de residência					
Estado do Rio de Janeiro	137 (32,9)	71,1 (2,3)	61,5 (2,8)	88,4 (2,2)	0,065
Outros estados	48 (41,0)	60,8 (4,8)	53,3 (5,1)	79,0 (4,5)	
Topografia					
Membro superior	19 (21,3)	77,6 (4,7)	75,9 (4,9)	98,5 (4,3)	0,007
Membro inferior e tronco	166 (37,3)	67,1 (2,3)	56,7 (2,7)	84,0 (2,2)	
Tipo clínico					
Melanoma extensivo superficial	47 (19,2)	85,5 (2,3)	77,7 (2,9)	102,1 (2,3)	<0,001
Outros*	138 (47,8)	54,7 (3,1)	44,4 (3,5)	73,1 (2,9)	

*Inclui melanoma nodular, lentiginoso acral e outros

SLD = Sobrevida Livre de Doença

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

Tabela 6.7. Sobrevida Livre de Doença em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SLD 5 anos %(±DP)	SLD 10 anos %(±DP)	Tempo de sobrevida média(±DP)	Valor de p
Espessura de Breslow					
≤1mm	12 (14,0)	85,4 (4,1)	83,6 (4,4)	105,7 (3,8)	<0,001
>1-2 mm	21 (14,9)	89,4 (2,7)	82,7 (3,5)	106,9 (2,6)	
>2-4 mm	59 (39,6)	67,3 (4,1)	50,3 (5,0)	83,5 (3,8)	
>4 mm	93 (58,9)	43,1 (4,1)	35,4 (4,4)	60,3 (3,9)	
Níveis de Clark					
II	2 (6,7)	92,9 (4,8)	92,9 (4,8)	112,1 (5,3)	<0,001
III	38 (22,9)	82,7 (3,1)	71,6 (4,1)	99,7 (2,9)	
IV	96 (38,6)	66,7 (3,1)	55,9 (3,6)	83,4 (3,0)	
V	43 (58,9)	36,6 (6,0)	36,6 (6,0)	57,4 (5,9)	
Ulceração					
Presente	125 (50,6)	50,8 (3,4)	42,8 (3,6)	67,8 (3,2)	<0,001
Ausente	44 (21,6)	84,7 (2,6)	74,1 (3,5)	102,0 (2,5)	
Regressão					
Presente	43 (22,2)	81,7 (2,9)	73,4 (3,7)	99,0 (2,9)	<0,001
Ausente	101 (43,2)	59,8 (3,4)	51,2 (3,7)	78,3 (3,1)	
Mitoses					
Presente	109 (42,2)	62,2 (3,1)	52,7 (3,4)	79,7 (3,0)	0,001
Ausente	3 (9,4)	89,4 (5,9)	89,4 (5,9)	109,7 (5,6)	
Linfonodo sentinela					
Positivo	82 (55,4)	47,7 (4,3)	37,1 (4,7)	62,1 (4,2)	<0,001
Negativo	103 (26,7)	76,8 (2,3)	68,3 (2,7)	95,5 (2,1)	
Linfadenectomia complementar					
Sim	80 (55,9)	47,2 (4,3)	37,9 (4,7)	61,9 (4,3)	<0,001
Não	105 (26,9)	76,8 (2,2)	67,7 (2,7)	95,3 (2,1)	
Linfonodo sentinela e linfadenectomia complementar					
LS negativo	103 (26,7)	76,8 (2,3)	68,3 (2,7)	95,5 (2,1)	<0,001
LS positivo e LFDC negativa	55 (49,5)	56,0 (4,8)	44,1 (5,5)	70,7 (4,7)	
LS positivo e LFDC positiva	25 (78,1)	14,5 (6,7)	14,5 (6,7)	29,3 (7,2)	

SLD = Sobrevida Livre de Doença

LS = Linfonodo sentinela

LFDC = Linfadenectomia complementar

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

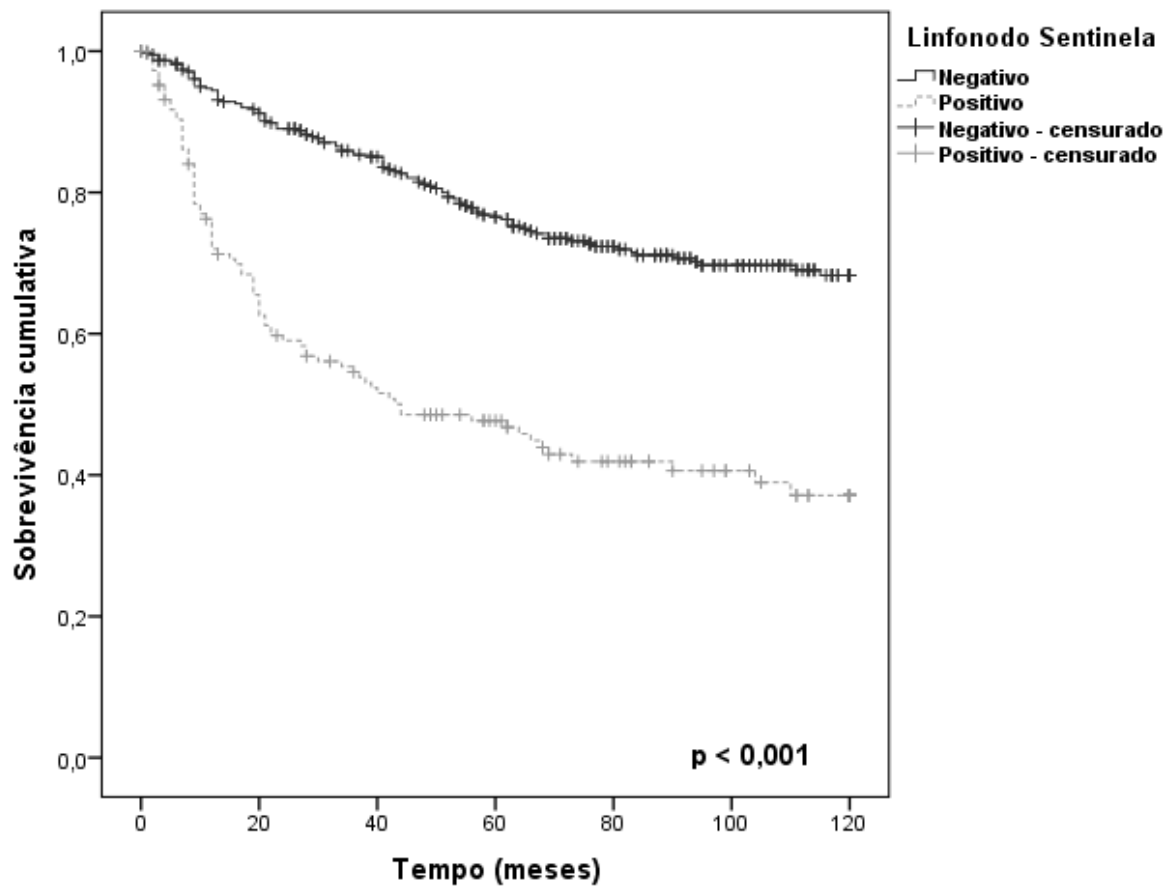


Figura 6.3: Curva de Sobrevida Livre de Doença conforme a presença de metástase no linfonodo sentinela.

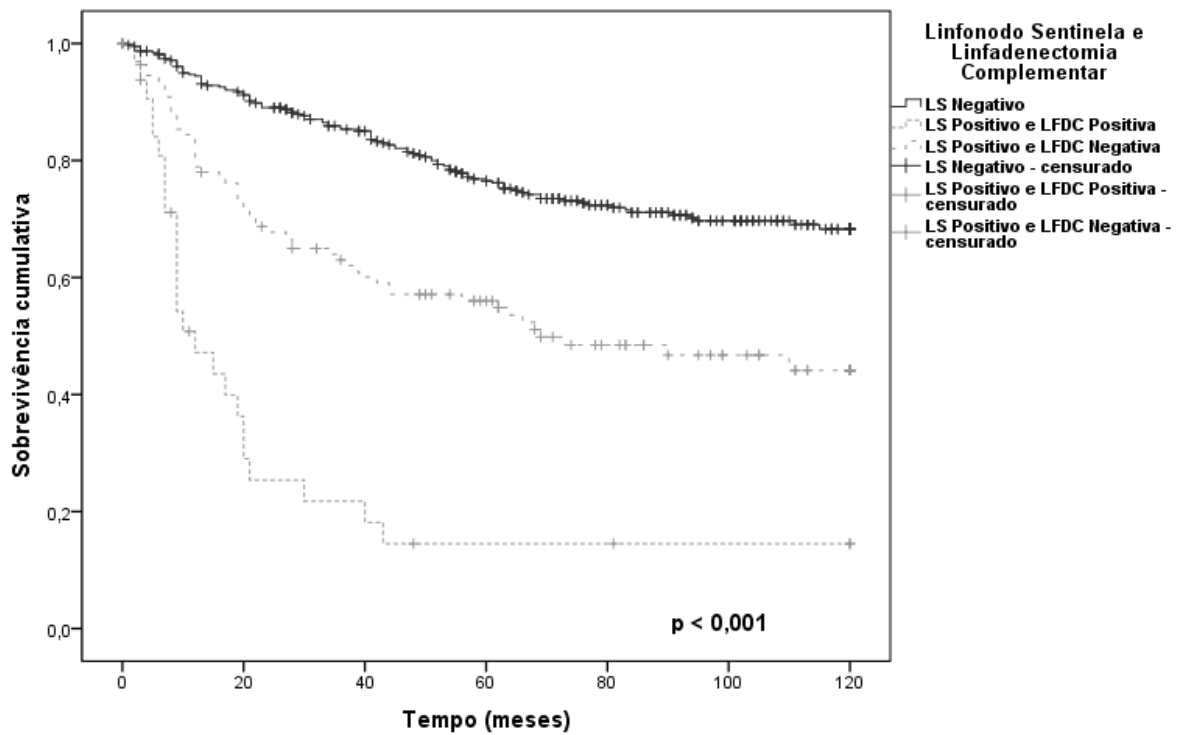


Figura 6.4: Curva de Sobrevida Livre de Doença conforme a presença de metástase no linfonodo sentinela e na linfadenectomia complementar.

LS = Linfonodo sentinela

LFDC = Linfadenectomia complementar

Já em relação às características dos linfonodos positivos observadas na Tabela 6.8, a presença de linfonodo não sentinela positivo ($p < 0,001$), e o número de linfonodos ressecados na linfadenectomia complementar ($p = 0,026$), estavam associados com a piora na SLD. O restante das características, dentre elas o critério de Rotterdam ($p = 0,385$), não foram estatisticamente significantes.

Tabela 6.8. Sobrevida Livre de Doença em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos linfonodos positivos dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=148)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SLD 5 anos %(\pm DP)	SLD 10 anos %(\pm DP)	Tempo de sobrevida média(\pm DP)	Valor de p
Número de linfonodos positivos na BLS					
1	59 (52,2)	49,6 (4,9)	42,0 (5,2)	64,9 (4,9)	0,215
2 ou +	23 (65,7)	42,0 (8,7)	22,6 (9,2)	53,6 (8,1)	
Crítérios de Rotterdam					
<0,1 mm	9 (60,0)	34,5 (13,1)	34,5 (13,1)	54,0 (13,2)	0,385
0,1-1,0 mm	6 (35,3)	73,1 (11,6)	41,7 (19,4)	83,2 (11,8)	
>1,0 mm	31(57,4)	40,0 (7,0)	37,2 (7,1)	55,7 (7,2)	
Número de linfonodos na linfadenectomia					
≤ 10 linfonodos	19 (51,4)	45,4 (8,8)	40,3 (9,1)	61,7 (8,8)	0,026
>10-20 linfonodos	48 (67,6)	38,3 (5,9)	27,1 (6,2)	52,4 (5,7)	
>20 linfonodos	13 (37,1)	67,8 (8,0)	58,0 (9,4)	81,7 (8,5)	
Total de linfonodos positivos					
1	43 (48,3)	54,5 (5,4)	47,6 (5,7)	70,2 (5,4)	0,085
2 ou 3	29 (67,4)	38,4 (7,7)	22,8 (7,9)	51,2 (7,3)	
4 ou +	1 (33,3)	66,7 (27,2)	66,7 (27,2)	83,0 (30,2)	
Linfonodo não sentinela positivo					
Presente	25 (78,1)	14,5 (6,7)	14,5 (6,7)	29,3 (7,5)	<0,001
Ausente	55 (49,5)	56,0 (4,8)	44,1 (5,5)	70,7 (4,7)	

BLS = Biópsia de linfonodo sentinela

SLD = Sobrevida Livre de Doença

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

Levando em consideração o estadiamento TNM, da 8ª edição da AJCC, representado na Tabela 6.9, quanto maior o estágio patológico, pior a SLD (figura 6.5).

