

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Luiz Fernando Nunes

Análise da sobrevida de uma coorte hospitalar de melanoma acral na cidade do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2016

Luiz Fernando Nunes

Análise da sobrevida de uma coorte hospitalar de melanoma acral na cidade do Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosalina Jorge Koifman.

Coorientador: Dr. Gélcio Luiz Quintella Mendes.

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

N972a	<p>Nunes, Luiz Fernando Análise da sobrevivência de uma coorte hospitalar de melanoma acral na cidade do Rio de Janeiro. / Luiz Fernando Nunes. -- 2016. 68 f. : il. color. ; tab. ; graf.</p> <p>Orientadora: Rosalina Jorge Koifman. Coorientador: Gélcio Luiz Quintella Mendes. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016.</p> <p>1. Melanoma. 2. Prognóstico. 3. Análise de Sobrevivência. 4. Estudos de Coortes. 5. Incidência. 6. Detecção Precoce de Câncer. I. Título.</p> <p>CDD – 22.ed. – 616.99477098153</p>
-------	---

Luiz Fernando Nunes

Análise da sobrevida de uma coorte hospitalar de melanoma acral na cidade do Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Ambiental.

Aprovada em: 28 de junho de 2016.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Gulnar Azevedo e Silva Mendonça
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Instituto de Medicina Social

Prof.^a Dr.^a Gina Torres Rego Monteiro
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Dr. Gélcio Luiz Quintella Mendes (Coorientador)
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Prof.^a Dra. Rosalina Jorge Koifman (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2016

Aos meus pais, Antônio e Helena,

A minha esposa Cristina,

Aos meus filhos Natália, Lucas e Artur,

A toda a minha família.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Antônio e Helena

À minha esposa Cristina

Aos meus filhos Natália, Lucas e Artur

Aos meus irmãos, cunhados, sobrinhos e sogros

À minha orientadora professora Rosalina

Ao meu orientador Gélcio

À professora Gina

Às professoras Sabrina, Ilce e Carmem

A Amine

Aos colegas de trabalho do TOC/INCA

A todos os professores e colegas de turma da ENSP

Ao Edivaldo, bibliotecário do INCA

Às acadêmicas de medicina Mariana e Marina,

A todos os profissionais do arquivo médico do INCA

A todos os pacientes

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização desse estudo.

RESUMO

O melanoma cutâneo é o câncer de pele mais letal. As taxas de incidência desta neoplasia estão aumentando em todo o mundo e são maiores na Austrália, Estados Unidos e países da Europa Ocidental. A estimativa do Instituto Nacional do Câncer para o ano de 2016 é de 5.670 casos novos, com uma taxa de incidência bruta de 3,03 casos / 100.000 homens e 2,59 casos / 100.000 mulheres. A incidência do melanoma acral (MA) é baixa e é responsável por 2-3% dos melanomas entre os caucasianos. No entanto, nas populações de origem asiáticas, hispânicas e negras, a proporção de MA é maior. Os fatores de risco provavelmente diferem dos outros subtipos de melanoma cutâneo (MC). Enquanto a associação da radiação ultravioleta com o desenvolvimento do melanoma cutâneo está bem definida, a etiologia do MA permanece incerta. Os estudos relatam uma pior sobrevida do MA quando comparado com o melanoma de localização não acral. Alguns autores acreditam que a pior sobrevida do MA poderia estar relacionada a um comportamento biológico mais agressivo do tumor. Outros autores valorizam o fato do diagnóstico do MA ser realizado em estágios mais avançados. O objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos clínicos e sociodemográficos associados à sobrevida global e à sobrevida livre de doença, em uma coorte hospitalar de MA de um centro de referência oncológica na cidade do Rio de Janeiro. Observa-se nesse estudo que a idade média ao diagnóstico foi 65,41 anos. A ulceração e a mitose estiveram presentes na maioria dos tumores. Nesse estudo, o nível socioeconômico foi classificado como baixo quando o número de anos estudados foi menor ou igual a nove anos e alto quando superior. Nele, em 81,1% dos pacientes, o nível foi baixo e esta variável esteve associada com a sobrevida global e sobrevida livre de recidiva. Até o presente, este estudo representa a maior coorte hospitalar mundial de melanoma acral e seus resultados apontam para a necessidade de implantar melhorias nas ações de diagnóstico precoce, principalmente na população idosa, do sexo masculino e de nível socioeconômico mais baixo.

Palavras-chave: Melanoma. Fatores prognósticos. Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Cutaneous melanoma is the most lethal skin cancer. The incidence rates of this cancer are increasing worldwide and they are higher in Australia, the USA and Western European countries. The National Cancer Institute of Brazil estimates, 5.670 new cases for the year 2016, with crude incidence rate of 3.03 cases / 100,000 men and 2.59 cases / 100,000 women. The incidence of acral melanoma (AM) is low and represents 2-3% of melanoma among Caucasians. However, in populations of Asian, Hispanic and African American origin, the proportion of AM is higher. Risk factors differ from other subtypes of cutaneous melanoma. While the association of the ultraviolet radiation and the development of cutaneous melanoma is well defined, the etiology of AM remains uncertain. The studies reported poor survival of AM when compared with the non-location AM. Some authors believe that the worse survival of AM could be related to a more aggressive biological behavior of tumor. Other authors attribute the worse survival to delayed diagnosis of AM. The aim of this study was to evaluate the clinical and demographic features associated with overall survival and disease-free survival in hospital cohort of AM in a cancer reference center in the city of Rio de Janeiro. The average age of patients at diagnosis was high (65.4 yo). The ulceration and mitosis were present in most tumors. In this study, the socioeconomic status was classified as low when the number of years of study was below or equal a nine years and high when was superior. In this study, 81,1% of patients, the socioeconomic status was low and this variable was associated with overall survival and recurrence-free survival. Until this moment, this study represents the world's largest hospital cohort of acral melanoma and their results point to the need to implement improvements in early diagnosis, especially in the older, male and lower socioeconomic status populations.

Keywords: Melanoma. Prognostic factors. Survival analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Estudos epidemiológicos de melanoma cutâneo conduzidos no Brasil, 2007-2014	21
Quadro 2 -	Estudos epidemiológicos de melanoma acral, 1990-2016	24
Figura 1 -	Boxplot distribuição da idade por escolaridade	36
Figura 2 -	Sobrevida global por estágio TNM AJCC	38
Figura 3 -	Curva de SG e SLR de KM estratificado por sexo	38
Figura 4 -	Curva de SG e SLR de KM estratificada pelo NSE	39
Figura 5 -	Curva de SG e SLR de KM estratificada pela ulceração	39
Figura 6 -	Curva de SG e SLR de KM estratificada pelo status BLS	39
Fotografia 1	Melanoma da região palmar	61
Fotografia 2 -	Melanoma da região plantar	62
Fotografia 3 -	Melanoma subungueal	62
Figura 7 –	Resíduos de Shoenfeld para o modelo selecionado	63
Figura 8	Resíduos de deviance	63
Figura 9	Resíduo escore para o modelo.....	64
Figura 10-	Resíduo do modelo nulo contra variável idade para investigação da forma funcional	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes diagnosticados com melanoma acral no período de 1997-2014, em um centro de referência oncológico, Rio de Janeiro, Brasil (N=527)	33
Tabela 2 -	Características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes diagnosticados com melanoma acral no período de 1997-2014, em um centro de referência oncológico, Rio de Janeiro, Brasil, segundo escolaridade (N=523)	35
Tabela 3 -	Fatores associados com a sobrevida global de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral, 1997-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=415)	42
Tabela 4 -	Fatores associados com a sobrevida livre de recidiva em 5 anos de pacientes portadores de melanoma acral, 1997-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=415)	43
Tabela 5 -	Fatores associados com a sobrevida global de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral, estágio I e II, 1997-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=308)	45
Tabela 6 -	Fatores associados com a sobrevida livre de progressão de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral, estágio I e II, 1997-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=308)	46
Tabela 7 -	Fatores associados com a sobrevida global de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral, submetidos a biópsia do linfonodo sentinela, 2000-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=154)	48
Tabela 8 -	Fatores associados com a sobrevida livre de recidiva de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral, submetidos a biópsia do linfonodo sentinela, 2000-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=154)	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKT	Homólogo do oncogene viral v-akt de timoma murino
BLS	Biópsia do linfonodo sentinela
BRAF	Proto-oncogene B-Raf, proteína quinase serina/treonina
CCND1	Gene ciclina D1
CDK4	Quinase 4 ciclina-dependente
CDKN2A	Inibidor 2A da quinase ciclina-dependente
cga	Campos de grande aumento
CTLA4	Antígeno 4 de linfócito T citotóxico
DATASUS	Divisão de Informática do SUS
DIPAT	Divisão de Patologia do Instituto Nacional de Câncer
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSC	Dano solar crônico
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
EUA	Estados Unidos da América
FCR	Fase de crescimento radial
FCV	Fase de crescimento vertical
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HR	Razão de risco (hazard ratio)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IUV	Irradiação ultravioleta
KM	Kaplan-Meier
KIT	proteína tirosino quinase
LDH	Lactato desidrogenase
MA	Melanoma acral
MAL	Melanoma acrolentiginoso
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno (do inglês <i>mitogen activated protein kinase</i>)
MC	Melanoma cutâneo
MDS	Melanoma tipo disseminação superficial
MLM	Melanoma tipo lentigo maligno
MN	Melanoma nodular
MSKCC	<i>Memorial Sloan Ketterin Cancer Center</i>
NRAS	Homólogo do oncogene Neuroblastoma viral RAS (v-ras)

NSE	Nível socioeconômico
OR	Razão de chances (<i>odds ratio</i>)
RR	Risco relativo
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SDSC	Sem dano solar crônico
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, End Results</i>
SG	Sobrevida global
SIM	Sistema de informação de mortalidade
SLR	Sobrevida livre de recidiva
SPF	Fator de proteção solar (do inglês <i>sun protection factor</i>)
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCUD	Termo de compromisso de utilização de dados
TNM	Classificação dos Tumores Malignos – Tumor – Linfonodo – Metástase
TOC	Tecido Ósseo Conectivo
UICC	<i>Union International for Cancer Control</i>
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	MARCO TEÓRICO	15
2.1	MELANOMA	15
2.1.1	Aspectos clínicos	15
2.1.2	Epidemiologia do melanoma	18
2.1.3	Sobrevida	19
2.2	MELANOMA ACRAL	22
2.2.1	Aspectos clínicos	22
2.2.2	Epidemiologia do melanoma acral	23
2.2.3	Sobrevida	24
3	JUSTIFICATIVA	26
4	OBJETIVOS	27
4.1	OBJETIVO GERAL	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
5	METODOLOGIA	28
5.1	DELINEAMENTO	28
5.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO	28
5.3	COLETA DOS DADOS	28
5.4	ANÁLISE DOS DADOS	29
5.5	QUESTÕES ÉTICAS	30
6	RESULTADOS	31
6.1	ANÁLISE DESCRITIVA DA COORTE DE CASOS DE MELANOMA ACRAL NO PERÍODO DE JANEIRO DE 1997 A DEZEMBRO DE 2014.....	31
6.2	ANÁLISE DE SOBREVIDA DA COORTE DE 415 CASOS DE MELANOMA ACRAL NO PERÍODO DE JANEIRO DE 1997 A DEZEMBRO DE 2011	37
6.3	ANÁLISE DE SOBREVIDA DA COORTE DE 308 CASOS DE MELANOMA ACRAL, ESTÁGIO I E II, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 1997 A DEZEMBRO DE 2011	44
6.4	ANÁLISE DE SOBREVIDA DA COORTE DE 154 CASOS DE MELANOMA ACRAL, SUBMETIDOS A BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA, NO PERÍODO DE JUNHO DE 2000 A DEZEMBRO DE 2011.....	47
7	DISCUSSÃO	50
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
	REFERÊNCIAS	56
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	60

APÊNDICE B – FOTOGRAFIAS.....	61
APÊNDICE C – ANÁLISE DE RESÍDUOS.....	65
ANEXO A – PARECER DO CEP DA ENSP.....	66
ANEXO B – ESTADIAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO.....	67
ANEXO C– ESTADIAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO POR GRUPOS.....	68

1 INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo (MC) é o câncer de pele mais letal. Ele representa 4% das neoplasias cutâneas malignas e 80% dos óbitos relacionados ao câncer de pele (SIEGEL et al., 2012). A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2016 é de 5.670 casos novos com incidência de 3,03 casos / 100.000 homens e 2,59 casos / 100.000 mulheres (INCA, 2016). No ano de 2012 foram registrados 1.522 óbitos por MC no Brasil (DATASUS, 2010).

Desde a década de sessenta, as taxas de incidência do MC vêm aumentando em todo o mundo (GARBE; LEITER, 2009). No Brasil, estudo realizado na década de noventa, já chamava atenção para o aumento do risco crescente do melanoma cutâneo (MENDONÇA, 1992). Na Europa, a taxa de incidência é de 10-20/100.000 pessoas, nos Estados Unidos da América (EUA) é de 20-30/100.000 pessoas e na Austrália, país de maior incidência é de 50-60/100.000 pessoas (GARBE; LEITER, 2009). Em 2012, nos EUA, foram diagnosticados 76.250 casos novos e ocorreram 9.180 óbitos (SIEGEL et al., 2012).

O MC pode se desenvolver em qualquer região do corpo. Quando surge na região palmar, plantar e subungueal é conhecido como melanoma acral (MA) (REED, 1976). Nos EUA, assim como nas populações de origem caucasiana, o MA é raro e corresponde a aproximadamente dois a três por cento de todos os casos de melanoma (BRADFORD *et al.*, 2009). No entanto, nas populações de origem asiática, hispânica e africana a proporção de MA é maior comparado com as de origem caucasiana. Em 2010, na Colômbia, o Instituto Nacional de Cancerologia registrou 143 casos novos de MC, destes 35 eram MA correspondendo a 24,5% de todos os melanomas (INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, 2010). Em 2011, na China, uma série foi publicada com 522 casos de melanoma, destes 41,8% (218) eram de origem acral (CHI et al., 2011).