Tabela 6.9. Sobrevida Livre de Doença avaliando as características do estadiamento TNM baseado na 8ª edição da AJCC dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SLD 5 anos %(±DP)	SLD 10 anos %(±DP)	Tempo de sobrevida média(±DP)	Valor de p
Extensão do tumor (T)					
T1	12 (14,0)	85,4 (4,1)	83,6 (4,4)	105,7 (3,8)	<0,001
T2	21 (14,9)	89,4 (2,7)	82,7 (3,5)	106,9 (2,6)	
T3	59 (39,6)	67,3 (4,1)	50,3 (5,0)	83,5 (3,8)	
T4	85 (59,4)	43,1 (4,3)	34,4 (4,6)	60,0 (4,1)	
Linfonodos regionais (N)					
0	103 (26,7)	76,8 (2,3)	68,3 (2,7)	95,5 (2,1)	<0,001
I	46 (48,4)	54,7 (5,3)	45,7 (5,8)	70,0 (5,3)	
II	28 (66,7)	38,2 (7,9)	22,6 (7,9)	50,9 (7,4)	
III	8 (72,7)	22,7 (13,6)	22,7 (13,6)	37,2 (14,6)	
Grupamento por estádios – AJCC 8ª edição					
I	18 (10,8)	92,7 (2,1)	87,1 (2,9)	111,1 (2,0)	<0,001
II	81 (38,2)	65,3 (3,5)	53,9 (4,1)	84,2 (3,1)	
III	78 (55,7)	47,9 (4,4)	36,7 (4,8)	62,2 (4,3)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer

SLD = Sobrevida Livre de Doença

TNM = T: Tumor, N: Linfonodos, M: Metástase

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

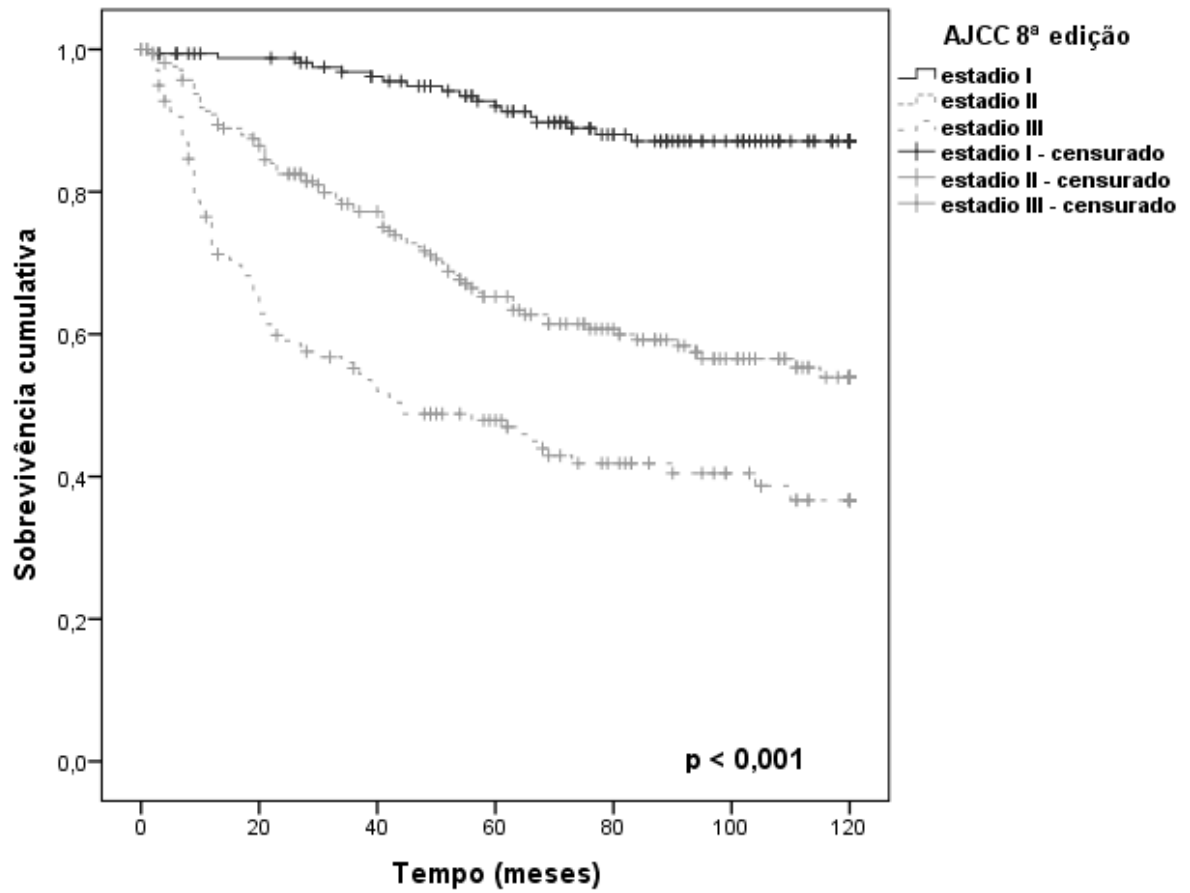


Figura 6.5: Curva de Sobrevida Livre de Doença conforme o estadiamento da AJCC 8ª edição.

6.3 ANÁLISE DA SOBREVIDA MELANOMA ESPECÍFICA (SME) EM 5 ANOS E 10 ANOS

Na análise da SME o estudo mostrou uma taxa de sobrevida em 5 anos de 75,6% ($\pm 1,9$) e em 10 anos 63,3% ($\pm 2,5$), com uma sobrevida média de 93,5 meses ($\pm 1,8$) detalhada na Tabela 6.10 e ilustrada na curva de sobrevida na Figura 6.6.

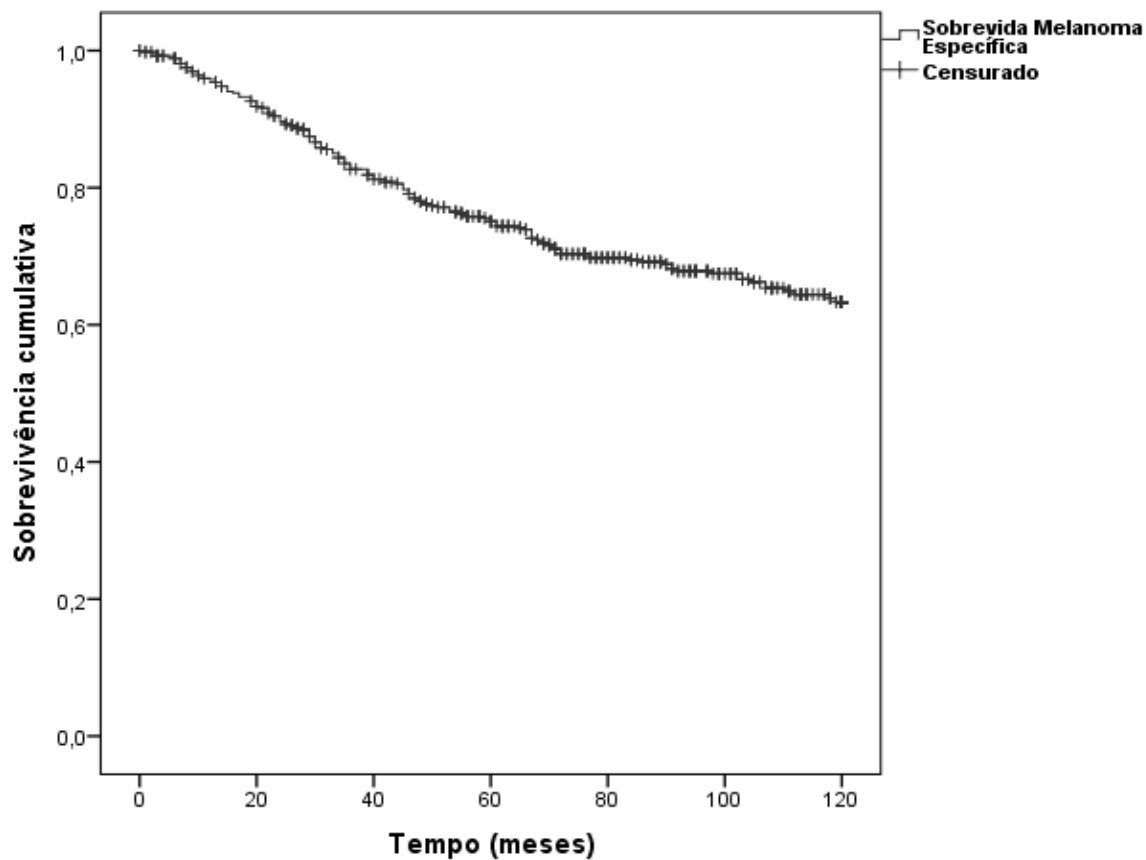


Figura 6.6: Curva de Sobrevida Melanoma Específica.

Os fatores relacionados com a SME estão apresentados nas Tabelas 6.10 e 6.11. Na análise univariada a idade ($p=0,002$), o sexo ($p<0,001$), os anos de estudo ($p=0,038$), a topografia ($p=0,007$), o tipo clínico ($p<0,001$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), o nível de Clark ($p<0,001$), a ulceração ($p<0,001$), a regressão ($p<0,001$), a mitose ($p=0,009$), o linfonodo sentinela ($p<0,001$) (figura 6.7), a linfadenectomia complementar ($p<0,001$) e a análise combinada entre o linfonodo sentinela e a linfadenectomia complementar ($p<0,001$) (figura 6.8), foram estatisticamente significantes e estavam associados com a pior SME. Já a cor da pele ($p=0,342$) e o local de residência ($p=0,067$) não foram estatisticamente significantes.

Tabela 6.10. Sobrevida Melanoma Específica em 5 anos e 10 anos avaliando as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SME 5 anos %(\pm DP)	SME 10 anos %(\pm DP)	Tempo de sobrevida média(\pm DP)	Valor de p
Total	159 (29,8)	75,6 (1,9)	63,3 (2,5)	93,5 (1,8)	
Idade					
<60 anos	84 (25,5)	80,1 (2,3)	68,3 (3,0)	98,2 (2,1)	0,002
\geq 60 anos	75 (36,8)	68,3 (3,4)	55,2 (4,3)	86,1 (3,1)	
Sexo					
Masculino	91 (37,8)	67,9 (3,2)	53,2 (3,9)	85,4 (2,9)	<0,001
Feminino	68 (23,2)	81,7 (2,4)	71,5 (3,1)	100,0 (2,2)	
Anos de estudo					
\leq 9 anos	102 (33,8)	71,5 (2,7)	59,7 (3,3)	90,1 (2,5)	0,038
> 9 anos	57 (24,6)	81,1 (2,7)	68,1 (3,8)	98,1 (2,6)	
Cor da pele					
Branca	130 (28,9)	76,2 (2,1)	64,5 (2,7)	94,2 (2,0)	0,342
Não branca	29 (34,5)	72,1 (5,1)	57,1 (6,7)	90,0 (4,7)	
Local de residência					
Estado do Rio de Janeiro	117 (28,1)	77,4 (2,1)	65,2 (2,8)	95,3 (2,0)	0,067
Outros estados	42 (35,9)	68,8 (4,5)	56,4 (5,4)	87,0 (4,1)	
Topografia					
Membro superior	15 (16,9)	82,8 (4,2)	81,2 (4,4)	103,5 (4,0)	0,007
Membro inferior e Tronco	144 (32,4)	74,1 (2,2)	60,0 (2,8)	91,6 (2,0)	
Tipo clínico					
Melanoma extensivo superficial	39 (15,9)	90,3 (2,0)	79,3 (3,1)	106,9 (2,0)	<0,001
Outros*	120 (41,5)	63,0 (3,0)	49,6 (3,6)	82,1 (2,7)	

*Inclui melanoma nodular, lentiginoso acral e outros

SME = Sobrevida Melanoma Específica

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

Tabela 6.11. Sobrevida Melanoma Específica em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SME 5 anos %(±DP)	SME 10 anos %(±DP)	Tempo de sobrevida média(±DP)	Valor de p
Espessura de Breslow					
≤1mm	10 (11,6)	89,5 (3,5)	85,9 (4,2)	108,6 (3,4)	<0,001
>1-2 mm	20 (14,2)	93,2 (2,2)	81,5 (3,9)	109,4 (2,7)	
>2-4 mm	47 (31,5)	74,7 (3,8)	57,9 (5,1)	93,5 (3,3)	
>4 mm	82 (51,9)	53,4 (4,1)	39,6 (4,8)	71,2 (3,7)	
Níveis de Clark					
II	2 (6,7)	92,9 (4,8)	92,9 (4,8)	112,1 (5,3)	<0,001
III	33 (19,9)	87,3 (2,7)	71,9 (4,5)	104,5 (2,5)	
IV	83 (33,3)	74,5 (2,9)	60,5 (3,6)	91,2 (2,6)	
V	37 (50,7)	46,2 (6,2)	42,9 (6,6)	70,1 (5,9)	
Ulceração					
Presente	113 (45,7)	57,7 (3,3)	45,1 (3,8)	76,8 (3,0)	<0,001
Ausente	33 (16,2)	90,4 (2,2)	79,3 (3,4)	107,7 (2,0)	
Regressão					
Presente	39 (20,1)	85,8 (2,6)	73,0 (4,1)	103,5 (2,5)	<0,001
Ausente	85 (36,3)	68,3 (3,2)	58,1 (3,6)	86,8 (2,9)	
Mitoses					
Presente	93 (36,0)	69,3 (3,0)	58,7 (3,4)	88,4 (2,7)	0,009
Ausente	3 (9,4)	89,1 (6,0)	89,1 (6,0)	109,8 (5,6)	
Linfonodo sentinela					
Positivo	74 (50,0)	52,7 (4,3)	41,6 (4,9)	71,9 (4,0)	<0,001
Negativo	85 (22,0)	84,3 (1,9)	71,6 (2,8)	101,8 (1,8)	
Linfadenectomia complementar					
Sim	72 (50,3)	52,3 (4,3)	42,5 (4,9)	71,8 (4,0)	<0,001
Não	87 (22,3)	84,2 (1,9)	71,1 (2,8)	101,6 (1,8)	
Linfonodo sentinela e linfadenectomia complementar					
LS negativo	85 (22,0)	84,3 (1,9)	71,6 (2,8)	101,8 (1,8)	<0,001
LS positivo e LFDC negativa	48 (43,2)	62,0 (4,8)	49,5 (5,7)	80,4 (4,4)	
LS positivo e LFDC positiva	24 (75,0)	16,8 (7,1)	16,8 (7,1)	40,2 (7,1)	

SME = Sobrevida Melanoma Específica

LS = Linfonodo sentinela

LFDC = Linfadenectomia complementar

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

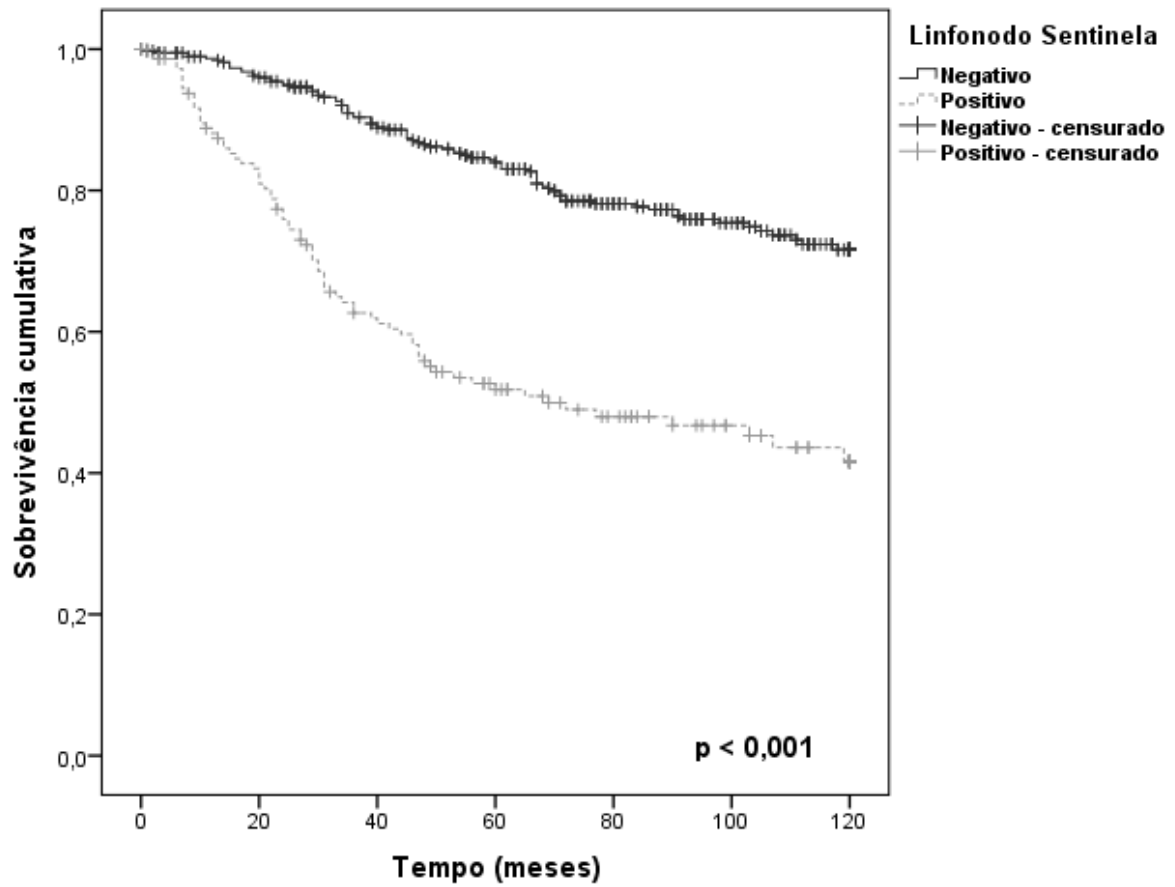


Figura 6.7: Curva de Sobrevida Melanoma Específica conforme a presença de metástase no linfonodo sentinela.

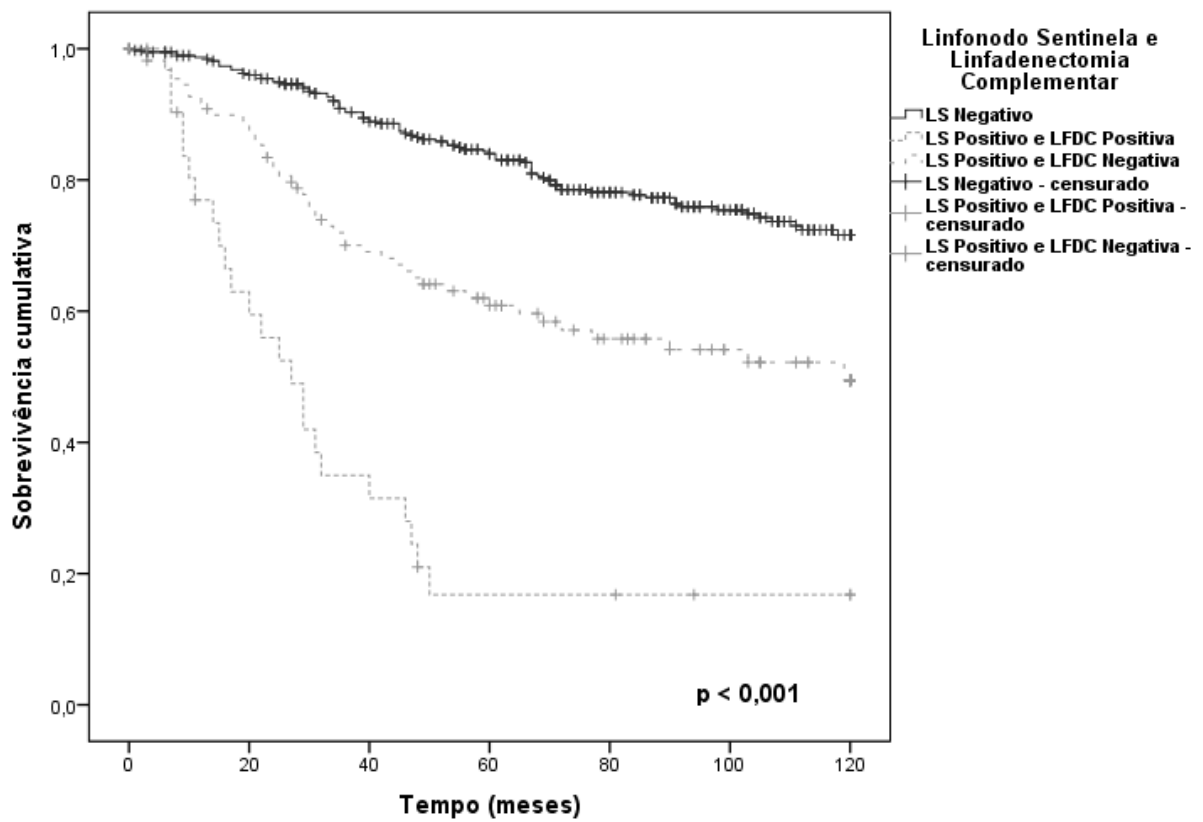


Figura 6.8: Curva de Sobrevivência Melanoma Específica conforme a presença de metástase no linfonodo sentinela e na linfadenectomia complementar.

LS = Linfonodo sentinela

LFDC = Linfadenectomia complementar

Ao analisar as características dos linfonodos positivos observadas na Tabela 6.12, apenas a presença de linfonodo não sentinela positivo ($p < 0,001$) estava associado com pior SME. O restante das características incluindo o critério de Rotterdam ($p = 0,430$), não foram estatisticamente significantes.

Tabela 6.12. Sobrevida Melanoma Específica em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos linfonodos positivos dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=148)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SME 5 anos %(\pm DP)	SME 10 anos %(\pm DP)	Tempo de sobrevida média(\pm DP)	Valor de p
Número de linfonodos positivos na BLS					
1	55 (48,7)	55,2 (4,9)	41,3 (5,9)	74,0 (4,5)	0,427
2 ou +	19 (54,3)	44,1 (8,9)	40,4 (8,9)	64,8 (8,4)	
Critérios de Rotterdam					
<0,1 mm	9 (60,0)	40,2 (13,6)	32,1 (13,0)	63,4 (11,3)	0,430
0,1-1,0 mm	6 (35,3)	79,3 (10,7)	34,7 (18,6)	90,1 (11,4)	
>1,0 mm	29(53,7)	44,5 (7,2)	38,2 (7,4)	64,6 (6,6)	
Número de linfonodos na linfadenectomia					
\leq 10 linfonodos	18 (48,6)	54,3 (8,8)	39,9 (9,9)	67,7 (8,6)	0,107
>10-20 linfonodos	42 (59,2)	46,1 (6,0)	34,7 (6,8)	66,7 (5,4)	
>20 linfonodos	12 (34,3)	67,3 (8,1)	62,1 (9,0)	87,1 (7,8)	
Total de linfonodos positivos					
1	40 (44,9)	60,7 (5,4)	45,6 (6,8)	78,7 (5,0)	0,347
2 ou 3	24 (55,8)	42,5 (7,9)	39,4 (7,9)	65,3 (7,3)	
4 ou +	1 (33,3)	66,7 (27,2)	66,7 (27,2)	89,0 (25,3)	
Linfonodo não sentinela positivo					
Presente	24 (75,0)	16,8 (7,1)	16,8 (7,1)	40,2 (7,1)	<0,001
Ausente	48 (43,2)	62,0 (4,8)	49,5 (5,7)	80,4 (4,4)	

BLS = Biópsia de linfonodo sentinela

SME = Sobrevida Melanoma Específica

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

Quando se leva em consideração o estadiamento TNM, da 8ª edição da AJCC, representado na Tabela 6.13 e ilustrado na Figura 6.9, quanto maior o estágio patológico, pior a SME.

Tabela 6.13. Sobrevida Melanoma Específica avaliando as características do estadiamento TNM baseado na 8ª edição da AJCC dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SME 5 anos %(±DP)	SME 10 anos %(±DP)	Tempo de sobrevida média(±DP)	Valor de p
Extensão do tumor (T)					
T1	10 (11,6)	89,5 (3,5)	85,9 (4,2)	108,6 (3,4)	<0,001
T2	20 (14,2)	93,2 (2,2)	81,5 (3,9)	109,4 (2,2)	
T3	47 (31,5)	74,7 (3,8)	57,9 (5,1)	93,5 (3,3)	
T4	75 (52,4)	53,6 (4,3)	38,5 (5,1)	71,5 (3,8)	
Linfonodos regionais (N)					
0	85 (22,0)	84,3 (1,9)	71,6 (2,8)	101,8 (1,8)	<0,001
I	43 (45,3)	60,6 (5,2)	43,9 (6,7)	78,2 (4,8)	
II	23 (54,8)	42,8 (8,0)	39,7 (8,0)	65,7 (7,4)	
III	8 (72,7)	21,2 (13,6)	21,2 (13,6)	39,6 (13,7)	
Grupamento por estádios – AJCC 8ª edição					
I	15 (9,0)	96,1 (1,6)	87,7 (3,1)	113,5 (1,6)	<0,001
II	67 (31,6)	75,7 (3,1)	59,1 (4,2)	93,3 (2,7)	
III	70 (50,0)	53,2 (4,4)	41,4 (5,1)	72,4 (4,0)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer

SME = Sobrevida Melanoma Específica

TNM = T: Tumor, N: Linfonodos, M: Metástase

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

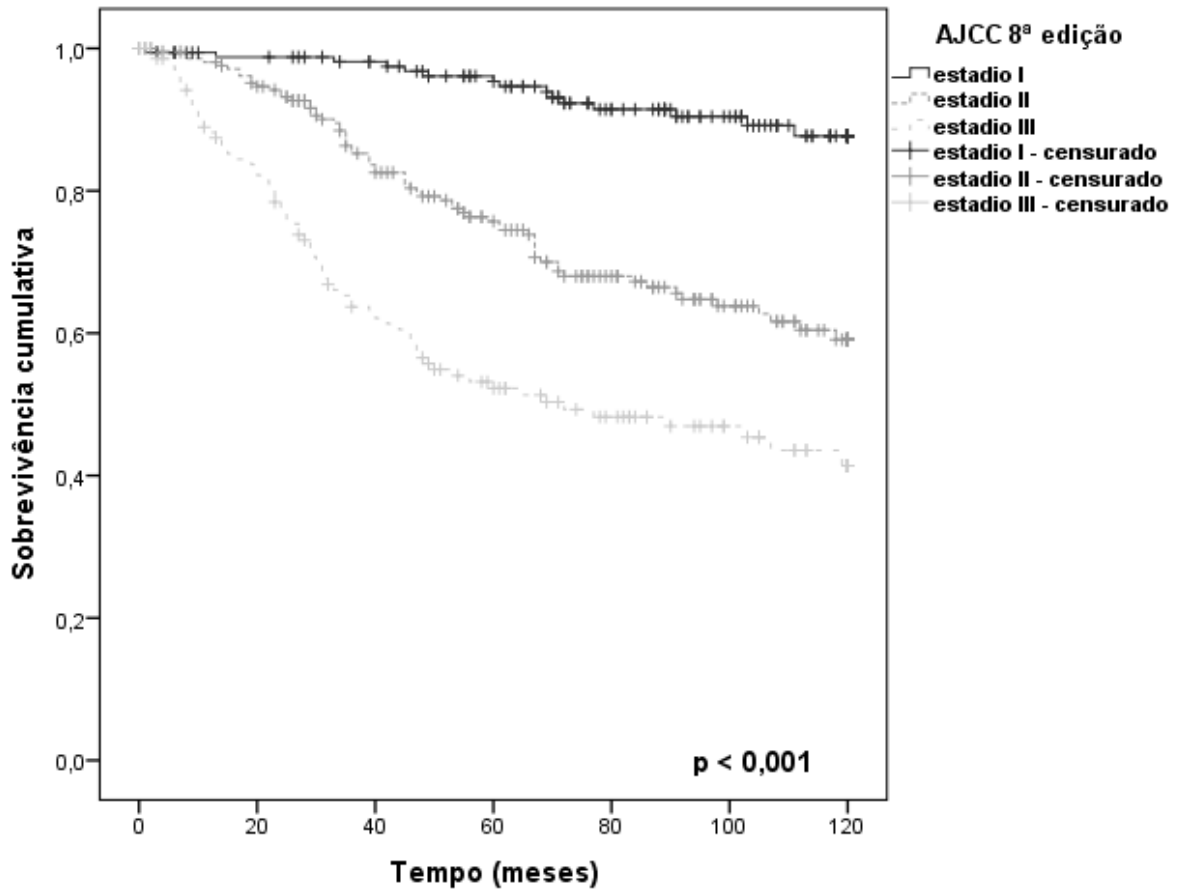


Figura 6.9: Curva de Sobrevivência Melanoma Específica conforme o estadiamento da AJCC 8ª edição.

6.4 ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL (SG) EM 5 ANOS E 10 ANOS

O estudo mostrou uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 74,8% ($\pm 2,0$) e em 10 anos de 62,1% ($\pm 2,5$), com uma sobrevida média de 92,8 meses ($\pm 1,8$) representada na Tabela 6.14 e ilustrada na curva de sobrevida na Figura 6.10.

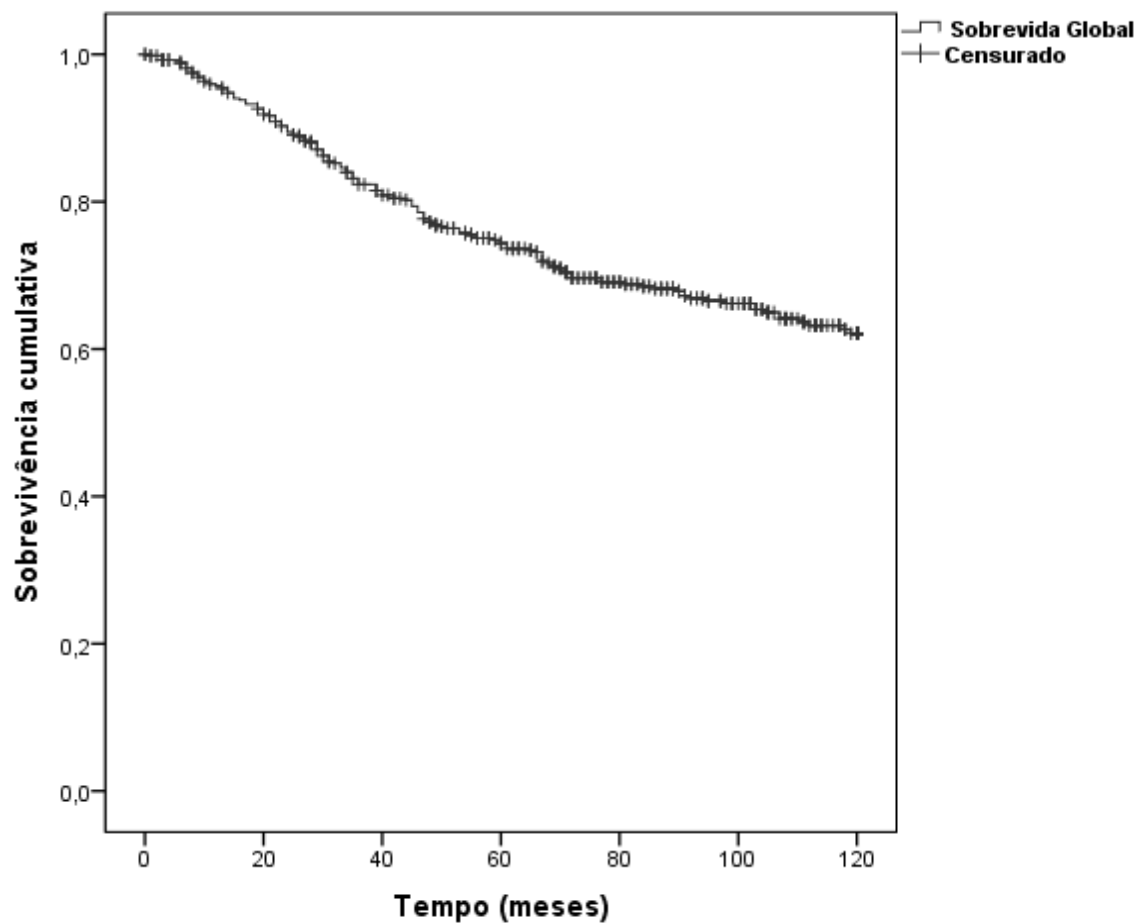


Figura 6.10: Curva de Sobrevida Global.