Em estudos de série de casos hospitalares de melanoma no Brasil, foi observada grande variação na distribuição do MA entre as diversas regiões do país. Na região do sul, a proporção de MA foi menor, comparados às das regiões norte e nordeste (BRANDÃO FV et al., 2013). Esta situação pode ser explicada pelo processo histórico de colonização do Brasil, sendo a população ao sul e sudeste predominantemente de origem europeia e no nordeste de afrodescendente. Em algumas séries do Brasil, as frequências relativas de MA encontradas foram elevadas, 24,8% em São Paulo (MAIA *et al.*, 2003) e 20,3% no Rio de Janeiro (QUINTELLA MENDES; KOIFMAN, 2013).

Como a patogênese do MA permanece incerta várias hipóteses têm sido propostas. Alguns estudos apontam o traumatismo local como causa subjacente, principalmente quando ocorrem em áreas que sofrem alta pressão por longos períodos como é o caso da região plantar e a subungueal no primeiro pododáctilo onde se registra uma elevada frequência de melanoma e é a área que mais frequentemente sofre traumatismos (MÖHRLE; HÄFNER, 2002).

Os fatores de risco clássicos para o MC, como o tipo de pele clara, história familiar e a exposição à UV parecem ser menos importante no MA. Embora tenha sido relatado que a

exposição solar está associada com elevado risco de MA na população com pele clara (GREEN et al., 1999), é pouco provável que a UV tenha papel no desenvolvimento do melanoma em áreas que frequentemente estão protegidas com roupas ou pela própria camada espessa da pele, característica da região plantar e palmar, ou pela proteção que o aparelho ungueal confere. Numa série francesa, a evidência da associação com a UV foi baixa (PHAN *et al.*, 2006).

O prognóstico do MA é pior comparado ao do melanoma de localização não acral. Por causa do estágio avançado na apresentação, alguns estudos sugerem que o pior prognóstico esteja relacionado com o retardo do diagnóstico, outros sugerem que o MA apresente um comportamento biológico mais agressivo (BELLO et al., 2013).

Os estudos recentes têm revelado diferenças moleculares entre o MA e o MC. No MA as alterações mais frequentes são as amplificações genéticas focais, envolvendo principalmente os genes CCND1, CDK4 e GAB2 e baixas taxas de mutações genéticas comparadas com o MC (CURTIN JA et al., 2005a). Além dessas diferenças, existem diferenças das mutações identificadas entre o MA e o MC. Enquanto no MC a mutação do BRAF está presente em 50%, no MA ela é rara e está presente em aproximadamente 16% (CURTIN et al., 2005). Outras diferenças moleculares entre o MA e o MC está na frequência da mutação do gene KIT. Enquanto no MA ela está presente em aproximadamente 20%, ela é raramente encontrada em MC associados com dano solar crônico. Assim, essas diferenças moleculares podem explicar em parte as diferenças do comportamento biológico e do prognóstico entre o MA e o MC.

No Brasil, ainda são escassos os estudos do MA e esse estudo pretende avaliar os aspectos clínicos e sociodemográficos associados à sobrevida global e à sobrevida livre de recidiva, em uma coorte hospitalar, de um centro de referência oncológico na cidade do Rio de Janeiro.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 MELANOMA

2.1.1 Aspectos clínicos

O MC, dentre as neoplasias cutâneas malignas da pele, é o que apresenta maior agressividade. Ele surge a partir da transformação maligna do melanócito localizado na junção dermoepidérmica. O processo de transformação inicia-se com a proliferação de melanócitos atípicos numa fase de crescimento radial. Posteriormente, um clone de células pode se diferenciar evoluindo para um crescimento vertical acompanhado da angiogênese e posteriormente da metástase que pode ocorrer por embolização linfática, traduzida clinicamente pela satelitose, metástase em trânsito ou metástase para os linfonodos regionais, ou pela disseminação hematogênica. Por essa via as células do melanoma podem acometer qualquer parte do organismo principalmente o pulmão, fígado, cérebro e osso, além da pele e subcutâneo distante da lesão primário (BERTOLOTTI, 2013).

O diagnóstico do MC é clínico e deve ser confirmado por biópsia e exame histopatológico. As características clínicas clássicas e suspeitas do melanoma podem ser lembradas por um método mnemônico conhecido como a regra do ABCD (A - assimetria; B - bordos irregulares; C - mais de uma cor, D - diâmetro maior que 0,6 cm.). A esta regra, posteriormente foi acrescentado o “E” de evolução (ABCDE), que definia como suspeita toda lesão que apresentava mudanças nas suas características iniciais (FRIEDMAN; RIGEL; KOPF, 1985). No final do século passado, surgiu a dermatoscopia que consiste num exame realizado com utilização de uma lente de aumento que magnifica a imagem e melhora a acurácia do diagnóstico do MC (ARGENZIANO et al., 2003). O padrão dermatoscópico muitas vezes associado com o MA é de cristas paralelas, com 99% de especificidade. No entanto, este padrão também pode ocorrer em várias lesões benignas acrais, por isso é importante fazer uma boa interpretação, junto com a história clínica e evolução (FRACAROLI et al., 2013).

A biópsia de qualquer lesão suspeita de MC deve ser realizada preferencialmente com a remoção total da lesão, com margens milimétricas de 1 a 2 mm com a remoção de parte do tecido gorduroso subjacente. Esta é a biópsia excisional e permite o microestadiamento adequado do melanoma que será muito importante na definição da abordagem terapêutica. Outras formas de realizar a biópsia são: a incisional (remoção parcial), o *shaving* e o PUNCH (um cone da lesão). Todas estas retiram parte da lesão e são mais utilizadas em situações em que ela é grande, ou em determinadas localizações como a face e a região palmo-plantar (SWANSON et al., 2002).

A classificação do MC proposta por Clark foi estabelecida na década de setenta e classifica o melanoma em três tipos principais: o melanoma de disseminação superficial (MDS), o melanoma lentigo maligno (MLM) e o melanoma nodular (MN). Esta classificação está baseada nos aspectos microscópicos do melanoma e no padrão de crescimento da lesão, e está associada com aspectos clínicos como idade e localização do tumor primário (CLARK et al.,

1969). Posteriormente, em 1976, Reed descreveu pela primeira vez o melanoma acrolentiginoso (REED, 1976).

Na década de 80, Ackerman questionou a existência de melanomas com características biológicas distintas e propôs uma unificação do conceito do melanoma. Ele defendia que todos os melanomas apresentavam inicialmente uma fase de crescimento radial e posteriormente, em algum momento, um determinado clone de células se diferenciava e evoluía para a fase de crescimento vertical. As diferenças dos aspectos morfológicos estavam intimamente relacionadas à localização da lesão primária, e no caso do melanoma nodular (MN), os aspectos morfológicos diferentes poderiam ser consequência da velocidade do crescimento tumoral destas (ACKERMAN, 1994). De fato, não existe diferença na sobrevida do paciente com melanoma de acordo com a classificação de Clark, quando ajustado pela espessura de Breslow (BALCH *et al.*, 2009).

No intuito de integrar as características clínicas e patológicas do melanoma e relacioná-las com as alterações genéticas identificadas, Bastian e colaboradores (2000) propuseram um novo sistema de classificação do melanoma. Eles correlacionaram às alterações genéticas nos oncogenes BRAF, NRAS e KIT com a localização do tumor primário e o grau de dano solar crônico na pele em torno da lesão primária. Com base nesta observação ele classificou o melanoma em quatro grupos: melanoma em pele com dano solar crônico (melanoma-DSC), melanoma em pele sem dano solar crônico (melanoma-SDSC), melanoma na região palmo-plantar e subungueal (melanoma acral) e o melanoma nas membranas mucosas (melanoma de mucosa). O melanoma-SDSC corresponde ao MDS na classificação de Clark, o melanoma-DSC ao MLM, e o melanoma acral ao melanoma acrolentiginoso. O melanoma nodular foi excluído desta classificação porque ele pode surgir em qualquer localização anatômica e não apresenta uma alteração genética específica que o classifique como um determinado subtipo (CURTIN JA *et al.*, 2005).

Os melanomas-SDSC apresentam frequência elevada de mutação no BRAF (em torno de 75%), enquanto os outros tipos, melanoma-DSC, melanoma acral e melanoma de mucosa, apresentam baixa frequência de mutação no BRAF (CURTIN *et al.*, 2005). No entanto, estes outros tipos de melanoma apresentam alterações genéticas como mutação no KIT (CURTIN *et al.*, 2006), assim como amplificação da ciclina D1(CCND1) e no CDK4 (BASTIAN *et al.*, 2000; CURTIN *et al.*, 2005). Estas alterações demonstram a existência de vias genéticas distintas no desenvolvimento do melanoma, dependendo da localização anatômica da lesão primária.

O estadiamento do MC é baseado nas características da lesão primária (T), dos linfonodos regionais (N) e da presença de metástase à distância (M), este é o sistema de estadiamento TNM proposto pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Anexos III e IV). Em sua última edição (7ª edição), identificaram que, nos pacientes com MC, com doença localizada (estágio I-II), os principais fatores prognósticos independentes são a espessura (Breslow), a presença de ulceração e o índice mitótico (número de mitoses por mm²). O índice mitótico substituiu a classificação de Clark como critério para definir o estágio dos pacientes T1b. Os critérios utilizados para classificar o comprometimento linfonodal são o número de linfonodos

comprometidos, a carga tumoral e a presença de ulceração na lesão primária. Na classificação da doença metastática, a localização da metástase e o nível de LDH no sangue são utilizados para a classificação (BALCH et al., 2009).

O MC é um dos tumores mais imprevisíveis. A variação no prognóstico é função de muitas variáveis. Atualmente, os três principais fatores prognósticos relacionados à lesão primária são a espessura (em mm), a ulceração e o índice mitótico (nº de mitoses/mm²) (BALCH et al., 2009).

O tipo de tratamento indicado ao paciente com MC depende do estágio da doença bem como do seu estado de saúde ao diagnóstico. O tratamento nos estágios iniciais requer apenas a remoção da lesão, com margens de segurança que são definidas de acordo com a espessura da lesão. O princípio da margem de segurança deve levar em consideração três fatores: a margem oncológica, a estética e a funcionalidade. A margem pode variar de 0,5 cm para o melanoma *in situ* até 2,0 cm para os melanomas mais espessos (HAIGH; DIFRONZO; MCCREADY, 2003).

A cirurgia também é utilizada no estadiamento do MC pela utilização da biópsia do linfonodo sentinela (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 ou os linfonodos que teoricamente seriam os primeiros a receberem as células metastáticas oriundas da lesão primária (MORTON et al., 1992). Os principais fatores preditivos de metástase linfonodal são a espessura de Breslow, a ulceração e o índice mitótico (MORTON *et al.*, 2014). Outros fatores preditivos de metástase linfonodal, como o infiltrado linfocitário tumoral, têm sido avaliados (DUPRAT et al., 2016). Nos casos em que o melanoma evolui com metástase regional, com comprometimento dos linfonodos regionais (estágio III), 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 (FRANCISCHETTO et al., 2010; MORTON et al., 2014). Em casos selecionados, a cirurgia pode ser utilizada no tratamento de pacientes com metástase à distância (estágio IV) e este pode ser com intenção curativa, mas na maioria das vezes o intuito é paliativo (WEI; HEALY; WONG, 2014).

Algumas drogas de uso sistêmico são utilizadas como terapia adjuvante para o melanoma locorregional e para o tratamento da doença metastática. Atualmente, o interferon- α é o único agente aprovado para terapia adjuvante. Seis drogas são aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a doença metastática: Dacarbazina, Interleucina-2 (IL-2), Vemurafenibe, Ipilimumabe, Dabrafenibe, e Trametinibe. Vemurafenibe e Ipilimumabe foram aprovados em 2011, enquanto que o Dabrafenib e o Trametinib foram aprovados em 2013 (PALATHINKAL et al., 2014). Mais recentemente, outras drogas foram aprovadas: Nivolumabe, Pembrolizumabe e o Cobimetinibe.

A radioterapia é outra forma de tratamento que pode ser utilizada no MC. Ela utiliza feixes de alta energia, como o Raio-X, para a destruição da célula cancerígena. Ela é empregada principalmente como adjuvante ao tratamento de linfadenectomia, em alguns casos selecionados,

baseado no tamanho e número das metástases regionais, e com intenção paliativa em doenças metastáticas para diversos órgãos (STEVENS; MCKAY, 2006).

2.1.2. Epidemiologia do melanoma

O aumento das taxas de incidência do MC foi observado durante as últimas quatro décadas em populações brancas em todo o mundo. Nos Estados Unidos, a taxa de incidência foi estimada em seis casos por 100.000 habitantes, no início dos anos setenta, e em dezoito casos por 100.000 habitantes em 2000, mostrando elevação de três vezes nas taxas de incidência no período. Na Europa Central, a incidência também mostrou um incremento, no mesmo período, passando de taxas de três a quatro casos por 100.000 habitantes para taxas anuais de dez a quinze casos por 100.000 habitantes, aumento similar ao observado nos Estados Unidos. Os estudos de coorte de vários países indicam, em suas projeções, que a tendência de aumento das taxas de incidência continuará a ocorrer, pelo menos nas próximas duas décadas. Na Austrália e na Nova Zelândia, a incidência alcançou elevada magnitude com taxas anuais de 40 a 60 casos por 100.000 habitantes (GARBE; LEITER, 2009).

No Brasil, segundo estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Gomes de Alencar (INCA) para o ano de 2016, é esperada a ocorrência de 5.670 casos novos de MC, com uma taxa de incidência estimada de 3,03 casos/100.000 homens e 2,59 casos/100.000 mulheres, sendo que as maiores taxas de incidências ocorreriam nas regiões sudeste e sul, onde existe uma maior proporção de pessoas de origem étnica branca caucasiana (INCA, 2016).

As evidências recentes sugerem que os aumentos observados nas taxas de incidência não foram seguidos por uma tendência de incremento nas taxas de mortalidade, que teriam permanecido relativamente estáveis desde a década de 1980. A divergência entre a incidência e a mortalidade, provavelmente, refletiria um aumento na sobrevida devido ao incremento de diagnóstico de melanomas finos em uma fase potencialmente curável. Esta situação foi observada nos países da Europa Central, EUA e Austrália durante as últimas décadas (BAADE et al., 2006).