Os fatores associados com a SG estão descritos nas Tabelas 6.14 e 6.15. Na análise univariada a idade ($p=0,001$), o sexo ($p<0,001$), a topografia ($p=0,004$), o tipo clínico ($p<0,001$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), o nível de Clark ($p<0,001$), a ulceração ($p<0,001$), a regressão ($p<0,001$), a mitose ($p=0,008$), o linfonodo sentinela ($p<0,001$) (figura 6.11), a linfadenectomia complementar ($p<0,001$) e a análise combinada entre o linfonodo sentinela e a linfadenectomia complementar ($p<0,001$) (figura 6.12) estavam associados com pior SG. Já os anos de estudo ($p=0,068$), a cor da pele ($p=0,340$) e o local de residência ($p=0,051$) não foram estatisticamente significantes.

Tabela 6.14. Sobrevida Global em 5 anos e 10 anos avaliando as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SG 5 anos %(\pm DP)	SG 10 anos %(\pm DP)	Tempo de sobrevida média(\pm DP)	Valor de p
Total	165 (30,9)	74,8 (2,0)	62,1 (2,5)	92,8 (1,8)	
Idade					
<60 anos	86 (26,1)	79,8 (2,3)	67,5 (3,1)	97,8 (2,1)	0,001
\geq 60 anos	79 (38,7)	66,8 (3,4)	53,3 (4,3)	84,7 (3,2)	
Sexo					
Masculino	95 (39,4)	67,1 (3,2)	51,3 (3,9)	84,4 (2,9)	<0,001
Feminino	70 (23,9)	81,0 (2,4)	70,9 (3,1)	99,4 (2,2)	
Anos de estudo					
\leq 9 anos	104 (34,4)	71,2 (2,7)	59,0 (3,3)	89,7 (2,4)	0,068
> 9 anos	61 (26,3)	79,7 (2,8)	66,3 (3,8)	96,8 (2,6)	
Cor da pele					
Branca	135 (30,0)	75,5 (2,1)	63,2 (2,7)	93,4 (1,9)	0,340
Não branca	30 (35,7)	71,0 (5,1)	56,3 (6,7)	89,1 (4,7)	
Local de residência					
Estado do Rio de Janeiro	121 (29,0)	76,7 (2,2)	64,3 (2,8)	94,6 (2,0)	0,051
Outros estados	44 (37,6)	68,1 (4,5)	54,4 (5,4)	85,9 (4,1)	
Topografia					
Membro superior	15 (16,9)	82,8 (4,2)	81,2 (4,4)	103,5 (3,9)	0,004
Membro inferior e Tronco	150 (33,7)	73,2 (2,2)	58,5 (2,8)	90,7 (2,0)	
Tipo clínico					
Melanoma extensivo superficial	40 (16,3)	89,8 (2,0)	78,9 (3,2)	106,6 (2,0)	<0,001
Outros*	125 (43,3)	62,1 (3,0)	47,9 (3,6)	81,0 (2,6)	

*Inclui melanoma nodular, lentiginoso acral e outros

SG = Sobrevida Global

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

Tabela 6.15. Sobrevida Global em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SG 5 anos %(±DP)	SG 10 anos %(±DP)	Tempo de sobrevida média(±DP)	Valor de p
Espessura de Breslow					
≤1mm	10 (11,6)	89,5 (3,5)	85,9 (4,2)	108,6 (3,4)	<0,001
>1-2 mm	20 (14,2)	93,2 (2,2)	81,5 (3,9)	109,4 (2,2)	
>2-4 mm	50 (33,6)	73,5 (3,9)	56,1 (5,1)	92,0 (3,4)	
>4 mm	85 (53,8)	52,1 (4,1)	37,3 (4,8)	70,0 (3,7)	
Níveis de Clark					
II	2 (6,7)	92,9 (4,8)	92,9 (4,8)	112,1 (5,3)	<0,001
III	35 (21,1)	86,7 (2,8)	70,4 (4,6)	103,7 (2,6)	
IV	85 (34,1)	74,2 (2,9)	59,7 (3,6)	90,6 (2,6)	
V	38 (52,1)	44,9 (6,2)	41,7 (6,5)	69,2 (95,6)	
Ulceração					
Presente	115 (46,6)	57,4 (3,3)	45,5 (3,7)	76,3 (3,0)	<0,001
Ausente	37 (18,1)	88,9 (2,3)	77,2 (3,4)	106,3 (2,1)	
Regressão					
Presente	39 (20,1)	85,8 (2,6)	73,0 (4,1)	103,5 (2,5)	<0,001
Ausente	90 (38,5)	67,0 (3,2)	55,7 (3,6)	85,5 (2,9)	
Mitoses					
Presente	96 (37,2)	68,9 (3,0)	57,3 (3,4)	87,8 (2,7)	0,008
Ausente	3 (9,4)	89,1 (6,0)	89,1 (6,0)	109,8 (5,5)	
Linfonodo sentinela					
Positivo	75 (50,7)	52,2 (4,3)	41,2 (4,8)	71,4 (4,0)	<0,001
Negativo	90 (23,3)	83,5 (2,0)	70,1 (2,8)	100,9 (1,8)	
Linfadenectomia complementar					
Sim	73 (51,0)	51,8 (4,3)	42,1 (4,8)	71,3 (4,0)	<0,001
Não	92 (23,5)	93,0 (1,3)	69,6 (2,8)	100,7 (1,8)	
Linfonodo sentinela e linfadenectomia complementar					
LS negativo	90 (23,3)	83,5 (2,0)	70,1 (2,8)	100,9 (1,8)	<0,001
LS positivo e LFDC negativa	49 (44,1)	61,3 (4,8)	48,9 (5,7)	79,7 (4,4)	
LS positivo e LFDC positiva	24 (75,0)	16,8 (7,1)	16,8 (7,1)	40,2 (7,1)	

SG = Sobrevida Global

LS = Linfonodo sentinela

LFDC = Linfadenectomia complementar

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

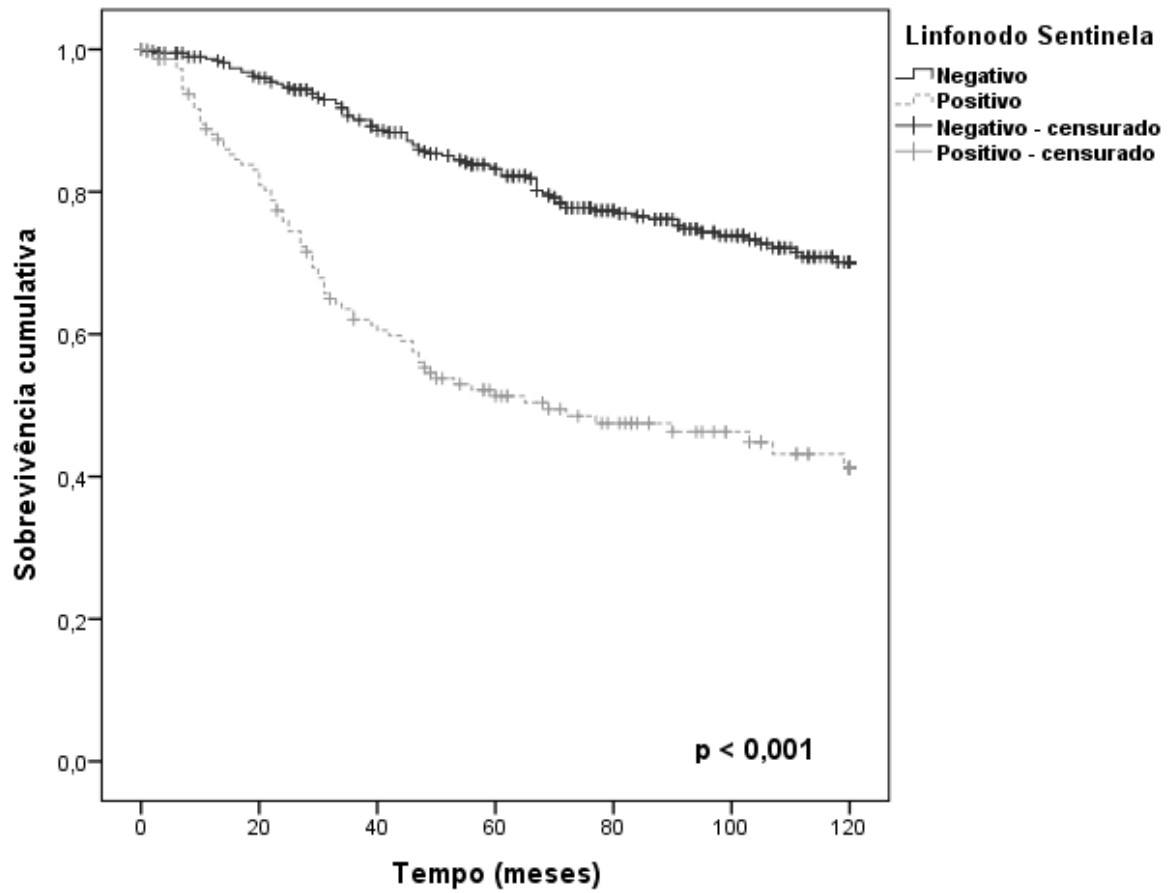


Figura 6.11: Curva de Sobrevida Global conforme a presença de metástase no linfonodo sentinela.

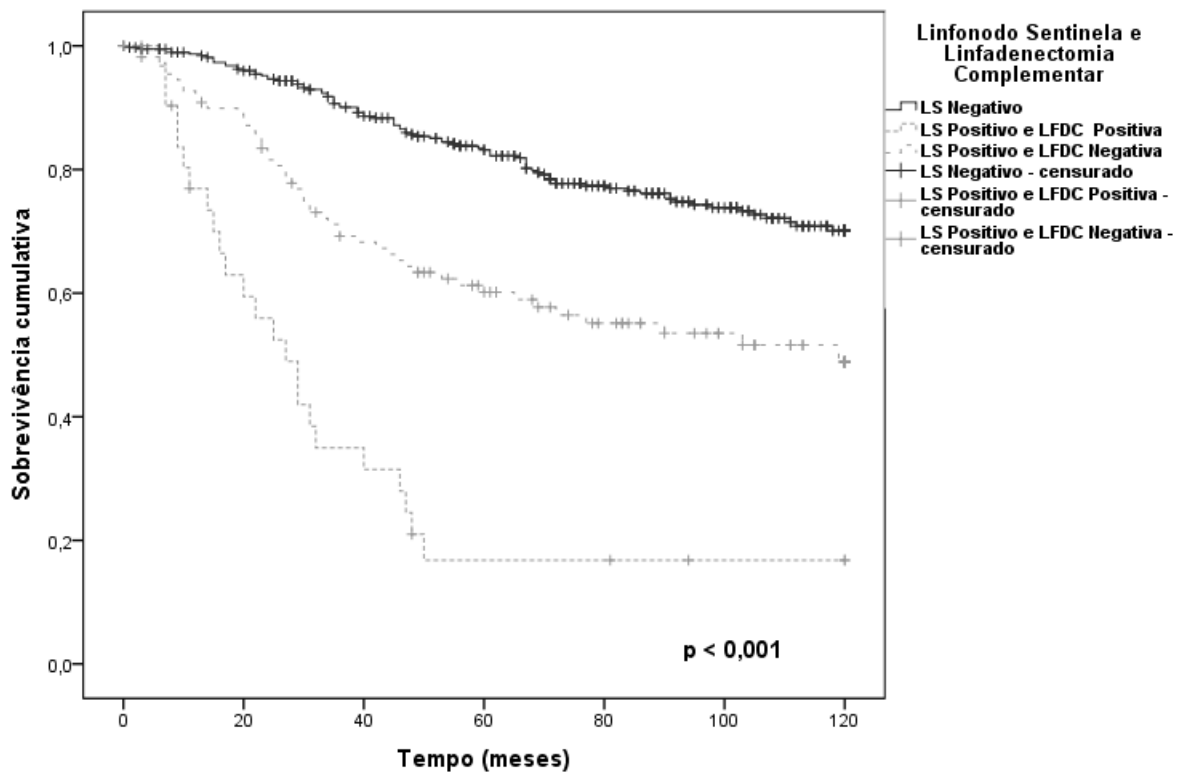


Figura 6.12: Curva de Sobrevida Global conforme a presença de metástase no linfonodo sentinela e na linfadenectomia complementar.

LS = Linfonodo sentinela

LFDC = Linfadenectomia complementar

Em relação as características dos linfonodos positivos observadas na Tabela 6.16, apenas a presença de linfonodo não sentinela positivo ($p < 0,001$) estava associado com pior SG. O restante das características, dentre elas o critério de Rotterdam ($p = 0,365$), não eram estatisticamente significantes.

Tabela 6.16. Sobrevida Global em 5 anos e 10 anos avaliando as características histopatológicas dos linfonodos positivos dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=148)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SG 5 anos %(\pm DP)	SG 10 anos %(\pm DP)	Tempo de sobrevida média(\pm DP)	Valor de p
Número de linfonodos positivos na BLS					
1	56 (49,6)	54,5 (4,9)	40,8 (5,8)	73,3 (4,5)	0,467
2 ou +	19 (54,3)	44,1 (8,9)	40,4 (8,9)	64,8 (8,4)	
Crítérios de Rotterdam					
<0,1 mm	9 (60,0)	40,2 (13,6)	32,1 (13,0)	63,4 (11,3)	0,365
0,1-1,0 mm	6 (35,3)	79,3 (10,7)	34,7 (18,6)	90,1 (11,4)	
>1,0 mm	30 (55,6)	43,2 (7,1)	37,0 (7,3)	63,3 (6,6)	
Número de linfonodos na linfadenectomia					
≤ 10 Linfonodos	10 (48,6)	50,4 (8,9)	39,9 (9,9)	67,7 (8,6)	0,094
>10-20 Linfonodos	43 (60,6)	45,2 (6,0)	34,0 (6,7)	65,8 (5,4)	
>20 Linfonodos	12 (34,3)	67,3 (8,1)	62,1 (9,0)	87,1 (7,7)	
Total de linfonodos positivos					
1	41 (46,1)	59,8 (5,4)	45,0 (6,8)	77,9 (5,0)	0,388
2 ou 3	24 (55,8)	42,5 (7,9)	39,4 (7,9)	65,3 (7,2)	
4 ou +	1 (33,3)	66,7 (27,2)	66,7 (27,2)	89,0 (25,3)	
Linfonodo não sentinela positivo					
Presente	24 (75,0)	16,8 (7,1)	16,8 (7,1)	40,2 (7,1)	<0,001
Ausente	49 (44,1)	61,3 (4,8)	48,9 (5,7)	79,7 (4,4)	

BLS = Biópsia de linfonodo sentinela

SG = Sobrevida Global

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

Analisando as características do estadiamento TNM, da 8ª edição da AJCC, descrito na Tabela 6.17, quanto maior o estágio patológico, pior a SG, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e representado na curva de sobrevida (figura 6.13).

Tabela 6.17. Sobrevida Global em 5 anos e 10 anos avaliando as características do estadiamento TNM baseado na 8ª edição da AJCC dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no período de 2000-2012, em um centro oncológico de referência, Rio de Janeiro, Brasil (N=534)

Variáveis	Óbitos Nº (%)	SG 5 anos %(\pm DP)	SG 10 anos %(\pm DP)	Tempo de sobrevida média(\pm DP)	Valor de p
Extensão do tumor (T)					
T1	10 (11,6)	89,5 (3,5)	85,9 (4,2)	108,6 (3,4)	<0,001
T2	20 (14,2)	93,2 (2,2)	81,5 (3,9)	109,4 (2,2)	
T3	50 (33,6)	73,5 (3,9)	56,1 (5,1)	92,0 (3,4)	
T4	77 (53,8)	52,9 (4,3)	36,6 (5,1)	70,6 (3,8)	
Linfonodos regionais (N)					
0	90 (23,3)	83,5 (2,0)	70,1 (2,8)	100,9 (1,8)	<0,001
I	44 (46,3)	59,7 (5,2)	43,3 (6,6)	77,5 (4,8)	
II	23 (54,8)	42,8 (8,0)	39,7 (8,0)	65,6 (7,4)	
III	8 (72,7)	21,2 (13,2)	21,2 (13,2)	39,5 (13,7)	
Grupamento por estádios – AJCC 8ª edição					
I	15 (9,0)	96,1 (1,6)	87,7 (3,1)	113,5 (1,6)	<0,001
II	71 (33,5)	74,8 (3,2)	56,9 (4,2)	92,0 (2,7)	
III	71 (50,7)	52,6 (4,4)	41,0 (5,0)	71,9 (4,0)	

AJCC = American Joint Committee on Cancer

SG = Sobrevida Global

TNM = T: Tumor, N: Linfonodos, M: Metástase

DP = Desvio Padrão

Em negrito os valores estatisticamente significantes

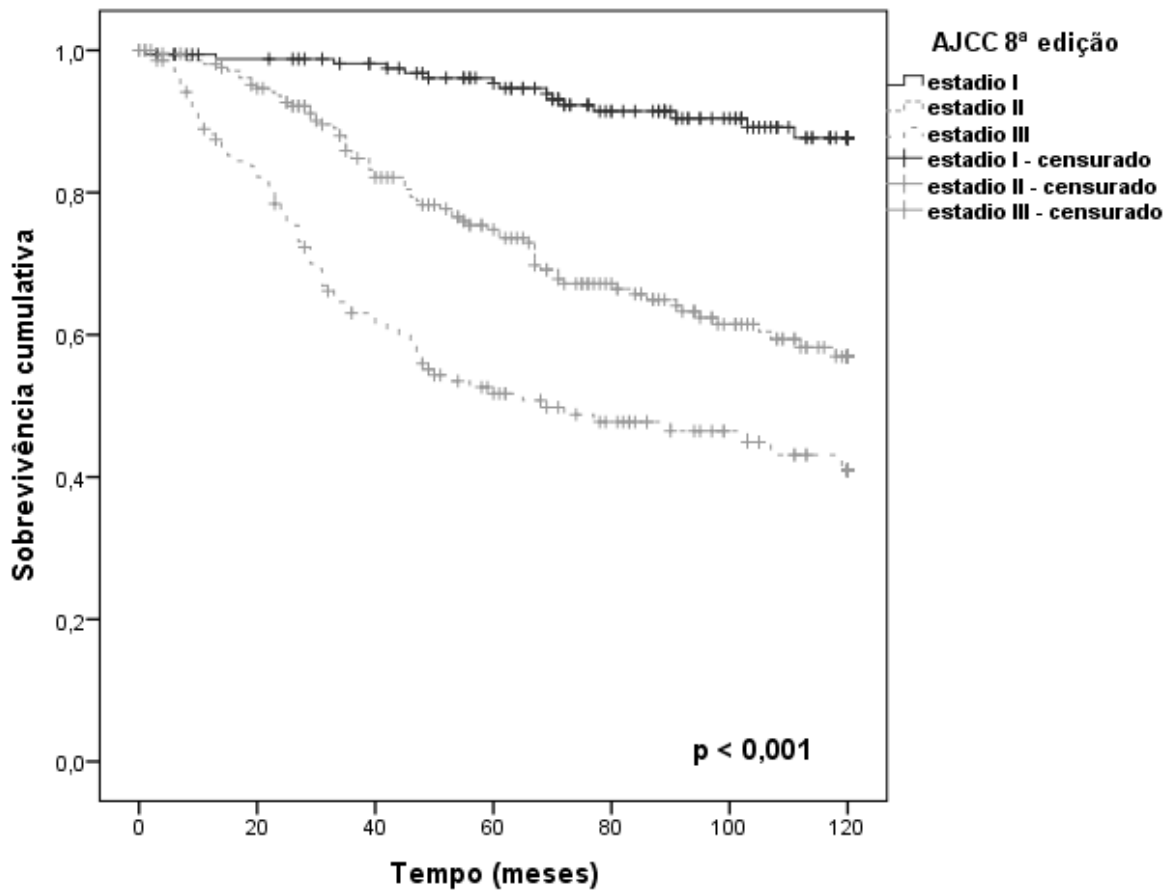


Figura 6.13: Curva de Sobrevida Global conforme o estadiamento da AJCC 8ª edição.

6.5 ANÁLISE DO *STATUS* LINFONODAL NO RISCO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL OU METÁSTASE A DISTÂNCIA E ÓBITO

Ao analisar o *status* linfonodal como fator de risco independente na população de estudo, o mesmo foi estratificado em três categorias, o risco de recidiva locorregional ou metástase a distância, o risco de óbito por melanoma e o risco de óbito global, cada um com seus valores expressos em risco bruto e risco ajustado (Tabela 6.18).

Na análise do risco bruto de recidiva locorregional ou a distância, quando o LS é positivo, esse risco é quase três vezes maior, 2,95 (IC95% 2,20 - 3,94). Quando ajustado pela espessura de Breslow, tipo clínico, sexo, idade e local de residência, o risco ainda permanece duas vezes maior, 2,04 (IC95% 1,50 - 2,80).

Quando analisado o risco de óbito por melanoma na coorte, o risco bruto de quem possui LS positivo mostrou-se ainda maior, 3,10 (IC95% 2,27 - 4,25). Mesmo após o ajuste pela espessura de Breslow, tipo clínico, sexo e idade, esse risco permaneceu mais de duas vezes superior, 2,20 (IC95% 1,58 - 3,07).

O comportamento do risco de óbito global é semelhante ao anterior. Mantendo um risco bruto de 3,00 (IC95% 2,20 - 4,05). Na mesma proporção quando ajustado pela espessura de Breslow, tipo clínico, sexo, idade e local de residência, o risco de óbito quando o LS é positivo, permanece mais de duas vezes superior, 2,10 (IC95% 1,50 - 2,90), em comparação com quem tem LS negativo.

Tabela 6.18. Status do Linfonodo Sentinela no risco de recidiva locorregional ou metástase a distância e óbito

Risco	HR (IC 95%)	Valor de p	HR _a (IC 95%)	Valor de p
Recidiva locorregional ou metástase a distância				
LS negativo	1		1	
LS positivo	2,95 (2,20 - 3,94)	<0,001	2,04 (1,50 - 2,80)	<0,001
Óbito por melanoma				
LS negativo	1		1	
LS positivo	3,10 (2,27 - 4,25)	<0,001	2,20 (1,58 - 3,07)	<0,001
Óbito global				
LS negativo	1		1	
LS positivo	3,00 (2,20 - 4,05)	<0,001	2,10 (1,50 - 2,90)	<0,001

HR = Hazard Ratio

_a = Ajustado por Espessura de Breslow, Tipo clínico, Sexo, Idade e Local de residência

_{a1} = Ajustado por Espessura de Breslow, Tipo clínico, Sexo, Idade

LS = Linfonodo sentinela

Em negrito os valores estatisticamente significantes

No estudo, quando se analisou o status linfonodal agrupando os pacientes submetidos a BLS e LFDC (Tabela 6.19), observou-se que na análise bruta nos pacientes com LS positivo e LFDC negativa o risco de recidiva locorregional ou a distância foi de 2,33 (IC95% 1,68 - 3,23). No entanto, quando o LS foi positivo e LFDC positiva esse risco aumentou consideravelmente, passando a ser 7,72 (IC95% 4,94 - 12,09). Ao ajustar pela espessura de Breslow, tipo clínico, sexo, idade e local de residência, os pacientes com LS positivo e LFDC negativa mantinham um risco alto, 1,57 (IC95% 1,11 - 2,22), assim como os pacientes com LS positivo e LFDC positiva permaneciam com risco de recidiva locorregional ou a distância elevado, 5,20 (IC95% 3,27 - 8,29).

Quando o risco de óbito por melanoma na coorte é analisado, o risco bruto de quem possui LS positivo e LFDC negativa é de 2,40 (IC95% 1,70 - 3,42); já nos pacientes com LS positivo e LFDC positiva o risco bruto é muito maior chegando a 8,00 (IC95% 5,04 - 12,65). Quando ajustado pela espessura de Breslow, tipo clínico, sexo e local de residência, o risco de óbito por melanoma para quem possui LS positivo e LFDC negativa e quem tem LS positivo e LFDC positiva, apresentam uma pequena queda, mas permanecem elevados com um risco de 1,53 (IC95% 1,06 - 2,22) e 5,72 (IC95% 3,54 - 9,25) respectivamente.

Em relação ao risco de óbito global no estudo, a análise do risco bruto dos pacientes com LS positivo e LFDC negativa é de 2,31 (IC95% 1,63 - 3,28) e no grupo de LS positivo e LFDC positiva é ainda pior, chegando a 7,70 (IC95% 4,80 - 12,00). Após ser ajustado pela espessura de Breslow, tipo clínico, sexo, idade e local de residência, o risco de óbito global, tende a uma queda, mas continua elevado tanto no grupo de pacientes com LS positivo e LFDC negativa, 1,56 (IC95% 1,10 - 2,26) quanto no grupo de pacientes com LS positivo e LFDC positiva, 5,40 (IC95% 3,35 - 8,70).

Tabela 6.19. Status do Linfonodo Sentinela e Linfadenectomia Complementar no risco de recidiva locorregional ou metástase a distância e óbito

Risco	HR (IC 95%)	Valor de p	HR _a (IC 95%)	Valor de p
Recidiva locorregional ou metástase a distância				
LS negativo	1		1	
LS positivo e LFDC negativa	2,33 (1,68 - 3,23)	<0,001	1,57 (1,11 - 2,22)	0,011
LS positivo e LFDC positiva	7,72 (4,94 - 12,09)	<0,001	5,20 (3,27 - 8,29)	<0,001
Óbito por melanoma				
LS negativo	1		1	
LS positivo e LFDC negativa	2,40 (1,70 - 3,42)	<0,001	1,53 (1,06 - 2,22)	0,023
LS positivo e LFDC positiva	8,00 (5,04 - 12,65)	<0,001	5,72 (3,54 - 9,25)	<0,001
Óbito global				
LS negativo	1		1	
LS positiva e LFDC negativa	2,31 (1,63 - 3,28)	<0,001	1,56 (1,10 - 2,26)	0,017
LS positivo e LFDC positiva	7,60 (4,80 - 12,00)	<0,001	5,40 (3,35 - 8,70)	<0,001

HR = Hazard Ratio

_a = Ajustado por Espessura de Breslow, Tipo clínico, Sexo, Idade e Local de residência

_{a1} = Ajustado por Espessura de Breslow, Tipo clínico, Sexo e Local de residência

LS = Linfonodo sentinela

LFDC = Linfadenectomia complementar

Em negrito os valores estatisticamente significantes

7. DISCUSSÃO

No presente estudo o sexo feminino com 54,9% foi o mais prevalente, a cor branca correspondeu a 84,3% dos casos, a topografia mais comum foi representada pelo membro inferior (43,8%), com o tronco, em segundo lugar, com 39,5%. Estes dados são semelhantes aos apresentados por uma publicação brasileira recente que apontou que a maioria dos pacientes era do sexo feminino (51,9%), da cor branca (75%), com a topografia em tronco (27,1%) e membro inferior (26,2%) (DE MELO *et al.*, 2018). No Brasil e na América Latina existem poucos dados epidemiológicos disponíveis sobre a estimativa de incidência e de mortalidade no MC. Tentativas de estimar as taxas de doença se baseiam em informações extraídas dos registros nacionais de câncer (SCHMERLING *et al.*, 2011).

Nesta coorte a maioria dos pacientes 56,6% estudou nove anos ou menos, dado semelhante a uma publicação brasileira recente que mostrou 50,4% (DE MELO *et al.*, 2018). Em relação a idade dos pacientes a média foi de 54,2 anos ($\pm 13,9$), semelhante à publicação do MSLT II que reportou média de idade de 53,5 anos ($\pm 12,9$) (FARIES *et al.*, 2017). Em outra publicação que usou apenas pacientes com MA a média de idade foi de 65,4 anos ($\pm 14,2$) (NUNES, 2016). Essa diferença ocorreu provavelmente devido o diagnóstico do MA ser mais tardio em relação aos outros subtipos de MC. O tipo clínico mais prevalente no estudo atual foi o MES com 45,9% dos casos, semelhante ao observado numa publicação espanhola com 45,1% (TOMÁS-MALLEBRERA *et al.*, 2010). De forma contrária, dados publicados por um estudo conduzido na Região Sul do Brasil demonstrou 66,7% de MES (ROVERE; DEMARCHI; STEIN, 2016). Isso deve-se provavelmente ao predomínio da raça branca, devido à colonização europeia dessa região do país.