Diferenças significativas, também, existem na incidência e mortalidade do melanoma entre homens e mulheres. Entre 2002 e 2006, os dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), nos Estados Unidos, demonstraram que as taxas de incidência de melanoma eram 50% maiores em homens brancos não-hispânicos (33,2/100.000) do que em mulheres brancas não-hispânicas (22,7/100.000), já as taxas de mortalidade nessa população masculina (4,8/100.000) era mais que o dobro da taxa nas mulheres (2,0/100.000). Esses dados apontam, ainda, que entre 1992 e 2006, as taxas de incidência, nas áreas do SEER, aumentaram para homens e mulheres, ao passo que as taxas de mortalidade aumentaram em homens, mas diminuíram em mulheres (JEMAL et al., 2011).

A idade mediana dos casos de MC varia em função do tipo clínico. No MA, a idade mediana ao diagnóstico parece ser superior aos subtipos não-acral, segundo uma série de 281 casos hospitalares de melanoma no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), que observou uma idade mediana de 57 anos no melanoma não-acral e de 63 anos para o acral (BELLO et al., 2013).

O MC surge de uma complexa interação entre fatores ambientais e constitucionais ou fenotípicos. Esta interação não só influencia a incidência de melanoma, mas também as características clínicas e vias oncogênicas, através das quais se desenvolve o tumor (NIKOLAOU; STRATIGOS, 2014).

A exposição à radiação UV é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de melanoma. O papel da exposição à radiação UV como a principal causa ambiental de melanoma está apoiada por evidências descritivas, incluindo uma alta prevalência de melanoma em populações que migraram a partir de uma região de baixa para uma de alta radiação UV (AUTIER et al., 1997), uma maior incidência em pessoas com pele clara em comparação com os indivíduos de pele mais escura e um aumento relacionado a latitude, com as maiores taxas de melanoma ocorrendo entre as populações brancas com proximidade ao equador (BULLIARD; COX; ELWOOD, 1994). Os fatores genéticos hereditários desempenham um importante papel no desenvolvimento do melanoma. Uma história familiar está associada à risco significativo de melanoma. Uma proporção significativa de doença familiar (30-40% dos casos) é explicada por mutações hereditárias dos genes CDKN2A e CDK4 que desempenham importante papel na regulação do ciclo celular, porém só 5% dos melanomas são familiares (OLSEN; CARROLL; WHITEMAN, 2010).

Como medidas preventivas a 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, utilizar óculos escuros com proteção lateral, utilizar filtros solares (fator de proteção solar maior que 15), e não utilizar bronzamento artificial (CHANG et al., 2009).

2.1.3. Sobrevida do melanoma

O principal fator determinante da sobrevida de um indivíduo com melanoma é a extensão da doença no momento do diagnóstico. O estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), classifica o melanoma em quatro estágios: I e II – doença localizada, III – doença regional e IV – metástase à distância. A sétima e última edição, foi realizada em 2009, após análise dos dados de mais de 50.000 pacientes. A espessura do tumor medida em milímetros (espessura de Breslow) é o principal fator do tumor primário relacionado com a sobrevida, assim como as taxas de recidiva local, regional e à distância. No estadiamento do melanoma da AJCC, 2009, o tumor (T) é classificado de acordo com sua espessura: (T1) $\leq 1,00$ mm, (T2) 1,01-2,00 mm, (T3) 2,01-4,00 mm e (T4) $> 4,00$ mm (BALCH et al., 2009).

Além da espessura (BRESLOW, 1970), Clark em seus estudos, identificou a profundidade da invasão do melanoma como uma característica relacionada ao tumor, fortemente associada à metástase e a consequente mortalidade por melanoma. Na classificação de Clark, a profundidade se relaciona com a camada da pele acometida pelo melanoma: I – melanoma *in situ* limitado à epiderme ou junção dermo-epidérmica; Clark II – invasão da derme superficial (camada papilar);

Clark III – ocupa toda a camada papilar; Clark IV – invade a derme profunda (camada reticular); e Clark V – invade a gordura do subcutâneo (CLARK *et al.*, 1969).

Outro fator relacionado ao tumor primário que está associado aos desfechos tempo dependentes é a ulceração. As lesões com ulceração são classificadas como “b” e as sem ulceração como “a”. A presença dela no tumor primário é considerada um fator de pior prognóstico. Está incorporada no novo estadiamento da AJCC, e o prognóstico da lesão ulcerada foi comparado com o prognóstico de uma lesão um nível acima sem ulceração, ou seja, o prognóstico de uma lesão classificada como T2b apresenta evolução similar à lesão T3a (BALCH *et al.*, 2009).

A idade avançada e o sexo masculino estão associados com pior prognóstico dos pacientes com MC. É necessário expandir as atuais medidas preventivas para atingir estes subgrupos. Além disso, a idade e o sexo são fatores preditivos independentes na evolução do melanoma cutâneo. As mulheres apresentam prognóstico melhor do que os homens, mas essa diferença desaparece após a idade de 65 anos. Os pacientes mais jovens apresentam um prognóstico mais favorável do que os pacientes mais velhos sendo esta diferença mais pronunciada na mulher (LASITHIOTAKIS *et al.*, 2008).

A associação entre o estado marital, o estágio clínico ao diagnóstico e a sobrevida específica de doença no MC parece existir e a sobrevida entre os que moram sozinhos é menor e pode ser atribuída ao diagnóstico em estágio mais avançado. Esse dado enfatiza a necessidade de melhoria nas medidas preventivas e de detecção precoce nesse grupo de paciente (ERIKSSON H *et al.*, 2014).

O nível socioeconômico está associado tanto com a incidência quanto a mortalidade do melanoma. Nos pacientes com nível socioeconômico elevado a taxa de incidência é maior enquanto a taxa de mortalidade é menor. Os dados sugerem que a maior incidência nos grupos com maior nível socioeconômico estejam relacionada à maior exposição solar recreativa nos períodos de fim de semana e nas férias (IDORN ; WULF , 2014). Em contrapartida, nesse grupo o diagnóstico é realizado em estágio mais precoce o que parece exercer um efeito protetor em relação à mortalidade (QUINTELLA MENDES; KOIFMAN, 2013).

A sobrevida do MC observada nos países da Ásia é menor comparada a dos países ocidentais (EUA e Europa). Na Ásia, em estudo realizado na China, as taxas de sobrevida global em 5 anos e a sobrevida mediana foram 41,6% e 43 meses e 12,3% e 20 meses para a sobrevida livre de recidiva (CHI *et al.*, 2011) enquanto nos EUA essas taxas foram melhores (taxa de sobrevida global em 5 anos de 91,5%) (SEER, 2006-2012). No Brasil, são escassos os estudos epidemiológicos sobre melanoma, sendo a maioria de base hospitalar com séries de casos pequenas e sem avaliação da sobrevida (Quadro 1). Entretanto, Quintella Mendes e Koifman (2013), em uma coorte de 1.083 indivíduos com melanoma, encontraram uma sobrevida total de 67%, após cinco anos, para os pacientes diagnosticados no período de 1997-2004.

Quadro 1: Características epidemiológicas de melanoma cutâneo conduzidos no Brasil, 2007-2014.

Autor	Ano	Local	Sexo (relação F:M)	Idade média	Tipos Histológicos				
					MAL(%)	MN(%)	MDS(%)	MLM(%)	Outros (%)
Ferrari <i>et al.</i>	2008	SP	1,42:1	58,9	22,3	26,1	33,8	11,5	6,3
Battisti <i>et al.</i>	2009	SC	1,27:1	51,3	4,6	34,9	53,5	7,0	0,0
Bonfá <i>et al.</i>	2011	RS	132:1	55,6	7,3	14,6	62,8	14,9	0,3
Chiba <i>et al.</i>	2011	AM	0,77:1	NA	30,9	29,1	25,5	14,5	0,0
Fernandes e Calmon	2011	RJ	1,21:1	NA	7,1	0,0	52,3	16,6	26,1
Konrad <i>et al.</i>	2011	SC	1,48:1	51,0	1,38	20,83	44,44	11,11	11,1
Naser	2011	SC	1,27:1	NA	6,0	37,0	51,6	5,4	0,0
Moreno <i>et al.</i>	2012	SC	1,42:1	56,6	3,55	18,79	59,92	8,89	0,63
Brandão <i>et al.</i>	2013	MG	1,55:1	55,0	17,2	6,0	35,1	35,7	6,0
Vilanova <i>et al.</i>	2013	PI	2,35:1	70,1	10,6	52,8	18,6	9,5	0,0
Quintela Mendes e Koifman	2013	RJ	1,07:1	56,7	20,3	18,9	54,8	2,4	3,5

SG- Sobrevida global, SLR- Sobrevida livre de recidiva, NA- Não avaliado, RS- Rio Grande do Sul, SP- São Paulo, SC- Santa Catarina, AM- Amazonas, RJ- Rio de Janeiro, MG- Minas Gerais, PI- Piauí.

2. MELANOMA ACRAL

2.2.1. Aspectos clínicos

Existem quatro principais subtipos de melanoma cutâneo: o melanoma com disseminação superficial (mais frequente, 60 a 70%), o melanoma nodular (15 a 30%), o melanoma lentigo maligno (5%) e o melanoma acrolentiginoso (5 a 10%). Segundo alguns autores, 7% de todos os MC estão localizados em áreas distais (THOMPSON; SCOLYER; KEFFORD, 2005). Todos os tipos de melanoma maligno podem ser encontrados nas áreas distais, mas o subtipo que é mais prevalente é o melanoma acrolentiginoso que é também o subtipo mais frequente da região palmar, plantar e subungueal (KUCHELMEISTER; SCHAUMBURG-LEVER; GARBE, 2000).

O melanoma acrolentiginoso é o subtipo de melanoma mais comum na população não branca, 70% em negros, 40% na Ásia, 15% em hispânicos e apenas 2 a 8% em caucasianos. A idade média ao diagnóstico é maior do que em outros melanomas malignos, entre a quinta e a sexta década, com um pico de apresentação aos 70 anos (PHAN *et al.*, 2006).

A primeira descrição de um MAL foi feita por Reed e colaboradores, em 1976. O primeiro relato de casos clínicos foi publicado por Arrington e colaboradores, em 1977, com um total de 27 casos, e o MA foi considerado um subtipo histológico de melanoma em 1979 (ARRINGTON *et al.*, 1977; REED, 1976).

O MA é diagnosticado em idade mais avançada quando comparado com os outros subtipos de melanoma. Várias hipóteses tentam explicar este fato. Alguns autores acreditam que o MA apresenta um comportamento biológico mais agressivo do que os outros subtipos (BELLO *et al.*, 2013). Outros acreditam na falta de conscientização da população para a possibilidade de ocorrência de melanoma nestas localizações. Também existe a dificuldade da lesão estar localizada em áreas escondidas na fase inicial, além do precário cuidado da atenção básica na população da terceira idade (NAGORE *et al.*, 2009).

A etiologia do MA permanece incerta. Os fatores etiológicos, provavelmente, diferem dos outros subtipos de MC. A radiação ultravioleta provavelmente não desempenha um papel importante em áreas não expostas, como palmas das mãos e plantas dos pés. Em estudo conduzido na Austrália com objetivo de investigar as causas do melanoma acral, um aumento do risco estava associado ao trauma perfurante nas regiões palmar e plantar (risco relativo [RR] 5,0) e a exposição crônica à agrotóxicos (RR, 3,6) (GREEN *et al.*, 1999).

Os fatores prognósticos do MA são os mesmos dos outros melanomas. A presença de micrometástase no linfonodo sentinela, a presença de satelitose, a invasão vascular, a infiltração linfocitária intratumoral além dos três principais fatores relacionados ao tumor primário: espessura de Breslow, presença de ulceração e índice mitótico medido em nº de mitoses / mm² (BALCH *et al.*, 2009). Outros fatores associados a um mau prognóstico são a idade avançada e o sexo masculino. A presença de nevos melanocíticos e do grau de invasão de Clark, não são mais considerados fatores prognósticos relevantes, assim como o tipo histológico (BELLO *et al.*, 2013; BRADFORD *et al.*, 2009).

2.2.2. Epidemiologia

O melanoma acral pode acometer qualquer grupo étnico, apresenta baixa magnitude da taxa de incidência que é similar em todos os grupos (menor que 0,5 casos por 100.000 habitantes). A proporção de casos entre brancos é menor (1%); (BRADFORD *et al.*, 2009). Embora o melanoma cutâneo seja raro entre os negros e asiáticos, a proporção de MA é elevada e é responsável em algumas séries por mais de 40% dos melanomas, sendo este subtipo o mais frequente (BRADFORD *et al.*, 2009; CHI *et al.*, 2011).

No Brasil, existe uma grande variação na distribuição do MA com menor incidência nas regiões sul e sudeste e maior nas regiões norte e nordeste. Esta situação pode ser explicada pelo processo histórico de colonização do Brasil, sendo a população ao sul predominantemente de origem europeia e no nordeste de afrodescendentes (BRANDÃO *et al.*, 2013). Em algumas séries de MC, a proporção do MA encontrada é cerca de 20%, evidenciando uma posição intermediária quando comparada com a encontrada entre os americanos e europeus (menor proporção) e entre negros e asiáticos (maior proporção) (MAIA *et al.*, 2003; QUINTELLA MENDES; KOIFMAN, 2013).

Embora as taxas de incidência do melanoma cutâneo tenham apresentado uma tendência de aumento nas últimas décadas, este comportamento não foi observado para o MA. Nos Estados Unidos, a taxa de incidência do MA foi de 1,6 e 2,1 casos por 100.000 pessoas, respectivamente, para 1992 e 2005; e este aumento na magnitude foi atribuído principalmente ao reconhecimento do melanoma acrolentiginoso como um novo subtipo, a partir de 1985, propiciando desta forma um aumento no seu registro (BRADFORD *et al.*, 2009).

A patogênese do MA permanece incerta e seus fatores de risco foram pouco estudados. Em função de sua incidência ocorrer em áreas do corpo não expostas ao sol como a região palmo-plantar e subungueal, tem sido sugerido que a exposição à radiação UV não seria um fator de risco. Entretanto, em alguns estudos essa associação foi identificada (GREEN *et al.*, 1999).