A espessura de Breslow é o principal fator prognóstico relacionado à lesão primária no momento do diagnóstico (BALCH *et al.*, 2009; NUNES, 2016). Além disso é um dos principais fatores preditivos de metástase linfonodal. Ela é um fator importante na avaliação de risco de recidiva locorregional ou metástase, bem como parâmetro crucial no manejo dos pacientes com MC, uma vez que determina a margem de excisão cirúrgica e também a indicação para a realização da BLS (VRIES; COEBERGH, 2004; GARBE; EIGENTLER, 2007; MORTON *et al.*, 2014). Ao analisar a espessura de Breslow no presente estudo, foi encontrado uma mediana de 2,5 mm (0,2 - 40,0 mm). Quando comparado com os dados das

publicações do MSLT II e do DeCOG-SLT, observa-se que o MSLT II que apresentou uma mediana da espessura de Breslow de 2,10 mm (0,34 - 28,0) (FARIES *et al.*, 2017) e que no DeCOG-SLT, na análise final, a mediana foi de 2,4 mm (1,6 - 4,0 mm) (LEITER *et al.*, 2019). Essas espessuras são próximas às encontradas neste estudo, sendo um boa variável para comparação das casuísticas.

A ulceração quando encontrada no MC é um importante fator de prognóstico. A taxa de sobrevida do MC ulcerado é menor quando comparada ao MC sem ulceração (BALCH *et al.*, 2009; NUNES; MENDES; KOIFMAN, 2018). Neste estudo a falta de informações dessa variável foi da ordem de 15,5%, o que dificultou a sua análise. Mesmo diante desse cenário, os pacientes que possuíam essa informação foram estudados e apresentaram, na análise univariada, uma pior SLD, SME e SG. De forma semelhante ao encontrado no MSLT I que onde quem apresentou o MC primário ulcerado tinha uma pior SLD e SME (MORTON *et al.*, 2014).

De modo semelhante, as variáveis regressão e mitose apresentavam ausência de informações em 19,9% e 45,7% dos pacientes respectivamente, mas também impactaram negativamente no prognóstico daqueles pacientes onde o dado foi analisado. Uma publicação recente do GBM observou a ausência de informações em relação a ulceração, a regressão e a mitose da ordem de 20%, 21%, e 22% respectivamente (WAINSTEIN *et al.*, 2020), semelhante ao encontrado nesta coorte, o que demonstra a dificuldade da obtenção de dados retrospectivos e da necessidade da laudos de anatomia patológica padronizados para o MC.

Nos pacientes onde a regressão estava presente, a análise univariada demonstrou uma melhor SLD, SME e SG. Diferente dos resultados apresentados, um estudo nos Estados Unidos demonstrou que a regressão não apresentou impacto na SLD e SG, não sendo um fator prognóstico significativo para os pacientes com MC (BURTON *et al.*, 2011). Esse tema ainda é muito controverso na literatura. Uma publicação brasileira relata não haver consenso na literatura sobre o sistema de padronização da medição da regressão, o que explica os resultados controversos obtidos até o momento (PANTALEAO; ROCHAEL, 2008). O índice mitótico que estava presente na 7ª edição da AJCC, foi excluído da 8ª edição, mas continuou como um fator associado a uma pior SME em 5 anos e 10 anos na análise univariada dos pacientes com MC (GERSHENWALD *et al.*, 2017), aspecto semelhante ao encontrado nesta coorte, onde a presença de mitose evidencia uma pior SLD, SME e SG no mesmo período.

No presente estudo o estadiamento foi atualizado para a 8ª edição da AJCC, que entrou em vigor em janeiro de 2018. As principais mudanças ocorreram na estratificação do estadiamento, com a criação de novas categorias (GERSHENWALD *et al.*, 2017). Isso, de certo modo, dificultou o estadiamento, haja vista que os dados dos pacientes foram coletados num período onde estava em vigor a 7ª edição da AJCC. Várias publicações enfatizam a importância do diagnóstico precoce do MC como fator associado à sobrevida dos pacientes. Quanto maior o estadiamento, pior a sobrevida. No presente estudo, dados de SME seguem esse padrão, tendo o estágio I sobrevida melhor em relação ao estágio II, que tem sobrevida melhor quando comparado ao estágio III. Semelhante aos dados publicados por Gershenwald *et al.*, nos quais a SME foi de 98% e 95% para o estágio I, caindo para 90% e 84% no estágio II e chegando a 77% e 69% nos pacientes estágio III, em 5 anos e 10 anos respectivamente (GERSHENWALD *et al.*, 2017), demonstrando a importância do diagnóstico precoce do MC.

A QT paliativa foi usada em 11,6% dos pacientes deste estudo. Um percentual ainda menor fez tratamento com IT adjuvante ou paliativa, apenas 0,4% e 7,3% dos pacientes, respectivamente. Dados semelhantes foram apresentados por um estudo brasileiro, que identificou no período entre 1996 e 2015 que 16,1% dos pacientes com MC fizeram tratamento com quimioterapia, 3,6% com IT e 1,0% com TA (DA COSTA *et al.*, 2019). Isso é plausível, pois no período da coleta de dados, essas modalidades de tratamentos eram limitadas, bem diferente do cenário atual, onde tanto a IT quanto a TA são os tratamentos de escolha.

Um dado que chamou atenção neste estudo foi a ausência da associação entre a carga tumoral do LS, medida por meio dos critérios de Rotterdam (<0,1 mm; 0,1 - 1 mm; >1 mm) e as sobrevidas analisadas; nenhuma análise foi estatisticamente significativa. Dados diferentes da publicação do VAN AKKOOI *et al.*, que demonstrou uma SG em 5 anos de 91% para metástases <0,1 mm, 61% entre 0,1-1 mm e 51% para >1 mm com valor de $p < 0,001$ (VAN AKKOOI *et al.*, 2008). Uma alternativa para justificar tal discrepância nos achados dessa coorte, pode ser o número de pacientes analisados. Apenas 148 pacientes com LS positivo foram avaliados, sendo que desses, 62 (41,9%) da amostra não possuíam informações sobre dados da carga tumoral do LS, fragilizando a análise dessa variável. Entretanto, cabe ressaltar que esse dado, nos dias atuais, é importante para a indicação de tratamento adjuvante do MC.

Nenhum paciente desta coorte fez uso de imunoterapia, anti-CTLA-4, anti-PD-1 ou anti-PDL-1 e terapia alvo com inibidores de BRAF e MEK, que são as drogas mais atuais no tratamento sistêmico do MC. Isso ocorreu porque no período do estudo não estavam disponíveis e atualmente ainda não estão disponíveis no sistema único de saúde (SUS). O que havia disponível era o interferon alfa, a interleucina 2 e a quimioterapia citotóxica com dacarbazina. O interferon alfa era a droga mais usada no período para o tratamento adjuvante do MC de alto risco. Duas metanálises demonstram os benefícios dessa droga com pequeno ganho de SLD e SG no MC primário ulcerado (MOCELLIN 2010; IVES *et al.*, 2017). No entanto, estudos atuais demonstram uma melhor sobrevida nos pacientes estágio III submetidos a tratamento adjuvante com TA e IT. Os estudos EORTC 18071 de 2016 (EGGERMONT *et al.*, 2016), COMBI-AD de 2017 (LONG *et al.*, 2017), CHECKMATE 238 de 2017 (WEBER *et al.*, 2017) e o EORTC 1325 de 2018 (EGGERMONT *et al.*, 2018) demonstram a importância do *status* linfonodal e da carga tumoral mensurada pelos critérios de Rotterdam na indicação do tratamento adjuvante no MC. Além disso, comprovaram a melhor eficácia das novas drogas no tratamento adjuvante do MC em comparação as usadas no período deste estudo, sendo assim o interferon alfa não pode mais ser rotineiramente proposto no cenário adjuvante do tratamento do MC (MICHIELIN *et al.*, 2019).

A positividade da BLS é fator de mau prognóstico tanto para SLD quanto para SME e SG neste estudo. Os pacientes com LS negativos tiveram SLD, SME e SG significativamente melhor em comparação com pacientes com LS positivos. Os pacientes com LS positivos foram submetidos a LFDC e quando encontrado linfonodo adicional positivo, as sobrevidas foram menores ainda, tanto a SLD, quanto as SME e SG. Na análise do risco de recidiva locorregional ou a distância, de óbito por melanoma e óbito global observou-se risco para recidiva e óbito, tanto bruto quanto ajustado, elevado nos pacientes com LS positivo. Contudo, quando esses pacientes eram submetidos a LFDC e apresentavam linfonodo adicional positivo, os riscos eram maiores, passando a ser cinco vezes maiores para recidiva e óbito.

Dados do MSLT I demonstram uma frequência de metástase linfonodal em pacientes submetidos a BLS da ordem de 20,8% (MORTON *et al.*, 2014). Enquanto no atual estudo o LS foi positivo em 27,7%. Já a presença de linfonodo adicional positivo identificado nos pacientes submetidos a LFDC foi de 22,4%, enquanto outras publicações apresentam valores de 17% e 20,1%, respectivamente (ARIYAN

et al., 2009; WONG *et al.*, 2012). As taxas de LS e linfonodo adicional na LFDC maiores no atual estudo podem ser explicadas, principalmente devido a maior espessura de Breslow encontrada neste estudo, sendo a maioria dos casos composta de T3 e T4. Quando comparamos com uma publicação onde foi avaliado apenas a presença de linfonodo adicional positivo na LFDC, a taxa foi de 23%, muito semelhante ao encontrado nesta coorte (PASQUALI *et al.*, 2014).

Nesta coorte a SLD em 5 anos e 10 anos é de 68,8% ($\pm 2,1$) e 60,0% ($\pm 2,4$) respectivamente, quando comparamos com os dados publicados no MSLT I, a SLD em 5 anos e 10 anos no MC espesso (espessura de Breslow $>3,5$ mm) no grupo submetido a BLS foi de 56,2% ($\pm 3,9$) e 50,7% ($\pm 4,0$) (MORTON *et al.*, 2014). Dados semelhantes ao encontrado neste estudo, apesar da estratificação usada pelo MSLT I. Uma publicação italiana que analisou um grupo de pacientes submetidos a BLS mostrou uma SLD em 5 anos e 10 anos de 84,2% e 79,6% (PORTINARI *et al.*, 2018), apresentando dados de SLD melhores quando comparados aos desta coorte, que podem ser explicados pois a publicação italiana em 67,4% da amostra era composta de pacientes T1 e T2 enquanto esta coorte apresentava apenas 42,5%, reforçando a importância do diagnóstico precoce para um desfecho melhor em relação a sobrevida.

A SME em 5 anos e 10 anos nesta coorte é de 75,6% ($\pm 1,9$) e 63,3% ($\pm 2,5$) respectivamente, é semelhante à encontrada quando comparamos com os dados publicados no MSLT I no MC espesso (espessura de Breslow $>3,5$ mm) no grupo submetido a BLS com SME de 67,0% ($\pm 3,7$) e 58,9% ($\pm 4,1$) (MORTON *et al.*, 2014); no entanto é um pouco pior em relação à publicação italiana que demonstrou uma SME em 5 anos e 10 anos de 89,4% e 85,9% (PORTINARI *et al.*, 2018), motivo equivalente ao descrito na SLD.

Especificamente falando do *status* linfonodal como fator de prognóstico e impacto na sobrevida, os pacientes desta coorte com LS positivo apresentaram uma pior SLD em 5 anos e 10 anos de 47,7% e 37,1% em relação aos pacientes com LS negativo 76,8% e 68,3%, semelhante ao encontrado na SME nesse mesmo período, 52,7% e 41,6% para os pacientes com LS positivo e 84,3% e 71,6% para LS negativo. Dados comparáveis com uma publicação recente que demonstrou uma pior sobrevida nos pacientes com LS positivo em relação aos pacientes com LS negativo. A SLD em 5 anos e 10 anos foi de 62,9% e 58,7% e SME de 69,7% e 66,4%, já nos pacientes com LS negativo a SLD foi de 90,1% e 85,4%, e SME de 95,0% e 91,4% (PORTINAR *et al.*, 2018). Outra publicação europeia demonstrou

que a SLD é mais longa nos pacientes com LS negativo em comparação com os pacientes com LS positivo, independente da espessura de Breslow do MC (SEYED *et al.*, 2016). Dados que fortalecem o status linfonodal como fator de prognóstico importante no MC.

O achado de linfonodo adicional positivo na LFDC proporcionou uma pior sobrevida aos pacientes neste estudo. A SLD e SME em 5 anos foi de 14,5% e 16,8% para os pacientes com linfonodo adicional positivo e de 56% e 62% para ausência de linfonodo adicional. De forma semelhante uma publicação demonstrou uma SME em 5 anos de 15% em quem apresentava linfonodo adicional positivo, e de 65% em quem não possuía (ARIYAN *et al.*, 2009). Outra publicação revelou nos pacientes com linfonodo adicional positivo uma queda na SLD e SME em 5 anos (BOADA *et al.*, 2020). Demonstrando que o linfonodo adicional positivo é um importante preditor de sobrevida, além de fornecer importantes informações prognósticas.

Ao analisar a SG neste estudo, os pacientes com LS positivo apresentaram uma SG em 5 anos e 10 anos pior em relação aos com LS negativo. Quando encontramos um linfonodo adicional positivo na LFDC a SG é ainda pior. A SG em 5 anos neste estudo foi de 52,2% para LS positivo e de 16,8% para linfonodo adicional positivo na LFDC. Quando comparamos com duas publicações alemãs, a evolução é semelhante, com pior SG em quem possui linfonodo adicional positivo na LFDC. No primeiro estudo, a SG em 5 anos para LS positivo é de 72,3% e de 46,4% para linfonodo adicional positivo na LFDC (LEUNG *et al.*, 2013). Na segunda publicação, a SG em 5 anos nos pacientes com LS positivo é de 74% e de 26,1% para linfonodo adicional positivo na LFDC (KUNTE *et al.*, 2011), demonstrando a importância do linfonodo adicional na sobrevida do MC.

Na análise do risco de recidiva locorregional ou à distância, de óbito por melanoma e de óbito global, observou-se risco mais elevado nos pacientes com LS positivo. Quando esses pacientes apresentavam linfonodo adicional positivo na LFDC, os riscos eram maiores, passando a ser cinco vezes maiores para recidiva e óbito. Dados semelhantes aos encontrados por Brown *et al.*, que analisaram o prognóstico dos pacientes com linfonodo adicional no MC, evidenciando um risco de recidiva locorregional ou à distância e óbito global quase três vezes maior nos pacientes com linfonodo adicional positivo na LFDC (BROWN *et al.*, 2010). Outra publicação semelhante demonstrou um risco de óbito por melanoma de 2,5 (IC95% 1,41 - 4,26) nos pacientes com linfonodo adicional positivo na LFCD (ARIYAN *et al.*,

2009). O que corrobora mais ainda a força do *status* linfonodal como fator de prognóstico e risco para recidiva locorregional ou a distância e risco de óbito.

Neste estudo foi mostrado que o *status* linfonodal tanto do LS quanto do linfonodo adicional da LFDC é um importante indicador de prognóstico em pacientes com MC. Além disso, foi demonstrado o impacto do *status* do linfonodo adicional na sobrevida, no risco de recidiva e óbito. O achado neste estudo de pior sobrevida nos pacientes com metástase no linfonodo adicional está de acordo com os estudos anteriores, associando metástases no linfonodo adicional com mau prognóstico, reforçando que a metástase do MC para o linfonodo adicional na LFDC é um fator de prognóstico independente. O estadiamento do MC baseado na BLS fornece informações prognósticas importantes e seu resultado possibilita tomada de decisão na condução do tratamento do paciente, pois identifica pacientes com metástases nodais que podem se beneficiar de LFDC ou uso de potenciais terapias adjuvantes.