É na região plantar, onde se localiza a maior proporção de MA e o fato desta ser uma área que está sobre constante pressão, o traumatismo local seria um provável fator de risco. A maior densidade de melanócitos na região plantar (50% maior que na região palmar) também é considerada como fator de risco associado ao MA. Estudo publicado em 2000 sustentou esta hipótese identificando uma associação positiva entre o número de nevos melanocíticos (HR 6,3; IC 95% 2,5-15,6), o número de nevos plantares (HR 7,5; IC 95% 3,0-8,6) e o MA (KUCHELMEISTER; SCHAUMBURG-LEVER; GARBE, 2000).

No MA, o fator genético parece apresentar uma maior relevância quando comparado com o MC (NAGORE *et al.*, 2009). O MA apresenta uma baixa frequência de mutação no BRAF (CURTIN *et al.*, 2005), entretanto outros tipos de alterações genéticas como mutação no KIT estão presentes (CURTIN *et al.*, 2006). Estas alterações mostram a existência de vias genéticas distintas no desenvolvimento do melanoma, dependendo da localização anatômica da lesão primária.

2.2.3. Sobrevida

Por causa da baixa incidência do MA, a experiência clínica é limitada a uns poucos centros, e as controvérsias persistem em relação aos fatores que podem influenciar a sobrevida. A taxa de sobrevida global em cinco anos varia de 63,6% a 80,3% (Quadro 2). Embora o tipo histológico não apresente significância como fator prognóstico independente, a sobrevida do MA é menor comparada aos outros subtipos de melanoma em algumas séries (BRADFORD *et al.*, 2009; JUNG *et al.*, 2013; KUCHELMEISTER; SCHAUMBURG-LEVER; GARBE, 2000).

Quadro 2: Estudos epidemiológicos de melanoma acral, 1990-2016.

Autor	Ano	Base	País	Idade (média)	Espessura média (mm)	Presença de Ulceração (%)	SG 5anos (%)
Slingluff <i>et al.</i>	1990	Hospitalar	EUA	57,0	2,64	55,0	NA
Kuno <i>et al.</i>	1996	Hospitalar	Japão	54,0	1,45	21,8	63,6
Kuchelmeister <i>et al.</i>	2000	Hospitalar	Alemanha	57,5	2,04	43,3	82,0
Phan <i>et al.</i>	2006	Hospitalar	França	63,0	2,51	NA	76,0
Bradford <i>et al.</i>	2009	Populacional	EUA	62,8	NA	NA	80,3
Bello <i>et al.</i>	2013	Hospitalar	EUA	63,0	2,1	40,0	70,0
Boriani <i>et al.</i>	2014	Hospitalar	Reino Unido	67,0	7,9	39,0	80,0

SG- Sobrevida global.

Assim como no MC de localização não acral, o estágio ao diagnóstico baseado na classificação TNM AJCC 2009 é o principal fator relacionado à sobrevida. No estágio I e II, que caracteriza a doença restrita ao sítio primário, a sobrevida é melhor quando comparada à sobrevida do estágio III, que por sua vez é melhor que a do estágio IV (BELLO *et al.*, 2013; BRADFORD *et al.*, 2009; JUNG *et al.*, 2013).

Além do estágio, outros dois fatores prognósticos com significância estatística associados com a sobrevida global e livre de recidiva, são a espessura tumoral e a presença de ulceração (BALCH *et al.*, 2009; BRADFORD *et al.*, 2009; BRESLOW, 1970). Cerca de 70% dos MC são classificados como fino (0,01-1,00 mm) no momento do diagnóstico, e 68% são diagnosticados no estágio I (doença local). Em contrapartida, apenas 41% dos melanomas acrais são diagnosticados como fino, e 38% são estágio I no momento do diagnóstico (BRADFORD PT *et al.*, 2009).

A sobrevida do MA parece ser melhor no sexo feminino comparada à do sexo masculino. Em estudo conduzido na França, o sexo foi identificado como fator prognóstico para a sobrevida global e a sobrevida livre de recidiva. Nesse estudo, a espessura de Breslow foi significativamente maior ($p < 0,01$) no sexo masculino comparado ao feminino (média da espessura de Breslow 2,10 x 1,05 mm). Ajustado pela espessura, o risco de morte dos homens foi de 5,9 vezes maior que o das mulheres ($p < 0,01$) enquanto o risco de recidiva foi de 3,3 vezes maior ($p < 0,01$) (PHAN *et al.*, 2006).

A fim de determinar se a sobrevida reduzida observada nos pacientes com melanoma acral é meramente um reflexo de doença mais avançada, Bello e colaboradores (2013), realizaram um estudo que comparava as sobrevidas de pacientes com MA e com melanomas de origem não acral, ajustados pelos fatores com significância prognóstica previamente conhecida. A sobrevida reduzida dos pacientes com MA comparada aos demais, ajustada pelo estágio, pode ser reflexo de comportamento biológico e características moleculares distintas desse subtipo de melanoma.

O MA pode se originar em diversas regiões que diferem quanto às zonas de pressão e à hipótese de causalidade. A associação entre as diferentes regiões e o prognóstico da doença foi avaliada por Jung e colaboradores (2013). A região plantar por ser dividida em duas porções (ante pé e calcanhar, de alta pressão e arco plantar de baixa) é considerada um bom local para essa análise. Nesse estudo, a incidência de MA foi maior nas zonas de elevada pressão comparada às de baixa pressão. Avaliaram, também, as diferenças de sobrevida relacionadas entre o melanoma de localização volar e subungueal e não houve diferença estatisticamente significativa das taxas de sobrevida quando comparada as zonas de alta e baixa pressão e entre as de localização volar e subungueal (JUNG *et al.*, 2013).

A avaliação linfonodal, principalmente a biópsia do linfonodo sentinela (BLS), possui um importante valor no estadiamento, e por consequência demonstrou ser um importante fator prognóstico para o MC de localização não acral. Algumas séries avaliaram o papel da biópsia do linfonodo sentinela no cenário do MA. Nas séries analisadas, a taxa de positividade foi elevada e variou de 15,5% a 57,8%. Os principais fatores preditivos da presença de metástase linfonodal foram a espessura de Breslow e a presença de ulceração. Esses autores recomendam a realização da biópsia do linfonodo sentinela em função desses fatores (BELLO *et al.*, 2013; ITO *et al.*, 2015; OTSUKA *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2015).

O aumento da incidência do melanoma está associado ao nível socioeconômico mais elevado em função da maior exposição à irradiação ultravioleta relacionado a atividades recreativas com maior exposição a luz solar, enquanto o diagnóstico em estágio avançado e a piora da sobrevida estão associados com o nível socioeconômico mais baixo (QUINTELLA MENDES; KOIFMAN, 2013; ZELL *et al.*, 2008). O MA no momento do diagnóstico apresenta usualmente espessura e estágio avançados. Wich e colaboradores (2011) observaram que o grupo que apresentava a maior espessura também apresentava a maior frequência de melanoma localizado na região acral e o nível socioeconômico mais baixo, além da maioria pertencer aos grupos étnicos de origem africana, asiática e hispânicos (WICH *et al.*, 2011). Esses dados sugerem que uma atenção especial deve ser dada a esses grupos de risco. Maia e colaboradores, em 2003, já alertavam sobre o desafio do diagnóstico precoce do MA.

3. JUSTIFICATIVA

Os aspectos epidemiológicos, clínicos e fatores associados à sobrevida dos pacientes portadores de melanoma acral ainda são pouco estudados. Os estudos relatam uma pior sobrevida do MA quando comparado com o melanoma de localização não acral.

Alguns autores acreditam que a piora da sobrevida do MA poderia estar relacionada a um comportamento biológico mais agressivo do tumor. Outros autores valorizam o fato do seu diagnóstico ser realizado em estágios mais avançados.

O conhecimento científico disponível sobre MA tem origem em estudos realizados em diversas populações que diferem da brasileira. No Brasil, ainda são escassos os estudos que abordem questões epidemiológicas do melanoma, especialmente a estimativa da sobrevida global e a sobrevida livre de doença do MA, em uma coorte hospitalar.

Este estudo pretende, por meio da análise de uma série de casos de um hospital de referência em oncologia, na cidade do Rio de Janeiro, determinar as características do MA nesta população.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os aspectos clínicos e sociodemográficos associados à sobrevida global e à sobrevida livre de doença, em uma coorte hospitalar de um centro de referência oncológica na cidade do Rio de Janeiro.

4.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Determinar a distribuição de características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes diagnosticados com MA, no período de 01 de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2014.
2. Avaliar a sobrevida dos pacientes com MA estratificados por escolaridade, estágio, sexo, ulceração e metástase no linfonodo sentinela, no período de 01 de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2011.
3. Identificar os fatores associados com a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão dos pacientes com diagnóstico de MA, no período de 01 de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2011.
4. Identificar os fatores associados com a sobrevida global e a sobrevida livre de recidiva dos pacientes com diagnóstico de MA, estágio I e II, no período de 01 de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2011.
5. Identificar os fatores associados com a sobrevida global e a sobrevida livre de recidiva dos pacientes com diagnóstico de MA, submetidos a biópsia do linfonodo sentinela, no período de 01 de junho de 2000 a 31 de dezembro de 2011.

5. METODOLOGIA

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo da coorte hospitalar retrospectiva de pacientes com melanoma acral acompanhados em um centro de referência oncológico (Instituto Nacional de Câncer – INCA) na cidade do Rio de Janeiro para análise da sobrevida global e sobrevida livre de recidiva, em cinco anos.

5.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população elegível para o estudo foram todos os pacientes com confirmação histopatológica do diagnóstico de MC de localização acral (região plantar, palmar e sub ungueal – Fotos 1, 2 e 3; APÊNDICE B) diagnosticados no período de 01 de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2014, com idade igual ou superior a 18 anos. Foi selecionado o período a partir de 1997 porque o banco de dados da Divisão de Patologia (DIPAT) foi criado durante o ano de 1996. Os pacientes foram identificados a partir do banco de dados do DIPAT, e os dados foram extraídos por revisão dos prontuários e consulta aos laudos histopatológicos. No período de estudo, foram selecionados 529 casos de MA com confirmação histopatológica. Nos casos avaliados inicialmente em outro hospital, em que foi realizada a biópsia, as lâminas e os blocos de parafina quando presentes foram revisados pela Divisão de Patologia do INCA. Foram excluídos da análise dois casos com idade inferior a dezoito anos. A coorte de 527 casos foi então constituída para uma análise descritiva.

Em um segundo momento, foi delimitada a coorte referente aos casos que ocorreram no período de 01 de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2011 para estudo de análise da sobrevida global e sobrevida livre de recidiva, em cinco anos, totalizando 421 pacientes. Nesta etapa foram excluídos seis casos com melanoma in situ dado que estes casos não apresentam risco de morte nem recidiva em função do caráter não invasivo dessas lesões. A análise da sobrevida foi então realizada com uma coorte de 415 casos.

5.3. COLETA DE 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 A).

Os dados obtidos de cada paciente incluíam a idade, o sexo, a cor da pele autorreferida, a escolaridade, o estado civil, o local onde foi realizado o primeiro diagnóstico, a localização anatômica, a espessura da lesão (Breslow), em mm, o nível de invasão (Clark), o tipo histológico, a presença de ulceração microscópica, o índice mitótico, o estágio ao diagnóstico, a margem cirúrgica e presença de metástase linfonodal, diagnosticado pela biópsia do linfonodo sentinela.

A idade ao diagnóstico foi calculada pela diferença entre a data do recebimento do material no DIPAT e a data de nascimento; e categorizada como menor que 60 e maior ou igual a 60 anos. A escolaridade foi categorizada como maior que nove anos de estudo e menor ou igual a nove anos. O estado civil foi categorizado como solteiro, casado, divorciado e viúvo. O local do primeiro diagnóstico foi categorizado como hospital público, hospital privado e INCA. Quanto a localização anatômica, foi classificado como lesão plantar, palmar, subungueal do pé e subungueal da mão. O nível de invasão foi classificado como proposto por Clark, variando de I a V, e a espessura medida em mm conforme preconizado por Breslow. A classificação histológica foi baseada nos quatro principais subtipos (melanoma de disseminação superficial, melanoma nodular, melanoma acrolentiginoso e lentigo maligno melanoma) e os que não pertenciam a este grupo foram classificados como outros subtipos. A ulceração microscópica foi dicotomizada em presente e ausente, assim como a mitose, que também foi coletada como variável contínua. O estágio ao diagnóstico foi classificado conforme o preconizado pela AJCC de 2009, em estágios I, II, III e IV. A margem cirúrgica foi classificada como positiva, quando na primeira ressecção, havia presença de tumor em uma das margens da ressecção, e negativa quando estavam livres. A biópsia do linfonodo sentinela foi classificada como positiva, quando havia presença de metástase no linfonodo, e negativa quando não havia.

5.4. ANÁLISE DOS DADOS

As informações coletadas foram inseridas em banco de dados ACCESS (2010) e transferidos para uma planilha do excel com extensão .csv. Para a análise estatística foi utilizado o software livre R versão 3.2.4 (2016-03-10), www.R-project.org/.

As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média com desvio padrão e mediana e para as variáveis categóricas foram apresentadas as frequências na forma de percentuais.

A sobrevida foi medida a partir da data de recebimento do material da biópsia no DIPAT, a sobrevida global teve como evento a ocorrência de óbito (ou censura), e para sobrevida livre de doença, foi considerado evento a ocorrência de recidiva ou óbito (ou censura), o que ocorreu primeiro.

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 sobrevida global e a sobrevida livre de recidiva. As variáveis selecionadas na análise univariadas com valor de $p < 0,20$ e as consideradas biologicamente relevantes foram incluídas na análise multivariada. Foi utilizada a estratégia de modelagem *stepwise* (passo a passo). Para a avaliação da associação da sobrevida com os níveis socioeconômicos, as demais variáveis independentes foram utilizadas para controle de confundimento. Os resultados das análises uni e multivariadas foram expressos em *hazard ratios* (razões de risco) e respectivos intervalos de confiança de 95%.

O nível socioeconômico foi avaliado pela escolaridade. Ela foi estratificada em elevada (> 9 anos) e baixa (≤ 9 anos). No Brasil, no período que a maioria da coorte estava cursando seus estudos, os cursos eram o CA, primário, ginásio, científico e superior. Atualmente a educação no Brasil é dividida em educação básica e educação superior. A primeira é composta pela educação infantil, ensino fundamental e ensino médio; a segunda pela graduação e pós-graduação. O ensino fundamental dura nove anos e compreende o antigo CA e primário. O ensino médio tem duração de três anos igual ao antigo científico e o ensino superior varia em função do curso. A comparação da distribuição das covariáveis categóricas, segundo nível de escolaridade foi feito pelo teste de qui-quadrado.

A seleção do modelo levou em conta o melhor ajuste, medido pelo teste da razão de verossimilhança, baseado no princípio da parcimônia. Foi realizada análise de resíduos a fim de avaliar eventuais desvios dos pressupostos do modelo. Foi adotado como nível de significância estatística um p-valor $< 0,05$.

5.5. QUESTÕES ÉTICAS

O projeto “Análise da sobrevivência de uma coorte hospitalar de melanoma acral na cidade do Rio de Janeiro” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/FIOCRUZ, CAAE: 44109915.7.0000.5240.

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISE DESCRITIVA DA COORTE DE CASOS DE MELANOMA ACRAL NO PERÍODO DE JANEIRO DE 1997 A DEZEMBRO DE 2014

A coorte de 527 casos novos de melanoma acral, com confirmação histopatológica e diagnosticados no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2014, foi a população de estudo da primeira parte desta dissertação. As características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas desta coorte estão resumidas na Tabela 1. A média da idade ao diagnóstico foi 65,41 anos (desvio padrão de 14,2 anos), sendo a mediana da idade de 67 anos, com uma amplitude de 19 a 101 anos. Quando a idade foi categorizada, 68,3% dos casos apresentou idade igual ou superior a 60 anos. Nesta série, a maioria dos pacientes era do sexo feminino (55,8%) e de cor da pele auto referida como branca (56,8%). A maioria dos pacientes era casado (54,8%) e entre os pacientes para os quais o grau de escolaridade estava disponível, 18,9% haviam relatado possuir mais que nove anos de estudo. A informação sobre qual foi o hospital em que o paciente efetuou o primeiro diagnóstico estava presente para 95,8% dos pacientes e destes 42,9% foram realizados no INCA, 22,2% em outros hospitais público e 34,9% em hospitais ou clínicas privadas (Tabela 1).

A análise das características do tumor revelou que a maioria das lesões estavam localizadas na região plantar (68,5%) e as lesões apresentavam uma espessura mediana de 5,0 mm, variando de 0 a 65 mm. Dentre estes tumores, 1,3% (6) eram *in situ*, 8,9% (41) T1, 10,2% (47) T2, 21,0% (97) T3 e 58,6% (271) T4. A classificação de Clark foi utilizada para 84,4% (445) dos casos, destes 2,5% eram Clark I; 6,1% Clark II; 16,0% Clark III; 41,3% Clark IV e 34,1% Clark V. Quanto ao tipo histológico, entre os 61,3% que foram classificados, o tipo acrolentiginoso foi o mais frequente (44,3%), seguido do nodular (41,2%) e da disseminação superficial (10,8%). Uma grande proporção dos pacientes dessa série não apresentou informação sobre ulceração (21,8%) e mitose (48,2%). No entanto, os casos documentados apresentaram características não favoráveis: 79,0% dos tumores eram ulcerados e em 86,4% foi evidenciado a presença de mitose. Dos 95,8% (505) dos pacientes que foram submetidos a algum tratamento cirúrgico para controle local e apresentaram informação sobre a margem cirúrgica, 10,9% estavam com as margens do tumor comprometida. A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) foi introduzida no INCA no ano 2000. O primeiro caso de MA submetido à biópsia do linfonodo sentinela no INCA foi no dia 30/06/2000. No período de junho de 2000 a dezembro de 2014, 357 pacientes com MA foram tratados e destes 43,1% (154) realizaram a BLS e em 29,2% o linfonodo sentinela foi positivo para a presença de metástase (Tabela 1).

As informações sobre o nível de escolaridade estavam disponíveis para 523 pacientes. Destes 81,1% (424) estudaram nove anos ou menos, enquanto 18,9% (99) estudaram mais que

nove anos. A Tabela 2 mostra a distribuição das características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas destes indivíduos, segundo a escolaridade. A escolaridade esteve associada com a idade, o sexo e o local onde foi realizado o diagnóstico. A proporção de nível escolar mais alto foi maior no sexo masculino, comparado ao sexo feminino, e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,005$). A idade média e mediana ao diagnóstico foi menor no grupo com maior escolaridade e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p<0,001$) (Figura 1). Entre os pacientes com maior escolaridade, a proporção do diagnóstico foi realizada em hospital privado enquanto os de menor escolaridade o diagnóstico foi realizado principalmente em hospital público e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,05$).

Tabela 1: Características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes diagnosticados com melanoma acral no período de 1997-2014, em um centro de referência oncológico, Rio de Janeiro, Brasil (N=527).

Variáveis	Nº (%)
Idade	
< 60 anos	167 (31,7)
≥ 60 anos	360 (68,3)
Sexo	
Masculino	233 (44,2)
Feminino	294 (55,8)
Cor da pele	
Branca	299 (56,8)
Não Branca	227 (43,2)
Escolaridade	
≤ 9 anos	424 (81,1)
> 9 anos	99 (18,9)
Estado civil	
Solteiro	96 (18,4)
Casado	286 (54,8)
Divorciado	32 (6,1)
Viúvo	108 (20,7)
Local primeiro diagnóstico	
Hospital Público	112 (22,2)
Hospital Privado	176 (34,9)
INCA	216 (42,9)
Localização anatômica	
Plantar	361 (68,5)
Subungueal pé	100 (19,0)
Subungueal mão	57 (10,8)
Palmar	9 (1,7)
Espessura de Breslow (mm)	
Variação (média ± DP)	0-65 (8,3 ± 9,4)
Mediana	5,0
Clark	
I	11 (2,5)
II	27 (6,1)
III	71 (16,0)
IV	184 (41,3)
V	152 (34,1)
Espessura de Breslow	
Tis	6 (1,3)
T1	41 (8,9)
T2	47 (10,2)
T3	97 (21,0)
T4	271 (58,6)
Tipo histopatológico	
Acrolentiginoso	143 (44,3)
Nodular	133 (41,2)
Disseminação superficial	35 (10,8)
Outros	12 (3,7)

As diferenças nos totais segundo variáveis resultam de casos sem informações.

Tabela 1 (Continuação): Características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes diagnosticados com melanoma acral no período de 1997-2014, em um centro de referência oncológico, Rio de Janeiro, Brasil (N=527).

Variáveis	Nº (%)
Ulceração	
Presente	328 (79,0)
Ausente	87 (21,0)
Mitose	
Presente	236 (86,4)
Ausente	37 (13,6)
Margens cirúrgicas	
Livres	450 (89,1)
Comprometidas	55 (10,9)
Biópsia do linfonodo sentinela (BLS)	
Sim	154 (43,1)
Não	203 (56,9)
Linfonodo Sentinela	
Positivo	45 (29,2)
Negativo	126 (70,8)

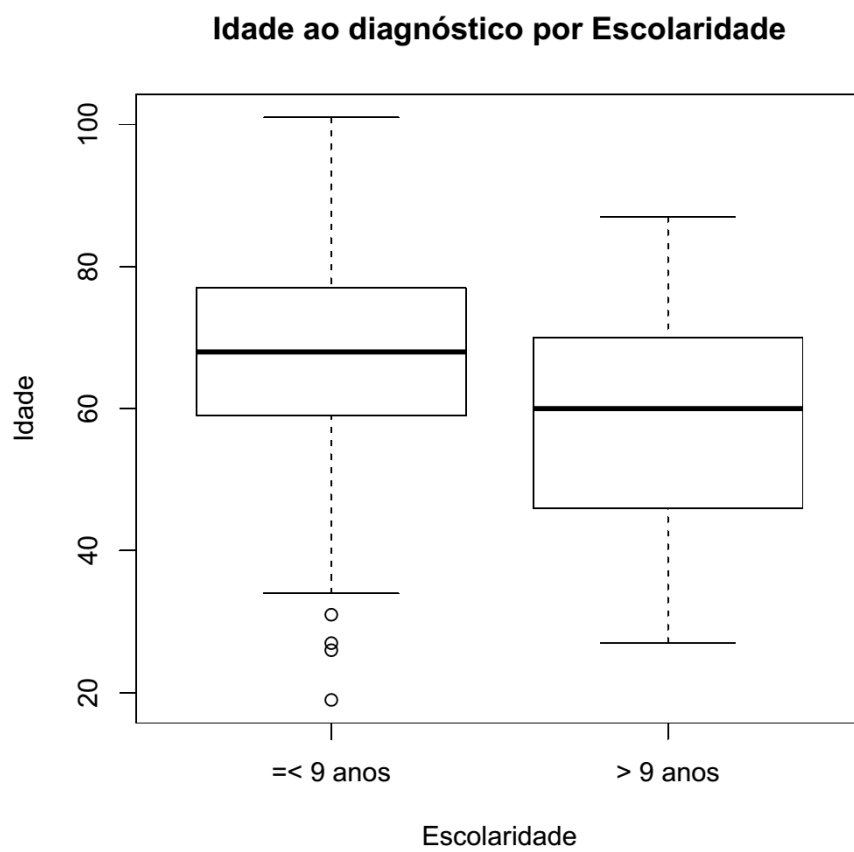
As diferenças nos totais segundo variáveis resultam de casos sem informações.

Tabela 2: Características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes diagnosticados com melanoma acral no período de 1997-2014, em um centro de referência oncológico, Rio de Janeiro, Brasil, segundo escolaridade (N=523).

Variáveis	Escolaridade		P valor
	≤ 9 anos	> 9 anos	
Sexo (%)			0,005
Masculino	32,9	11,1	
Feminino	48,2	7,8	
Idade			<0,001
Média	67	58	
Mediana	68	60	
Cor (%)			0,08
Branca	43,8	12,8	
Não branca	37,3	6,1	
Estágio (%)			0,34
Estágio 0	0,6	0,2	
Estágio I	8,7	3,2	
Estágio II	36,8	8,2	
Estágio III	29,9	6,6	
Estágio IV	5,2	0,6	
Tipo Histológico (%)			0,95
Acrolentiginoso	36,2	8,4	
Nodular	33,0	7,8	
Disseminação superficial	8,7	2,2	
Outros	3,1	0,6	
Topografia (%)			0,08
Região plantar	58,5	10,1	
Subungueal pé	13,6	5,2	
Região palmar	1,3	0,4	
Subungueal mão	7,6	3,3	
Local do diagnóstico (%)			0,05
INCa	36,9	6,2	
Hosp público	19,4	2,6	
Hosp privado	25,1	9,8	
Espessura de Breslow			0,11
Média	8,5	6,9	
Mediana	5,2	5,0	
Ulceração (%)			0,60
Presente	65,1	14,0	
Ausente	16,5	4,4	
Mitose (%)			0,19
Presente	70,1	16,2	
Ausente	9,6	4,1	
BLS (%)			0,74
Sim	35,2	8,2	
Não	47,0	9,6	
Linfonodo sentinela (%)			0,26
Positivo	19,3	7,0	
Negativo	60,8	12,9	

BLS - Biópsia do linfonodo sentinela

Figura 1: Boxplot da distribuição da idade por escolaridade.

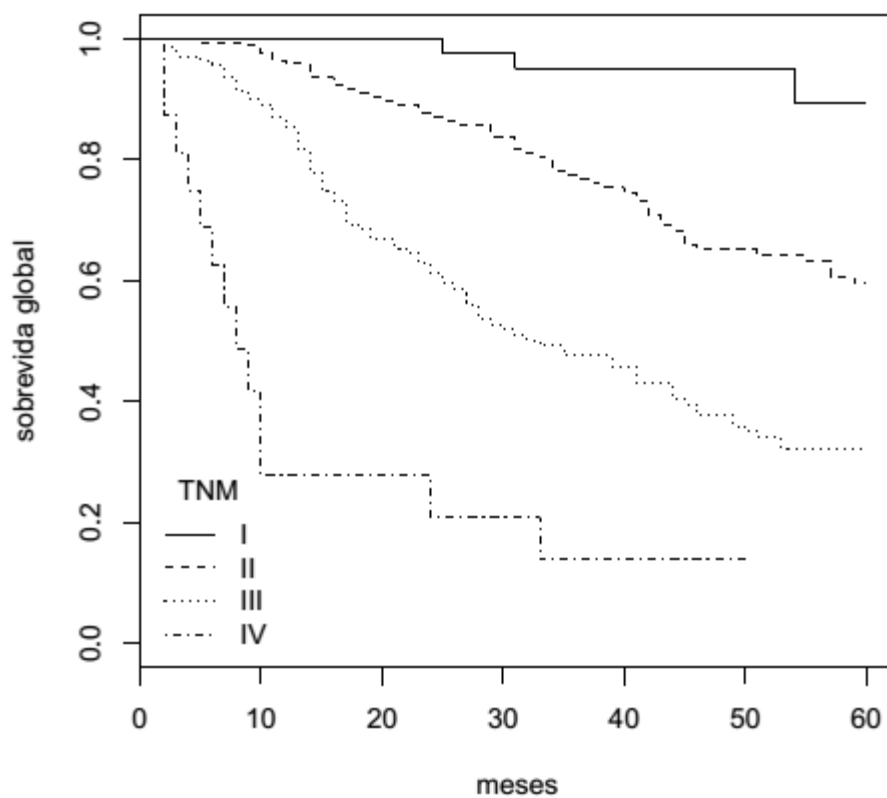


6.2. ANÁLISE DE SOBREVIDA DA COORTE DE 415 CASOS DE MELANOMA ACRAL NO PERÍODO DE JANEIRO DE 1997 A DEZEMBRO DE 2011.

A coorte de 415 casos de MA diagnosticados no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2011, com seguimento de 60 meses, apresentou um tempo de seguimento mediano de 36 meses (média de 34,9 meses, variou de 0 a 60 meses). As taxas de sobrevida global e sobrevida livre de recidiva em cinco anos foram de 51,7% e 41,9% respectivamente.