Uma diferença deste estudo para os estudos mais recentes relacionados ao MC, baseia-se na realização ou não da LFDC em pacientes com LS positivo. Todos os pacientes deste estudo foram submetidos a LFDC, exceto 5 pacientes pelos motivos já descritos, pois era a conduta padronizada mundialmente na época. O *status* dos linfonodos da LFDC tem um valor prognóstico importante na sobrevida desses pacientes. O questionamento da comunidade médica nesse momento é se esse valor prognóstico é um argumento suficientemente forte para justificar o uso de um procedimento com uma morbidade relativamente alta ao longo da vida, mesmo em uma situação de alto risco, como a presença de carga tumoral elevada no LS positivo. Este estudo não tem o poder de responder esse questionamento, pois seria necessário a randomização em dois grupos, um com BLS positiva e submetido a LFDC e outro com BLS positiva e apenas observação clínica.

Diante de tantas informações disponibilizadas neste estudo podemos apontar muitos aspectos positivos, dentre eles o número de casos: 534 pacientes foram submetidos a BLS, num único centro especializado em tratamento de câncer, por um grupo de profissionais com larga experiência no assunto. O que homogeneizou a população incluída no estudo e manteve o padrão técnico de detecção do LS através da linfocintilografia e marcação com azul patente (dupla marcação). O tempo de seguimento clínico longo também é um fator positivo, pois possibilitou o diagnóstico de pacientes que evoluíram com metástases mais tardiamente, haja vista que algumas lesões metastáticas do MC têm característica mais indolente. Por outro lado, a ausência de laudos padronizados emitidos pelo departamento de

anatomia patológica pode ser apontado como um fator de limitação do estudo. Outro ponto fraco é o próprio delineamento, observacional e retrospectivo, propenso a vieses e confundimento. Além disso, no estudo em questão não foi analisado taxas de complicações e morbidades após a BLS e a LFDC.

8. CONCLUSÃO

O *status* linfonodal mostrou ser um importante fator independente de prognóstico no MC.

Os dados obtidos demonstram a real importância e o impacto do *status* linfonodal na SLD, SME e SG.

Pacientes com LS positivo apresentam um maior risco de recidiva locorregional, de metástase a distância e de óbito.

Quando na LFDC há presença de linfonodo adicional positivo, o risco de recidiva locorregional, metástase a distância e de óbito é ainda maior.

A divulgação desses dados contribui para o avanço do conhecimento médico mais aprofundado dessa doença tão importante no Brasil e no mundo, além de reforçar a relevância da BLS para a prática clínica diária, demonstrando a importância do diagnóstico precoce e do *status* linfonodal como fatores de prognóstico e risco.

9. REFERÊNCIAS

ABBASI, N. R.; SHAW, H. M.; RIGEL, D. S.; FRIEDMAN, R. J. *et al.* **Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria.** JAMA, 292, n. 22, p. 2771-2776, Dec 2004.

AHMED, K. A.; STALLWORTH, D. G.; KIM, Y.; JOHNSTONE, P. A. *et al.* **Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy.** Ann Oncol, 27, n. 3, p. 434-441, Mar 2016.

AJCC. **AJCC American Joint Committee on Cancer Staging Manual.** 2017. Disponível em: <https://cancerstaging.org/About/news/Pages/AJCC-8th-Edition-Cancer-Staging-Form-and-Histology-and-Topography-Supplements-Available-Now.aspx>. Acesso em: 12/11/2019.

ARIYAN, C.; BRADY, M. S.; GÖNEN, M.; BUSAM, K. *et al.* **Positive nonsentinel node status predicts mortality in patients with cutaneous melanoma.** Ann Surg Oncol, 16, n. 1, p. 186-190, Jan 2009.

ASCIERTO, P. A.; MCARTHUR, G. A.; DRÉNO, B.; ATKINSON, V. *et al.* **Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial.** Lancet Oncol, 17, n. 9, p. 1248-1260, Sep 2016.

AZOURY, S. C.; LANGE, J. R. **Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma.** Surg Clin North Am, 94, n. 5, p. 945-962, vii, Oct 2014.

BALCH, C. M.; GERSHENWALD, J. E.; SOONG, S.; THOMPSON, J. F. *et al.* **Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification.** JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 36, 27, p. 6199-6206, 2009.

BHUTIANI, N.; EGGER, M. E.; STROMBERG, A. J.; GERSHENWALD, J. E. *et al.* **A model for predicting low probability of nonsentinel lymph node positivity in melanoma patients with a single positive sentinel lymph node.** J Surg Oncol, 118, n. 6, p. 922-927, Nov 2018.

BOADA, A.; TEJERA-VAQUERIZO, A.; RIBERO, S.; PUIG, S. *et al.* **Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma.** Eur J Surg Oncol, 46, n. 2, p. 263-271, Feb 2020.

BRANDÃO, F. V. **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO MELANOMA NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 1990-2010** Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências de Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte., 2011.

BRANDÃO, F. V.; DE SÁ, B. C.; PINTO, C. A. L.; DUPRAT NETO, J. P. **A Importância da dermatoscopia digital no diagnóstico precoce do melanoma e**

no auxílio à histopatologia em paciente de alto risco. Surg Cosmet Dermatol, 3, 4, p. 281-283, 2012.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L. *et al.* Global cancer statistics 2018: **GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA Cancer J Clin, 68, n. 6, p. 394-424, 11 2018.

BRESLOW, A. **Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma.** Annals of surgery, 5, 172, p. 902-908, 1970.

BRESLOW, A.; MACHT, S. D. **Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma.** Surg Gynecol Obstet, 145, p. 691-692, 1977.

BROWN, R. E.; ROSS, M. I.; EDWARDS, M. J.; NOYES, R. D. *et al.* **The prognostic significance of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma.** Ann Surg Oncol, 17, n. 12, p. 3330-3335, Dec 2010.

BURMEISTER, B. H.; HENDERSON, M. A.; AINSLIE, J.; FISHER, R. *et al.* **Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial.** Lancet Oncol, 13, n. 6, p. 589-597, Jun 2012.

BURTON, A. L.; GILBERT, J.; FARMER, R. W.; STROMBERG, A. L. *et al.* **Regression does not predict nodal metastasis or survival in patients with cutaneous melanoma.** Am Surg, 8, 77, p. 1009-1013, 2011.

CHAPMAN, P. B.; EINHORN, L. H.; MEYERS, M. L.; SAXMAN, S. *et al.* **Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma.** J Clin Oncol, 17, n. 9, p. 2745-2751, Sep 1999.

CLARK, W. H.; FROM, L.; BERNARDINO, E. A.; MIHM, M. C. **The Histogenesis and biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanoma of the Skin.** Cancer research, 29, p. 705-726, 1969.

COTA, C.; SAGGINI, A.; LORA, V.; KUTZNER, H. *et al.* **Uncommon Histopathological Variants of Malignant Melanoma: Part 1.** Am J DERMATOPATHOL, 0, p. 1-20, 2018.

DA COSTA, L. M. M.; CROVADOR, C. S.; DE CARVALHO, C. E. B.; VAZQUEZ, V. L. **Characteristics of Brazilian melanomas: real-world results before and after the introduction of new therapies.** BMC Res Notes, 12, n. 1, p. 296, May 2019.

DE MELO, A. C.; WAINSTEIN, A. J. A.; BUZAID, A. C.; THULER, L. C. S. **Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years.** Melanoma Res, 28, n. 6, p. 629-636, 12 2018.

DENKLER, K.; JOHNSON, J. **A LOST PIECE OF MELANOMA HISTORY.** *PLAST RECONSTR SURG*, 104, p. 2149-2153, 1999.

DIMATOS, D. C.; DUARTE, R. S.; VIEIRA, V. J.; VASCONCELLOS, Z. A. A. *et al.* **Skin Melanoma in Brazil.** *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 01, 38, 2009.

DUPRAT, J. P.; BRECHTBÜLH, E. R.; SÁ, B. C.; ENOKIHARA, M. *et al.* **ABSENCE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTE IS A REPRODUCIBLE PREDICTIVE FACTOR FOR SENTINEL LYMPH NODE METASTASIS: A MULTICENTER DATABASE STUDY BY THE BRAZILIAN MELANOMA GROUP.** *PLOS ONE*, 2, 11, 2016.

EGGERMONT, A. M.; CHIARION-SILENI, V.; GROB, J. J.; DUMMER, R. *et al.* **Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy.** *N Engl J Med*, 375, n. 19, p. 1845-1855, 11 2016.

EGGERMONT, A. M. M.; BLANK, C. U.; MANDALA, M.; LONG, G. V. *et al.* **Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma.** *N Engl J Med*, 378, n. 19, p. 1789-1801, May 2018.

FARIES, M. B.; THOMPSON, J. F.; COCHRAN, A. J.; ANDTBACKA, R. H. *et al.* **Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma.** *N Engl J Med*, 376, n. 23, p. 2211-2222, Jun 8 2017.

FAWDINGTON, T. **A CASE OF MELANOSIS, WITH GENERAL OBSERVATIONS ON THE PATHOLOGY OF THE INTERESTING DISEASE.** LONDON: LONGMAN, 1826.

FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I.; MATHERS, C. *et al.* **Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods.** *Int J Cancer*, 144, n. 8, p. 1941-1953, 04 2019.

FERREIRA, T.; SANTOS, I. D. A. O.; OLIVEIRA, A. F.; FERREIRA, L. M. **Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo.** *Rev Col Bras Cir*, 4, 45, p. 1715, 2018.

FRANCISCHETTO, T.; SPECTOR, N.; NETO REZENDE, J. F.; DE AZEVEDO ANTUNES, M. *et al.* **Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma.** *Ann Surg Oncol*, 17, n. 4, p. 1152-1158, Apr 2010.

FRIEDMAN, R. J.; RIGEL, D. S.; KOPF, A. W. **Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin.** *CA Cancer J Clin*, 35, n. 3, p. 130-151, 1985 May-Jun 1985.

FRIEDMAN, R. J.; RIGEL, D. S.; SILVERMAN, M. K.; KOPF, A. W. *et al.* **Malignant melanoma in the 1990s: the continued importance of early detection and the role of physician examination and self-examination of the skin.** *CA Cancer J Clin*, 41, n. 4, p. 201-226, 1991 Jul-Aug 1991.

GARBE, C.; EIGENTLER, T. K. **Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006.** *Melanoma Res*, 17, n. 2, p. 117-127, Apr 2007.

GARBE, C.; LEITER, U. **Melanoma epidemiology and trends.** *Clinics in Dermatology*, 27, p. 3-9, 2009.

GARBE, C.; PERIS, K.; HAUSCHILD, A.; SAIAG, P. *et al.* **Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016.** *Eur J Cancer*, 63, p. 201-217, 08 2016.

GAUDY-MARQUESTE, C.; WAZAEFI, Y.; BRUNEU, Y.; TRILLER, R. *et al.* **Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection.** *JAMA Dermatol*, 153, n. 4, p. 279-284, 04 2017.

GBM. **Novas definições e comentários referentes ao estadiamento proposto na 8ª edição da AJCC de 2017.** Boletim do GBM - Grupo Brasileiro de Melanoma, 2017. Disponível em: https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2017/04/BoletimGBM_marco2017_preview04.pdf. Acesso em: 29/10/2019.

GBM. **Recomendações para o tratamento do melanoma cutâneo do GBM - Grupo Brasileiro de Melanoma.** 2019. Disponível em: <https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Livro-GBM.pdf>. Acesso em: 21/10/2019.

GERSHENWALD, J. E.; ROSS, M. I. **Sentinel-lymph-node biopsy for cutaneous melanoma.** *N Engl J Med*, 364, n. 18, p. 1738-1745, May 2011.

GERSHENWALD, J. E.; SCOLYER, R. A.; HESS, K. R.; SONDAK, V. K. *et al.* **Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.** *CA Cancer J Clin*, 67, n. 6, p. 472-492, Nov 2017.

GLOBOCAN. **GLOBOCAN 2018. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer.** 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr>. Acesso em: 02/10/2019.

GUGGENHEIM, M.; DUMMER, R.; JUNG, F. J.; MIHIC-PROBST, D. *et al.* **The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involvement and disease-free survival in cutaneous melanoma-a retrospective analysis of 392 cases.** *Br J Cancer*, 98, n. 12, p. 1922-1928, Jun 2008.

HAIGH, P. I.; DIFRONZO, L. A.; MCCREADY, D. R. **Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis.** *Can J Surg*, 46, n. 6, p. 419-426, Dec 2003.

HANDLEY, H. S. **The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment.** *Lancet*, 1, 1907.

HODI, F. S.; CHIARION-SILENI, V.; GONZALEZ, R.; GROB, J. J. *et al.* **NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB OR NIVOLUMAB ALONE VERSUS IPILIMUMAB ALONE IN ADVANCED MELANOMA (CHECKMATE**

067): 4-YEAR OUTCOMES OF A MULTICENTRE, RANDOMISED, PHASE 3 TRIAL. THE LANCET ONCOLOGY, 19, n. 11, p. 1480-1492, 2018.

HOLMES, G. A.; VASSANTACHART, J. M.; LIMONE, B. A.; ZUMWALT, M. *et al.* **Using Dermoscopy to Identify Melanoma and Improve Diagnostic Discrimination.** Fed Pract, 35, n. Suppl 4, p. S39-S45, May 2018.

HOME, E. **OBSERVATION ON CANCER.** HISTORIES OF THE DISEASES, 1805.

INCA. **Estimativa Incidência de Câncer no Brasil.** 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 15/03/2020.

IVES, N. J.; SUCIU, S.; EGGERMONT, A. M. M.; KIRKWOOD, J. *et al.* **Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis.** Eur J Cancer, n. 82, p. 171-183, 2017.

JAIMES, N.; MARGHOOB, A. A. **An update on risk factors, prognosis and management of melanoma patients.** G Ital Dermatol Venereol, 147, n. 1, p. 1-19, Feb 2012.

KUNTE, C.; GEIMER, T.; BAUMERT, J.; KONZ, B. *et al.* **Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes.** J Am Acad Dermatol, 64, n. 4, p. 655-662; quiz 637, Apr 2011.

LEE, M. L.; TOMSU, K.; VON ESCHEN, K. B. **Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis.** Melanoma Res, 10, n. 1, p. 81-92, Feb 2000.

LEITER, U.; STADLER, R.; MAUCH, C.; HOHENBERGER, W. *et al.* **Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial.** Lancet Oncol, 17, n. 6, p. 757-767, Jun 2016.

LEITER, U.; STADLER, R.; MAUCH, C.; HOHENBERGER, W. *et al.* **Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node.** J Clin Oncol, 37, n. 32, p. 3000-3008, Nov 2019.