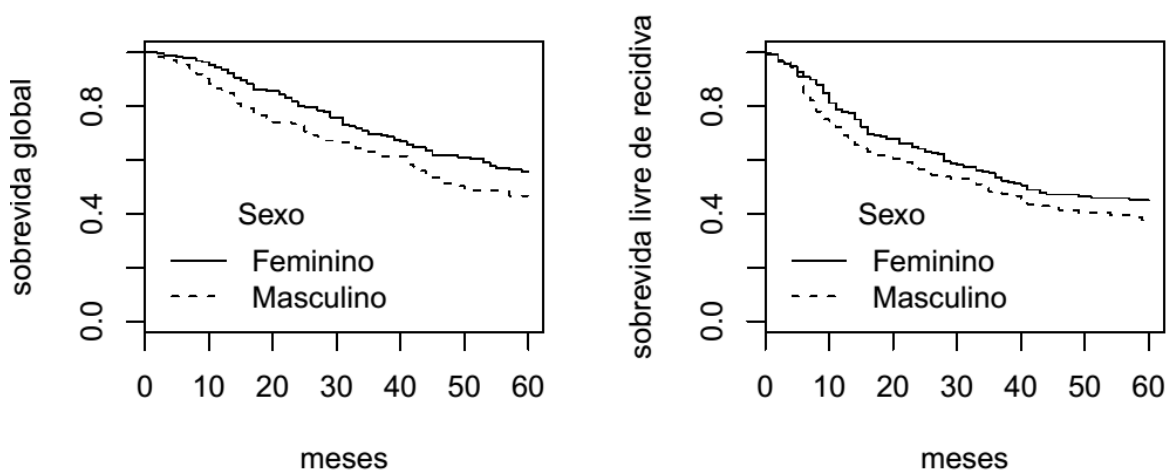
Na Figura 2, observa-se pela análise da curva de sobrevida global de Kaplan Meier que o estadiamento TNM AJCC (2009) é um fator importante no prognóstico destes pacientes e os estágios são inversamente proporcionais à sobrevida. As diferenças entre as curvas de sobrevida são altamente significativas pelo teste de log-rank ($p < 0,001$). As diferenças das curvas de sobrevida também são estatisticamente significativas quando as covariáveis são o sexo ($p = 0,041$); (Figura 3); a escolaridade ($p = 0,043$); (Figura 4); a ulceração ($p < 0,001$); (Figura 5) e a presença de metástase linfonodal identificada pela biópsia do linfonodo sentinela ($p < 0,001$); (figura 6).

Figura 2: Sobrevida global por estágio TNM AJCC (2009).



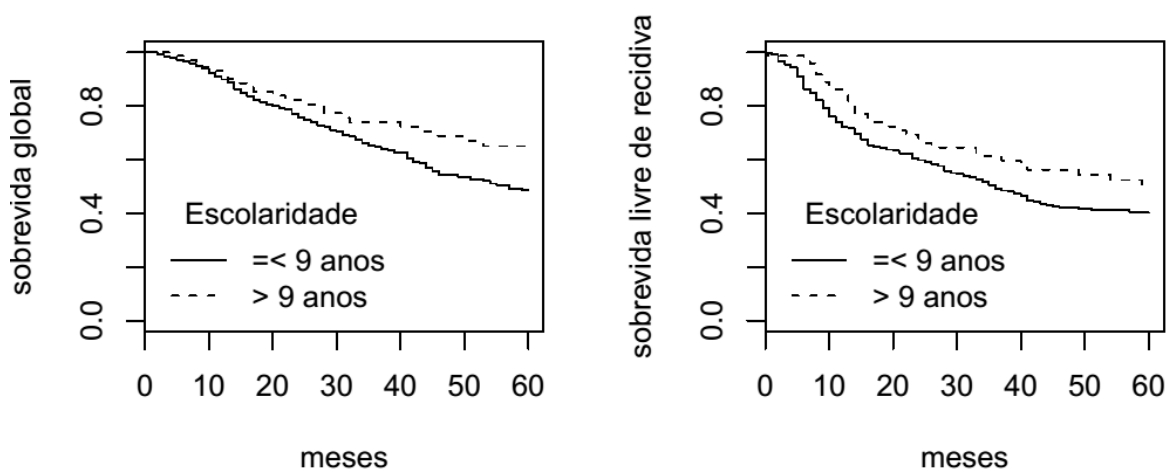
Log rank $p < 0,001$

Figura 3: Curva de sobrevida global e livre de recidiva de Kaplan-Meier estratificado por sexo.



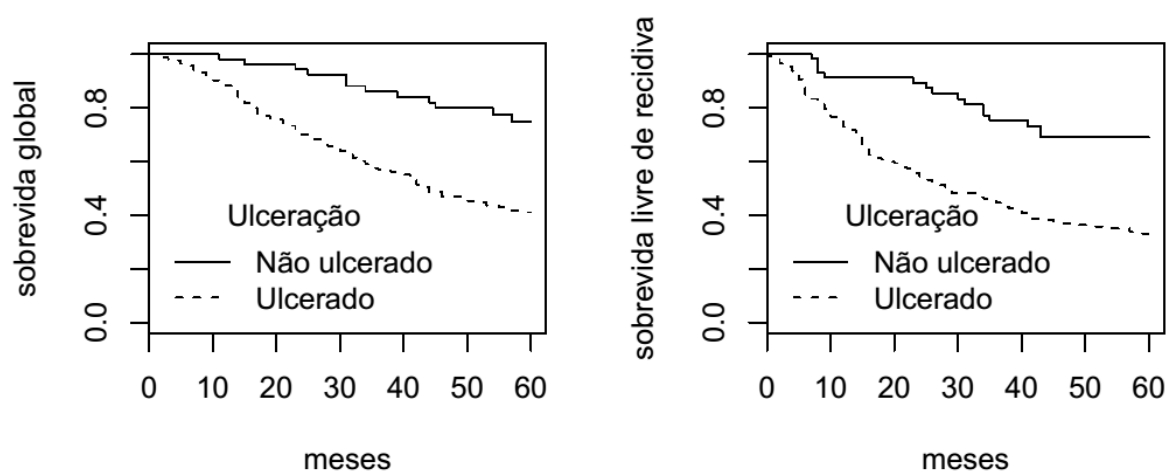
Log rank $p = 0,041$

Figura 4: Curva de sobrevida global e livre de recidiva de Kaplan-Meier estratificada pela escolaridade.



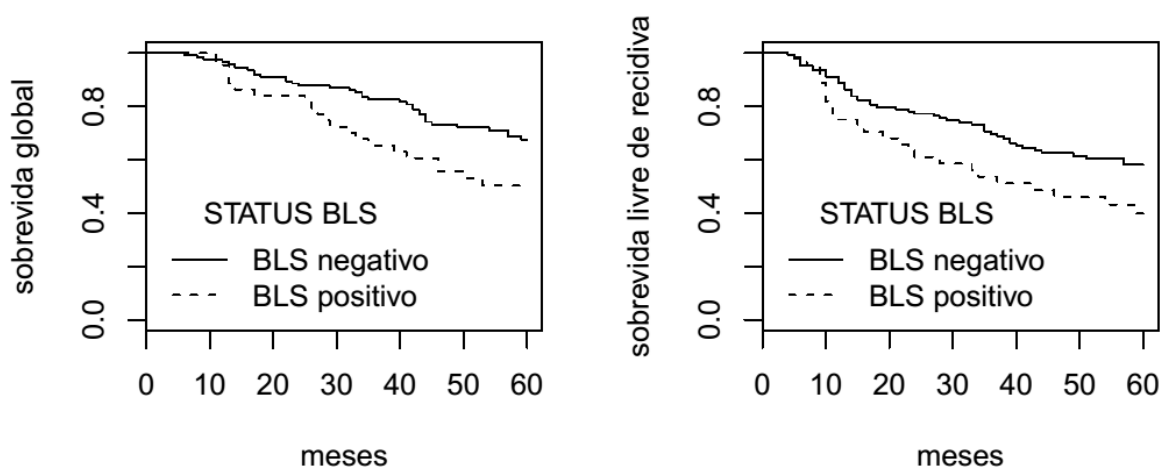
Log rank $p=0,043$

Figura 5: Curva de sobrevida global e livre de recidiva de Kaplan-Meier por ulceração.



Log rank $p<0,001$

Figura 6: Curva de sobrevida global e livre de recidiva de Kaplan Meier por presença de metástase no linfonodo sentinela.



Log rank - $p<0,001$

Os fatores associados com a sobrevida global em cinco anos estão apresentados na Tabela 3. Na análise univariada, o sexo ($p=0,04$), o nível socioeconômico avaliado pela escolaridade ($p=0,04$), o local da lesão ($p=0,04$), o tipo histológico ($p=0,02$), o estágio ao diagnóstico ($p<0,001$), a classificação de Clark ($p=0,04$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), a ulceração ($p<0,001$), o índice mitótico medido em nº de mitoses/10 campos de grande aumento; ($p<0,001$) e a margem cirúrgica ($p<0,00$) estavam associados com piora da sobrevida global em cinco anos. A idade, a cor e o local do diagnóstico não estiveram associados com piora da sobrevida global. Na análise multivariada, o modelo que incluía as variáveis idade, sexo, nível socioeconômico, espessura de Breslow e presença de ulceração apresentou um poder explicativo absoluto de 17,5%. Em relação ao máximo possível (97,7%) este modelo alcançou (17,9%) do poder explicativo. A probabilidade de concordância estimada pelo modelo foi de 71,8%. Foi demonstrado que a espessura de Breslow ($p=0,01$) e a ulceração ($p=0,05$) são fatores de risco independentes para a sobrevida global em cinco anos, ajustados por sexo, idade e nível socioeconômico.

Os fatores associados com a sobrevida livre de progressão em cinco anos estão apresentados na Tabela 4. Na análise univariada o tipo histológico ($p=0,02$), o estágio ao diagnóstico ($p<0,001$), a classificação de Clark ($p<0,001$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), a ulceração ($p=0,001$) e a margem cirúrgica ($p<0,001$) estavam associados com piora da sobrevida livre de progressão em cinco anos. A idade, o sexo, a cor, o nível socioeconômico avaliado pela escolaridade, o local do diagnóstico, o local da lesão e o índice mitótico não estiveram associados com piora da sobrevida livre de progressão. Na análise multivariada pelo modelo de risco proporcional de Cox, no modelo que incluía a variável idade, sexo, nível socioeconômico, ulceração e espessura de Breslow, foi demonstrado que a espessura de Breslow 1,03 (IC 95% 1,01-1,05, $p < 0,001$) e a ulceração 2,70 (IC 95% 1,03-7,06, $p=0,05$) são fatores de risco independentes.

Realizamos a análise de resíduos do modelo que avaliou os fatores associados à sobrevida global nos pacientes com melanoma acral e não incluiu a variável linfonodo sentinela. Para investigar o pressuposto da proporcionalidade do modelo de Cox foi utilizado o resíduo de Schoenfeld. Ele representa a diferença entre o valor das covariáveis do modelo e o valor da média ponderada dos valores das covariáveis dos indivíduos em risco naquele instante. Para que o pressuposto da proporcionalidade seja aceito, a linha de tendência dos gráficos deve estar dentro dos intervalos de confiança da curva de suavização dos resíduos. Podemos verificar que o efeito das covariáveis idade, sexo, escolaridade, espessura de Breslow e ulceração são proporcionais ao longo do tempo (APÊNDICE C - figura 7).

Foi realizado também o teste de correlação linear entre o tempo de sobrevivência e o resíduo. Sob a hipótese nula da correlação igual a zero, se a hipótese não for rejeitada, o pressuposto da proporcionalidade é aceito. Observando o teste realizado para o modelo, podemos verificar que todas as variáveis (idade, sexo, escolaridade, espessura de Breslow e presença de

ulceração) não rejeitam a hipótese de proporcionalidade. O modelo global também teve a hipótese de proporcionalidade aceita ($p=0,320$).

Para identificar pontos aberrantes foi utilizado o resíduo deviance (APÊNDICE C- figura 8). Observamos alguns pontos que podem ser considerados aberrantes por se encontrarem fora do intervalo $[-2,2]$.

Observamos que os resíduos *score* não identificaram pontos influentes em nenhuma das variáveis do modelo ajustado (APÊNDICE C - figura 9).

Analisando a forma funcional pelo gráfico dos resíduos de Martingale, parece não haver associação entre o tempo de sobrevivência e a idade, pois não se observa uma tendência linear e o *lowess* está em torno do zero (APÊNDICE C - figura 10).

Tabela 3. Fatores associados com a sobrevida global de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral, 1997-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=415).

Variável	Univariada		Multivariada	
	HR (95% CI)	P valor	HR (95% CI)	P valor
Idade, anos	1,00(0,99-1,01)	0,54		
Sexo		0,04		
Feminino	1,00			
Masculino	1,37(1,01-1,87)			
Cor		0,18		
Branca	1,00			
Não branca	1,24(0,91-1,69)			
Escolaridade		0,04		
≤ 9 anos	1,00			
> 9 anos	0,63(0,40-0,99)			
Local do diagnóstico		0,70		
Hospital Público	1,00			
Hospital Privado	0,99(0,64-1,53)			
INCA	0,86(0,57-1,31)			
Local da lesão		0,04		
Volar	1,00			
Subungueal	0,68(0,47-0,99)			
Tipo histológico		0,02		
Acrolentiginoso	1			
Nodular	1,25(0,86-1,84)			
Disseminação superficial	0,32(0,13-0,81)			
Outros	0,75(0,27-2,09)			
Estágio (TNM)		<0,001		
I	1,00			
II	4,85(1,76-13,37)			
III	12,12(4,44-33,10)			
IV	41,88(13,59-129,10)			
Espessura de Breslow (mm)	1,05(1,04-1,06)	<0,001	1,03(1,01-1,05)	0,01
Espessura (T)		<0,001		
T1	1,00			
T2	2,56(0,69-9,79)			
T3	4,82(1,46-15,89)			
T4	7,42(2,35-23,42)			
Clark		0,04		
II/III	1,00			
III/IV	1,60(1,03-2,49)			
Ulceração		0,020		0,05
Ausente	1,00		1,00	
Presente	2,98(1,18-7,56)		2,70(1,00-7,06)	
Mitose (N°)/10cga	1,06(1,03-1,10)	<0,001		
Margem		<0,001		
Positiva	1,00			
Negativa	0,39(0,25-0,61)			

Ajustado por idade, sexo, escolaridade, espessura de Breslow e ulceração.

Tabela 4. Fatores associados com a sobrevida livre de progressão de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral, 1997-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=415).

Variável	Univariada		Multivariada	
	HR (95% CI)	P valor	HR (95% CI)	P valor
Idade, anos	1,00(0,99-1,01)	0,82		
Sexo		0,10		
Feminino	1,00			
Masculino	1,25(0,95-1,64)			
Cor		0,21		
Branca	1,00			
Não branca	1,18(0,9-1,56)			
Escolaridade		0,07		
≤ 9 anos	1,00			
> 9 anos	0,71(0,48-1,03)			
Local do diagnóstico		0,55		
Hospital Público	1,00			
Hospital Privado	1,02(0,70-1,49)			
INCA	0,86(0,60-1,25)			
Local da lesão		0,23		
Volar	1,00			
Subungueal	0,83(0,61-1,12)			
Tipo histológico		0,02		
Acrolentiginoso	1,00			
Nodular	1,36(0,96-1,92)			
Disseminação superficial	0,37(0,17-0,81)			
Outros	0,33(0,08-1,35)			
Estágio (TNM)		<0,001		
I	1,00			
II	3,54(1,71-7,34)			
III	7,66(3,72-15,77)			
IV	17,90(7,46-42,93)			
Espessura de Breslow (mm)	1,04(1,03-1,05)	<0,001	1,03(1,01-1,05)	0,001
Espessura (T)		<0,001		
T1	1,00			
T2	1,56(0,57-4,22)			
T3	1,88(0,76-4,62)			
T4	5,06(2,22-11,48)			
Clark		<0,001		
II/III	1,00			
III/IV	3,12(1,86-5,24)			
Ulceração		0,001		0,01
Ausente	1,00		1,00	
Presente	3,12(1,86-5,24)		2,57(1,46-4,55)	
Mitose (N°)/10cga	1,00(0,99-1,01)	0,19		
Mitose		0,01		
Ausente	1,00			
Presente	5,97(1,44-24,6)			
Margem		<0,001		
Positiva	1,00			
Negativa	0,42(0,29-0,61)			

Ajustado por idade, sexo, escolaridade, espessura de Breslow e presença de ulceração.

6.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA DA COORTE DE 308 CASOS DE MELANOMA ACRAL, ESTÁGIO I E II, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 1997 A DEZEMBRO DE 2011

Os fatores associados com a sobrevida global em cinco anos estão apresentados na Tabela 5. Na análise univariada, o tipo histológico ($p=0,03$), o estágio ao diagnóstico ($p=0,002$), a classificação de Clark ($p=0,01$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), a ulceração ($p<0,02$), o índice mitótico medido em nº de mitoses/10 campos de grande aumento; ($p<0,001$) e a margem cirúrgica ($p<0,002$) estavam associados com piora da sobrevida global em cinco anos. A idade, o sexo, a cor, a escolaridade, o local da lesão e o local do diagnóstico não estiveram associados com piora da sobrevida global. Na análise multivariada, pelo modelo de risco proporcional de Cox, o modelo que incluía a variável idade, sexo, nível socioeconômico, espessura (Breslow), índice mitótico e margens cirúrgicas, foi demonstrado que a espessura (Breslow) 1,05 (IC 95% 1,03-1,07, $p=0,001$), o índice mitótico (nº mitose/10cga) 1,08 (IC 95% 1,02 – 1,15, $p=0,01$) e a margem cirúrgica negativa 0,22 (IC 95% 0,07 – 0,67, $p=0,05$) são fatores de risco independentes.

Os fatores associados com a sobrevida livre de recidiva em cinco anos estão apresentados na Tabela 6. Na análise univariada o tipo histológico ($p=0,03$), o estágio ao diagnóstico ($p<0,001$), a classificação de Clark ($p<0,001$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), a ulceração ($p<0,001$), o índice mitótico (nº mitose/10 cga) e a margem cirúrgica ($p<0,001$) estavam associados com piora da sobrevida livre de recidiva em cinco anos. A idade, o sexo, a cor, o nível socioeconômico avaliado pela escolaridade, o local do diagnóstico e o local da lesão, não estiveram associados com piora da sobrevida livre de recidiva. Na análise multivariada pelo modelo de risco proporcional de Cox, no modelo que incluía a variável idade, sexo, nível socioeconômico, espessura de Breslow, índice mitótico e margens cirúrgicas, foi demonstrado que a espessura de Breslow 1,04 (IC 95% 1,01-1,05, $p = 0,001$) e o índice mitótico 1,08 (IC 95% 1,03-1,14, $p=0,001$) e a margem cirúrgica 0,23 (IC 95% 0,09-0,60) $p=0,01$) são fatores de risco independentes.

Tabela 5. Fatores associados com a sobrevida global de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral, estágio I e II, 1997-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=308).

Variável	Univariada		Multivariada	
	HR (95% CI)	P valor	HR (95% CI)	P valor
Idade, anos	1,01(0,99-1,03)	0,23		
Sexo		0,33		
Feminino	1,00			
Masculino	1,26(0,78-2,03)			
Cor		0,53		
Branca	1,00			
Não branca	1,16(0,72-1,87)			
Escolaridade		0,88		
≤ 9 anos	1,00			
> 9 anos	1,08(0,39-2,97)			
Local do diagnóstico		0,74		
Hospital Público	1,00			
Hospital Privado	0,95(0,49-1,81)			
INCA	0,80(0,44-1,47)			
Local da lesão		0,32		
Volar	1,00			
Subungueal	0,76(0,45-1,30)			
Tipo histológico		0,03		
Acrolentiginoso	1,00			
Nodular	1,09(0,59-2,00)			
Disseminação superficial	0,22(0,05-0,92)			
Outros	0,74(0,17-3,19)			
Estágio (TNM)		0,002		
I	1,00			
II	4,06(1,63-10,13)			
Espessura de Breslow (mm)	1,06(1,04-1,07)	<0,001	1,05(1,03-1,07)	0,001
Espessura (T)		0,008		
T1	1,00			
T2	2,50(0,50-12,39)			
T3	3,25(0,71-14,83)			
T4	6,80(1,64-28,12)			
Clark		0,001		
II/III	1,00			
IV/V	3,02(1,53-5,96)			
Ulceração		0,020		
Ausente	1,00			
Presente	2,34(1,15-4,75)			
Mitose (N°)/10cga	1,09(1,04-1,15)	<0,001	1,08(1,02-1,15)	0,01
Mitose		0,020		
Ausente	1,00			
Presente	9,56(1,31-69,5)			
Margem		0,002		0,05
Positiva	1,00		1,00	
Negativa	0,33(0,16-0,67)		0,22(0,07-0,67)	

Ajustado por idade, sexo, escolaridade, espessura de Breslow, mitose e margens cirúrgicas.

Tabela 6 - Fatores associados com a sobrevida livre de recidiva em 5 anos de pacientes portadores de melanoma acral, estágio I e II, 1997-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=308)

Variável	Univariada		Multivariada	
	HR (95% CI)	P valor	HR (95% CI)	P valor
Idade, anos	1,00(0,99-1,02)	0,27		
Sexo		0,26		
Feminino	1,00			
Masculino	1,25(0,85-1,84)			
Cor		0,92		
Branca	1,00			
Não branca	0,98(0,66-1,46)			
Escolaridade		0,88		
≤ 9 anos	1,00			
> 9 anos	1,06(0,49-2,28)			
Local do diagnóstico		0,26		
Hospital Público	1,00			
Hospital Privado	0,96(0,57-1,58)			
INCA	0,69(0,42-1,14)			
Local da lesão		0,52		
Volar	1,00			
Subungueal	0,87(0,57-1,32)			
Tipo histológico		0,03		
Acrolentiginoso	1,00			
Nodular	1,09(0,58-2,00)			
MDS	0,21(0,05-0,92)			
Outros	0,74(0,17-3,18)			
Estágio (TNM)		<0,001		
I	1,00			
II	3,34(1,68-6,66)			
Espessura de Breslow (mm)	1,04(1,03-1,06)	<0,001	1,04(1,01-1,05)	0,001
Espessura (T)				
T1	1,00	<0,001		
T2	1,60(0,53-4,77)			
T3	1,41(0,49-4,07)			
T4	4,65(1,86-11,58)			
Clark		<0,001		
II/III	1,00			
IV/V	3,19(1,83-5,58)			
Ulceração		<0,001		
Ausente	1,00			
Presente	2,90(1,54-5,48)			
Mitose (N°)/10cga	1,08(1,03-1,13)	0,01	1,08(1,03-1,14)	0,001
Margens		<0,001		0,01
Positiva	1,00		1,00	
Negativa	0,37(0,20-0,67)		0,23(0,09-0,60)	

Ajustados pelo sexo, idade, escolaridade, espessura de Breslow, mitose e margens cirúrgicas.

6.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA DA COORTE DE 154 CASOS DE MELANOMA ACRAL, SUBMETIDOS A BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA, NO PERÍODO DE JUNHO DE 2000 A DEZEMBRO DE 2011.

Os fatores associados com a sobrevida global em cinco anos estão apresentados na Tabela 7. Na análise univariada, o local da lesão ($p=0,08$), a classificação de Clark ($p=0,001$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), a ulceração ($p<0,001$), a presença de metástase no linfonodo sentinela ($p<0,001$) e a margem cirúrgica ($p<0,001$) estavam associados com piora da sobrevida global em cinco anos. A idade, o sexo, a cor, o tipo histológico, a escolaridade, o local do diagnóstico e o índice mitótico, não estiveram associados com piora da sobrevida global. Na análise multivariada, pelo modelo de risco proporcional de Cox, o modelo que incluía a variável idade, sexo, nível socioeconômico, espessura (Breslow) e presença de metástase no linfonodo sentinela, foi demonstrado que a espessura (Breslow) 1,10 (IC 95% 1,07-1,14, $p<0,001$) e a presença de metástase no linfonodo sentinela 2,91 (IC 95% 1,55 – 5,45 $p<0,01$) são fatores de risco independentes.

Os fatores associados com a sobrevida livre de recidiva em cinco anos estão apresentados na Tabela 8. Na análise univariada, o sexo ($p=0,05$), o tipo histológico ($p=0,01$), a classificação de Clark ($p<0,001$), a espessura de Breslow ($p<0,001$), a ulceração ($p<0,001$), a presença de metástase no linfonodo sentinela ($p<0,001$) e a margem cirúrgica ($p<0,001$) estavam associados com piora da sobrevida livre de recidiva em cinco anos. A idade, a cor, o nível socioeconômico avaliado pela escolaridade, o local do diagnóstico, o índice mitótico e o local da lesão, não estiveram associados com piora da sobrevida livre de recidiva. Na análise multivariada pelo modelo de risco proporcional de Cox, no modelo que incluía a variável idade, sexo, nível socioeconômico, espessura de Breslow e presença de metástase no linfonodo sentinela, foi demonstrado que a espessura de Breslow 1,09 (IC 95% 1,06-1,12, $p < 0,001$) e a presença de metástase no linfonodo sentinela 2,56 (IC 95% 1,47-4,45, $p < 0,001$) são fatores de risco independentes.

Tabela 7. Fatores associados com a sobrevida global de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral submetidos à biópsia do linfonodo sentinela, 2000-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=154).

Variável	Univariada		Multivariada	
	HR (95% CI)	P valor	HR (95% CI)	P valor
Idade, anos	1,00(0,99-1,02)	0,53		
Sexo		0,08		
Feminino	1,00			
Masculino	1,34(0,96-1,86)			
Cor		0,18		
Branca	1,00			
Não branca	1,26(0,90-1,75)			
Escolaridade		0,13		
≤ 9 anos	1,00			
> 9 anos	0,69(0,43-1,11)			
Local do diagnóstico		0,12		
Hospital Público	1,00			
Hospital Privado	1,05(0,67-1,65)			
INCA	0,88(0,56-1,37)			
Local da lesão		0,08		
Volar	1,00			
Subungueal	0,70(0,47-1,04)			
Tipo histológico		0,35		
Acrolentiginoso	1,00			
Nodular	1,24(0,83-1,84)			
Disseminação superficial	0,31(0,12-0,78)			
Outros	0,53(0,16-1,71)			
Espessura de Breslow (mm)	1,06(1,04-1,07)	<0,001	1,10 (1,07-1,14)	<0,001
Clark		0,001		
II/III	1,00			
III/IV	3,59(2,09-6,17)			
Ulceração		<0,001		
Ausente	1,00			
Presente	3,82(2,06-7,10)			
BLS*		<0,002		<0,001
Negativo	1,00		1,00	
Positivo	2,46(1,38-4,41)		2,91(1,55-5,45)	
Mitose (N°)/10cga	1,00(0,99-1,01)	0,95		
Margens		<0,001		
Comprometidas	1,00			
Livres	0,36(0,22-0,57)			

Ajustado por idade, sexo, escolaridade, espessura (Breslow) e BLS.

*BLS - biópsia do linfonodo sentinela

Tabela 8. Fatores associados com a sobrevida livre de recidiva de 5 anos em pacientes portadores de melanoma acral submetidos à biópsia do linfonodo sentinela, 2000-2011, Rio de Janeiro, Brasil (N=154).