LEUNG, A. M.; MORTON, D. L.; OZAO-CHOY, J.; HARI, D. M. *et al.* **STAGING OF REGIONAL LYMPH NODES IN MELANOMA: A CASE FOR INCLUDING NONSENTINEL LYMPH NODE POSITIVITY IN THE AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) STAGING SYSTEM.** JAMA SURG, p. 148(149), 2013.

LINIKER, E.; MENZIES, A. M.; KONG, B. Y.; COOPER, A. *et al.* **Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma.** Oncoimmunology, 5, n. 9, p. e1214788, 2016.

LONG, G. V.; FLAHERTY, K. T.; STROYAKOVSKIY, D.; GOGAS, H. *et al.* **Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study.** *Ann Oncol*, 28, n. 7, p. 1631-1639, Jul 2017.

LONG, G. V.; HAUSCHILD, A.; SANTINAMI, M.; ATKINSON, V. *et al.* **Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma.** *N Engl J Med*, 377, n. 19, p. 1813-1823, 11 2017.

MACHADO, A. T.; OLIVEIRA, B. R. R.; PADUA, C. A. J.; WAINSTEIN, A. J. **A. CONDUTA PARA O MELANOMA CUTÂNEO MALIGNO.** *REV MED MINAS GERAIS*, 3, 14, p. 173-179, 2004.

MENDES, G. L. Q. **Melanoma no Brasil: Tendência Temporal de Mortalidade com Modelagem idade-período-coorte, e Análise de sobrevivência em coorte hospitalar** Tese (Doutorado) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Rio de Janeiro, 2014. , 2014.

MICHIELIN, O.; VAN AKKOOI, A. C. J.; ASCIERTO, P. A.; DUMMER, R. *et al.* **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol*, 30, n. 12, p. 1884-1901, 12 2019.

MIDDLETON, M. R.; GROB, J. J.; AARONSON, N.; FIERLBECK, G. *et al.* **Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma.** *J Clin Oncol*, 18, n. 1, p. 158-166, Jan 2000.

MOCELLIN, S.; PASQUALI, S.; ROSSI, C. R.; NITTI, D. **Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis.** *J Natl Cancer Inst*, 102, n. 7, p. 493-501, Apr 2010.

MORTON, D. L.; THOMPSON, J. F.; COCHRAN, A. J.; MOZZILLO, N. *et al.* **Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma.** *The New England Journal of Medicine*, 355, p. 1307-1317, 2006.

MORTON, D. L.; THOMPSON, J. F.; COCHRAN, A. J.; MOZZILLO, N. *et al.* **Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma.** *N Engl J Med*, 370, n. 7, p. 599-609, Feb 2014.

MORTON, D. L.; WEN, D. R.; WONG, J. H.; ECONOMOU, J. S. *et al.* **Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.** *Arch Surg.*, 4, 127, p. 392-399, 1992.

MSKCC. **Melanoma Treatment.** 2019. Disponível em: <https://www.mskcc.org/cancer-care/types/melanoma>. Acesso em: 01/11/2019.

NCCN. **National Comprehensive Cancer Network - Clinical Practice Guidelines in Oncology - Cutaneous Melanoma - version 3.2019.** 2019. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf. Acesso em: 21/10/2019.

NIKOLAOU, V.; STRATIGOS, A. J. **Emerging trends in the epidemiology of melanoma.** Br J Dermatol, 170, n. 1, p. 11-19, Jan 2014.

NORRIS, W. **CASE OF FUNGOID DISEASE.** EDINB MED SURG J, 16, p. 562-565, 1820.

NORRIS, W. **EIGHT CASES OF MELANOSIS WITH PATHOLOGICAL AND THERAPEUTICAL REMARKS ON THE DISEASE.** LONDON: LONGMAN, 1857.

NUNES, L. F. **Análise da sobrevida de uma coorte hospitalar de melanoma acral na cidade do Rio de Janeiro.** Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro., 2016.

NUNES, L. F.; QUINTELLA MENDES, G. L.; KOIFMAN, R. J. **Acral melanoma: a retrospective cohort from the Brazilian National Cancer Institute (INCA).** Melanoma Res, 28, n. 5, p. 458-464, 10 2018.

OLLILA, D. W.; LOPEZ, N. E.; HSUEH, E. C. **Metastasectomy for Stage IV Melanoma in the Era of Effective Systemic Agents.** Crit Rev Oncog, 21, n. 1-2, p. 37-55, 2016.

PAGET, J. **LECTURES ON SURGICAL PATHOLOGY.** LONDON: LONGMAN, p. 639, 1853.

PANTALEAO, L.; ROCHAEL, M. C. **Regression thickness as prognostic factor in thin cutaneous malignant melanomas.** J. Bras. Patol. Med. Lab., 5, 44, 2008.

PARENTE, J.; GOMES, J.; VIANA, I.; VALE, E. **Variantes raras de melanoma maligno - um desafio clínico e histopatológico.** Revista da SPDV, 2, 70, 2012.

PARRISH, I. **case of melanosis.** AM J MED SCI, 20, p. 266, 1837.

PASQUALI, S.; MOCELLIN, S.; MOZZILLO, N.; MAURICHI, A. *et al.* **Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study.** J Clin Oncol, 32, n. 9, p. 935-941, Mar 2014.

PEMBERTON, O. **ON MELANOSIS.** LONDON: CHURCHILL, 1858.

PORTINARI, M.; BALDINI, G.; GUIDOBONI, M.; BORGHI, A. *et al.* **The long-term prognostic impact of sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: a prospective study with 10-year follow-up.** Ann Surg Treat Res, 95, n. 5, p. 286-296, Nov 2018.

RAGER, E. L.; BRIDGEFORD, E. P.; OLLILA, D. W. **Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment.** Am Fam Physician, 72, n. 2, p. 269-276, Jul 2005.

RAMOS, L. I. C. **Tratamento do Melanoma Maligno - Serviço de Dermatovenerologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.** 2011. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/27704/2/Tratamento%20MM-pdf.pdf>. Acesso em: 21/10/2019.

REBECCA, V. W.; SONDAK, V. K.; SALLEY, K. S. M. **A brief history of melanoma: from mummies to mutations.** *Melanoma Res.*, 2, 22, p. 114-122, 2012.

RIGEL, D. S.; FRIEDMAN, R. J.; KOPF, A. W.; POLSKY, D. **ABCDE - An Evolving Concept in the Early Detection of Melanoma.** *Arch Dermatol.*, 8, 141, p. 1032-1034, 2005.

RIKER, A. I.; GLASS, F.; PEREZ, I.; CRUSE, C. W. *et al.* **Cutaneous melanoma: methods of biopsy and definitive surgical excision.** *Dermatol Ther*, 18, n. 5, p. 387-393, 2005 Sep-Oct 2005.

ROVERE, R. K.; A, S. E. L.; DEMARCHI, V.; STEIN, C. E. **Sentinel Lymph Node in Melanoma - a Study Conducted in the South of Brazil.** *Klin Onkol*, 29, n. 4, p. 274-278, 2016 2016.

SBD. **Câncer de Pele.** 2019. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancer-da-pele/64/>. Acesso em: 17/10/2019.

SCHACHTER, J.; RIBAS, A.; LONG, G. V.; ARANCE, A. *et al.* **Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006).** *Lancet*, 390, n. 10105, p. 1853-1862, Oct 2017.

SCHMERLING, R. A.; LORIA, D.; CINAT, G.; RAMOS, W. E. *et al.* **CUTANEOUS MELANOMA IN Latin America: THE NEED FOR MORE DATA.** *Rev. Panam. Salud Publica*, 5, 30, p. 431-438, 2011.

SCHWARTZ, R.; VIAL, C. G.; SCHWARTZ, R. **Estrategias de detección precoz de melanoma cutáneo.** *Revista Médica Clínico Las Condes*, 22, n. 4, p. 466-475, 2011.

SERRONE, L.; ZEULI, M.; SEGA, F. M.; COGNETTI, F. **Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview.** *J Exp Clin Cancer Res*, 19, n. 1, p. 21-34, Mar 2000.

SEYED JAFARI, S. M.; JÄCKLE, P.; MICHEL, A.; ANGERMEIER, S. *et al.* **Prognostic value of sentinel lymph node biopsy in melanomas of different Breslow's thickness.** *Swiss Med Wkly*, 146, p. w14358, 2016 2016.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. **Cancer Statistics, 2012.** CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2012.

SLADDEN, M. J.; BALCH, C.; BARZILAI, D. A.; BERG, D. *et al.* **Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma.** Cochrane Database Syst Rev, n. 4, p. CD004835, Oct 2009.

SNOW, H. **Melanotic Cancerous Disease.** Lancet, 2, p. 872-874, 1892.

THOMAS, L.; TRANCHAND, P.; BERARD, F.; SECCHI, T. *et al.* **Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors.** Dermatology, 197, n. 1, p. 11-17, 1998.

TOMÁS-MALLEBRERA, L.; ROJO-ESPAÑA, R.; MARQUINA-VILA, A.; GIMENO-CLEMENTE, N. *et al.* **[Sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma].** Actas Dermosifiliogr, 101, n. 5, p. 428-436, Jun 2010.

URIST, M. M.; KARNELL, L. H. **The National Cancer Data Base. Report on melanoma.** Cancer, 74, n. 2, p. 782-788, Jul 1994.

URTEAGA, B. O.; PACK, G. T. **ON THE ANTIQUITY OF MELANOMA.** CANCER, 19, p. 607-610, 1966.

VAN AKKOOI, A. C.; NOWECKI, Z. I.; VOIT, C.; SCHÄFER-HESTERBERG, G. *et al.* **Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes.** Ann Surg, 248, n. 6, p. 949-955, Dec 2008.

VICENTE, A. L. S. A. **Perfil Molecular de Melanomas Cutâneos e de Mucosas.** Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo., 2016.

VRIES, E.; COEBERGH, J. W. **CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA IN EUROPE.** European Journal of Cancer, 40, p. 2355 - 2366, 2004.

WAINSTEIN, A.; BELFORT, F. **MELANOMA PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO.** 2ª ed. São Paulo: ATHENEU EDITORA, 2014.

WAINSTEIN, A. J. A.; DUPRAT NETO, J. P.; ENOKIHARA, M. Y.; BRECHTBÜHL, E. R. *et al.* **Demographic, Clinical, and Pathologic Features of Patients With Cutaneous Melanoma: Final Analysis of the Brazilian Melanoma Group Database.** JCO Glob Oncol, 6, p. 575-582, Apr 2020.

WEBER, J.; MANDALA, M.; DEL VECCHIO, M.; GOGAS, H. J. *et al.* **Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma.** N Engl J Med, 377, n. 19, p. 1824-1835, 11 2017.

WEI, I. H.; HEALY, M. A.; WONG, S. L. **Surgical treatment options for stage IV melanoma.** Surg Clin North Am, 94, n. 5, p. 1075-1089, ix, Oct 2014.

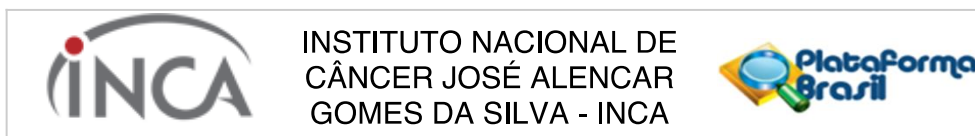
WOLNER, Z. J.; YÉLAMOS, O.; LIOPYRIS, K.; ROGERS, T. *et al.* **Enhancing Skin Cancer Diagnosis with Dermoscopy.** Dermatol Clin, 35, n. 4, p. 417-437, Oct 2017.

WONG, S. L.; BALCH, C. M.; HURLEY, P.; AGARWALA, S. S. *et al.* **Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline.** J Clin Oncol, 30, n. 23, p. 2912-2918, Aug 2012.

ZAGER, J. S.; HOCHWALD, S. N.; MARZBAN, S. S.; FRANCOIS, R. *et al.* **Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma.** J Am Coll Surg, 212, n. 4, p. 454-460; discussion 460-452, Apr 2011.

11. ANEXO

11.1 ANEXO I - PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA – CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação de Sobrevida em Pacientes com Melanoma, Submetidos à Biópsia de Linfonodo Sentinela, Segundo Achados Sócio-Demográficos e Clínico-Patológicos

Pesquisador: José Francisco Neto Rezende

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 43071215.0.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer II

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.058.143

Apresentação do Projeto:

- Projeto de pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.055.324, datado de 08 de Maio de 2015.
- A presente Emenda trata da apresentação de novos pesquisadores colaboradores, a saber: JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA e CRISTIANE MAZZUTTI, que assinaram em local próprio o Formulário para Avaliação de Estudos no INCA (arquivo "Formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf").

Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda trata da apresentação de novos pesquisadores colaboradores, a saber: JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA e CRISTIANE MAZZUTTI, que assinaram em local próprio o Formulário de Estudos no INCA (arquivo "Formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf").

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda trata da apresentação de novos pesquisadores colaboradores, a saber: JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA e CRISTIANE MAZZUTTI, que assinaram em local próprio o Formulário

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 JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.058.143

para Avaliação de Estudos no INCA (arquivo "Formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf").

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda trata da apresentação de novos pesquisadores colaboradores, a saber: JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA e CRISTIANE MAZZUTTI, que assinaram em local próprio o Formulário para Avaliação de Estudos no INCA (arquivo "Formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf").

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda trata da apresentação de novos pesquisadores colaboradores, a saber: JADIVAN LEITE DE OLIVEIRA e CRISTIANE MAZZUTTI, que assinaram em local próprio o Formulário para Avaliação de Estudos no INCA (arquivo "Formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf").

Recomendações:

Não se aplica.

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 Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013 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_899620_E1.pdf	09/05/2017 15:00:23		Aceito
Outros	Formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf	10/04/2017 10:51:03	José Francisco Neto Rezende	Aceito
Outros	Melanoma planilha levantamento dados.xlsx	04/05/2015 14:37:51		Aceito
Outros	Carta Resposta parecer 1.020.575.doc	04/05/2015 14:37:30		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

Página 02 de 03



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.058.143

Outros	Carta Resposta ao Parecer nº 1.020.575.pdf	04/05/2015 14:36:39		Aceito
Outros	Formulário de Submissão 2.pdf	04/05/2015 14:35:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TRABALHO REZENDE versão 1.1 final.doc	04/05/2015 14:27:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TRABALHO REZENDE versão 1.1 com marcação das alterações.doc	04/05/2015 14:27:10		Aceito
Outros	modelo justificativa de ausencia de TCLE.doc	18/03/2015 13:24:54		Aceito
Outros	formulario de submissao de estudo.pdf	18/03/2015 13:22:07		Aceito
Outros	Justificativa de Ausencia de TCLE Dr Rezende.pdf	16/03/2015 10:29:47		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto Dr Rezende.pdf	16/03/2015 10:28:51		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	trabalho Rezende.docx	11/03/2015 12:52:26		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 11 de Maio de 2017

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