Variável	Univariada		Multivariada	
	HR (95% CI)	P valor	HR (95% CI)	P valor
Idade, anos	0,99(0,98-1,01)	0,92		
Sexo		0,05		
Feminino	1,00			
Masculino	1,35(1,01-1,84)			
Cor		0,14		
Branca	1,00			
Não branca	1,25(0,92-1,70)			
Escolaridade		0,18		
≤ 9 anos	1,00			
> 9 anos	0,74(0,48-1,14)			
Local do diagnóstico		0,15		
Hospital Público	1,00			
Hospital Privado	0,92(0,62-1,39)			
INCA	0,69(0,46-1,04)			
Local da lesão		0,20		
Volar	1,00			
Subungueal	0,79(0,56-1,13)			
Tipo histológico		0,01		
Acrolentiginoso	1			
Nodular	1,20(0,82-1,75)			
Disseminação superficial	0,38(0,17-0,84)			
Outros	0,33(0,08-1,37)			
Espessura de Breslow (mm)	1,06(1,04-1,07)	<0,001	1,09(1,06-1,12)	<0,001
Clark		<0,001		
II/III	1,00			
III/IV	3,29(2,04-5,29)			
Ulceração		<0,001		
Ausente	1,00			
Presente	3,24(1,89-5,53)			
BLS*		<0,001		<0,001
Negativo	1,00		1,00	
Positivo	2,23(1,33-3,74)		2,56(1,47-4,45)	
Mitose (N°)/10cga	1,0(1,00-1,01)	0,86		
Margens cirúrgicas		<0,001		
Comprometidas	1,00			
Livres	0,37(0,24-0,56)			

Ajustado por idade, sexo, escolaridade, Breslow, ulceração e BLS.

*BLS - biópsia do linfonodo

Sentinela

DISCUSSÃO

O conhecimento que dispomos sobre o MA vem de estudos realizados, em sua maioria, nos EUA, Ásia e Europa. Nos EUA e Europa, apesar da baixa incidência do MA (BRADFORD *et al.*, 2009; KUCHELMEISTER; SCHAUMBURG-LEVER; GARBE, 2000; PHAN *et al.*, 2006), o prognóstico é pior comparado ao MC e a proporção é maior entre as populações de origem hispânica, asiática e africana. Na Ásia, a maioria das séries demonstra maior proporção do MA em comparação aos outros subtipos, e assim como nos EUA e Europa, o diagnóstico é tardio e as lesões são espessas ao diagnóstico (CHI *et al.*, 2011a; JUNG *et al.*, 2013; UEHARA *et al.*, 2009).

Na América Latina, os dados que dispomos são em sua maioria provenientes de estudos de base hospitalar. São poucos os registros de câncer de base populacional existentes em nosso continente o que confere uma carência de informações precisas e confiáveis para serem analisadas e utilizadas para ações de prevenção e diagnóstico precoce (SCHMERLING *et al.*, 2011). Nesses países, a proporção de MA também é elevada, numa posição intermediária entre o bloco EUA/Europa e a Ásia e, assim como nos outros continentes, as lesões são espessas ao diagnóstico e o prognóstico é pior (POZZOBON *et al.*, 2013).

No Brasil, são escassos os estudos sobre MA e a maioria assim como o presente estudo, são de base hospitalar. As séries são em sua maioria pequenas e até o presente momento em nenhuma delas a avaliação da sobrevida foi o objetivo do estudo (Quadro 1). No entanto, existem algumas séries internacionais que avaliaram a sobrevida do MA. Nesses estudos, observa-se a média elevada da espessura (variação de 1,45-7,9 mm) bem como as baixas taxas de sobrevida global em 5 anos (variação de 63,6% – 80,3%) (Quadro 2).

Esse estudo, até o presente momento, representa a maior série mundial, com 527 casos de melanoma acral, matriculados num centro de referência em oncologia. Além da análise descritiva dos dados demográficos e clinicopatológicos foram abordados os fatores determinantes da sobrevida global e livre de recidiva.

Nesse estudo, a idade média foi de 65,4, variando de 20 a 101 anos, e mediana de 67 anos. A maioria dos pacientes (68,3%) tinham 60 ou mais anos ao diagnóstico. A idade ao diagnóstico foi menor nos indivíduos com nível socioeconômico maior (Figura 1). Assim como em outras séries estudadas, a idade avançada ao diagnóstico foi predominante, porém nessa a idade média foi superior a maioria das outras (Quadros 1 e 2). A falta de conhecimento da população, e mesmo de profissionais da saúde, sobre doenças raras, além da dificuldade de mobilização e acesso a serviço de saúde, pode levar ao retardo no diagnóstico dos pacientes idosos com MA. As diferenças na faixa etária ao diagnóstico entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento podem refletir as diferenças no acesso ao serviço de saúde (MAIA *et al.*, 2003).

Entre os pacientes com MA, 294 (55,8%) eram do sexo feminino. A relação F:M foi de 1,26:1,00. Embora nessa série a incidência de MA no sexo feminino tenha sido maior que no sexo masculino e essa relação tenha sido encontrada em outras séries (BELLO *et al.*, 2013;

BORIANI *et al.*, 2014; PHAN *et al.*, 2006), parece não haver diferença nas taxas de incidência relacionadas ao sexo. No estudo de Bradford (2009), o único de base populacional e o maior (N= 1413 casos) até a presente data, a taxa de incidência de MA foi similar entre homens e mulheres (1,9 e 1,8 / 1.000.000 pessoas-ano, respectivamente). Além disso, no Brasil, o INCA, apesar da população do estudo não ser específica de MA, estima uma taxa bruta maior em homens que em mulheres (e um número absoluto de casos também maior em homens), embora a diferença não seja muito grande (2,59/100.000 para as mulheres e 3,03/100.000 para os homens) (INCA, 2016).

No nosso país, e particularmente na cidade do Rio de Janeiro, a miscigenação é grande o que diminui o risco de ter pele clara. Nesse estudo classificamos a cor como variável dicotômica em brancos e não brancos e a maioria era branca 299 (56,8%) e essa diferença foi estatisticamente significativa $\chi^2= 9,85$ ($p=0,001$). A distribuição do MA por etnia é curiosa porque ela incide em grandes proporções em grupos com baixa incidência de MC. De fato, não parece haver diferença nas taxas de incidência por grupo étnico e a diferença da proporção do MA entre os grupos se deve à baixa incidência de MC nesses grupos com maior proporção de MA (KATO *et al.*, 1999).

As diferenças na apresentação e na sobrevida dos pacientes com MC têm sido atribuídas em parte aos fatores socioeconômicos (QUINTELLA MENDES; KOIFMAN, 2013). A incidência do melanoma está geralmente associada a um elevado nível socioeconômico (NSE), mas o diagnóstico em estágio avançado e o mau prognóstico estão associados a um baixo NSE. Enquanto o baixo NSE pode predizer independentemente um pior prognóstico no MC, no MA ele ainda não foi avaliado. Nesse estudo, o NSE foi avaliado pelo nível de escolaridade. Pessoas que estudaram até nove anos foram classificadas como de baixo NSE e pessoas com nove ou mais anos de estudo em elevado NSE. Nele, em 86% da população o NSE era baixo e isso pode explicar, em parte, o retardo no diagnóstico e o pior prognóstico desses pacientes. Os principais fatores que apresentaram diferenças significativas em relação ao NSE foram listados (Tabela 2). Observando as curvas de sobrevida de Kaplan Meier do MA estratificado pelo NSE (Figura 4) pode-se verificar que existe diferença no tempo de sobrevida entre o grupo com elevada e baixa escolaridade e esta foi estatisticamente significativa (log rank $p=0,043$) e esta significância também foi verificada na análise univariada do modelo de regressão de Cox 0,63 (IC 95% 0,40-0,99, $p=0,04$) para a sobrevida global. No entanto, quando realizou-se a análise multivariada no modelo de regressão de Cox, o aparente efeito protetor conferido pela NSE elevada, não foi estatisticamente significativo (Tabelas 3 e 4).

A informação sobre o local onde foi realizado o primeiro diagnóstico histopatológico estava disponível para 504 indivíduos. A maior proporção foi no INCA (42,9%), seguido de outros hospitais da rede privada (34,9%) e por último outros hospitais da rede pública (22,2%). Ao estratificar por nível de escolaridade observou-se que, na maioria dos indivíduos com maior NSE, o primeiro diagnóstico foi na rede privada enquanto que o de menor nível foi na rede pública e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,05$). Observou-se também que a diferença na espessura de Breslow média e mediana, entre os indivíduos com NSE mais elevada (6,9 e 5,0 mm) e os com NSE mais baixo (8,5 e 5,2 mm) não foram significativas ($p=0,11$). Na

análise univariada, o local do primeiro diagnóstico quando realizado no INCA conferiu uma proteção que não foi estatisticamente significativa 0,86 (IC 95% 0,60-1,25; $p=0,55$).

O MA localiza-se principalmente na região plantar. Na maioria das séries mundiais a proporção do melanoma plantar é de aproximadamente 70% (ITO *et al.*, 2015; PHAN *et al.*, 2006). Estes dados são semelhantes aos encontrados na nossa série. Nela, a maioria das lesões localizava-se na região plantar 361 (68,5%) e apenas nove (1,7%) na região palmar. Essa raridade na região palmar parece ser outra característica do MA também encontrada em outras séries mundiais (ITO *et al.*, 2015; PHAN *et al.*, 2006; SUTHERLAND *et al.*, 1993).

Nessa série, assim como em outras séries mundiais, o tipo histológico mais frequente no MA foi o melanoma acral lentiginoso (44,3%); (KUCHELMEISTER; SCHAUMBURG-LEVER; GARBE, 2000; SLINGLUFF; VOLLMER; SEIGLER, 1990).

Nesse estudo, assim como em outras séries, o diagnóstico do MA foi realizado em um momento em que a doença já era avançada no sítio primário. Alguns autores no passado consideravam o nível de invasão de Clark IV/V como um fator de pior prognóstico para a sobrevida global e livre de doença comparado aos níveis de invasão II/III (SLINGLUFF; VOLLMER; SEIGLER, 1990). Desde a última versão da classificação e estadiamento do melanoma cutâneo (AJCC, 2009) o nível de invasão da camada cutânea pelo melanoma proposto por Clark em 1969 foi substituído pelo índice mitótico como fator determinante da sobrevida nas lesões menores que um mm de espessura. No entanto, a classificação de Clark é rotineiramente descrita nos laudos anatomopatológicos, sendo nesse estudo informada em 84,4% dos pacientes e, assim como em outras séries, a maioria das lesões (75,4%) eram Clark IV/V (Tabela 1) (BELLO *et al.*, 2013; KUCHELMEISTER; SCHAUMBURG-LEVER; GARBE, 2000; SLINGLUFF; VOLLMER; SEIGLER, 1990). Nessa série, na análise univariada, os indivíduos com Clark IV/V a diferença na sobrevida global 1,60 (1,03-2,49; $p<0,04$) e livre de progressão 3,12 (1,86-5,24; $p<0,001$) foi pior e estatisticamente significativa comparada a dos indivíduos Clark II/III, porém não se manteve na análise multivariada, quando ajustada pela idade, sexo, NSE, espessura de Breslow e ulceração.

O principal fator prognóstico no MC é o estadiamento, sendo a sobrevida inversamente proporcional ao estágio ao diagnóstico. No estágio I e II, a estimativa da sobrevida global de 5 anos varia de 53% a 97% tendo como fatores determinantes da lesão primária a espessura, a ulceração e o índice mitótico. No estágio III, a estimativa de sobrevida global de 5 anos varia de 39% a 70% e tem como fatores determinantes a carga tumoral, o número de linfonodos comprometidos e a presença de ulceração no tumor primário. Já no estágio IV a sobrevida de 1 ano varia de 33% a 62% e os principais fatores determinantes são a localização da lesão metastática e o nível sérico de desidrogenase láctica (LDH) (BALCH *et al.*, 2009).

Os fatores determinantes da sobrevida do MA são os mesmos do MC. No entanto, algumas séries observaram diferenças significativas na sobrevida do MA comparada à do MC, mesmo após o ajuste por estágio (BELLO *et al.*, 2013; SLINGLUFF; VOLLMER; SEIGLER,

1990). Em um estudo de base populacional, essa diferença não foi estatisticamente significativa Bradford et al. (2009). Nesse estudo, o estadiamento TNM AJCC 2009 foi também o principal fator determinante da sobrevida. Pode-se observar na Figura 2, pelas estimativas da sobrevida de Kaplan Meier, que elas são diferentes e estatisticamente significativas pelo teste de log rank ($p < 0,001$). Na análise univariada do modelo de Cox, tendo como referência o estágio I, a razão de risco do estágio II foi de 4,85 (IC 95% 1,76-13,37), do estágio III de 12,12 (IC 95% 4,44-33,10), e do estágio IV de 41,88 (IC 95% 13,59-129,10). Apesar de estatisticamente significativo, nota-se observar que o intervalo de confiança ficou alargado quando a análise foi realizada por estratos, em consequência da redução do número de indivíduos nos estratos. Na escolha do melhor modelo utilizando a razão de verossimilhança e o princípio da parcimônia, o estadiamento TNM não foi incluído no modelo final.

O principal fator prognóstico independente relacionado à lesão primária é a espessura no momento do diagnóstico (BALCH et al., 2009). Na maioria das séries de MA, a lesão era espessa ao diagnóstico, variando de 1,45 a 7,9 mm (Quadro 2), o que pode explicar o pior prognóstico comparado ao MC. Nessa série, a espessura média foi de 8,3 mm, com uma grande variação, desde lesões em que a espessura foi medida como zero (lesões acima da membrana basal) até lesões com 65 mm (Tabela 1). Assim como em outras séries que estudaram o valor prognóstico da espessura tumoral (BELLO et al., 2013; PHAN et al., 2006; SLINGLUFF; VOLLMER; SEIGLER, 1990), essa também identificou a espessura da lesão como um fator prognóstico independente para a sobrevida global 1,05 (IC 95% 1,03-1,07; $p < 0,001$) e para a sobrevida livre de recidiva 1,04 (IC 95% 1,01-1,05; $p < 0,001$) ajustada por sexo, idade, NSE e presença de ulceração (Tabelas 5 e 6).

A taxa de sobrevida do tumor ulcerado é menor que a do tumor sem ulceração com o mesmo estágio “T” e equivale à do tumor não ulcerado num estágio T superior, ou seja, no tumor *T1b* a taxa de sobrevida é similar à do *T2a*, do *T2b* ao *T3a* e do *T3b* ao do *T4a*. A letra “a” representa tumor sem ulceração e “b” com ulceração (BALCH et al., 2009). Nessa série, a proporção de lesões ulceradas (328;79,0%) é maior comparada às séries avaliadas (Quadro 2) e também pode-se observar que as curvas de Kaplan Meier são diferentes ao comparar os tumores ulcerados e não ulcerados, com maior taxa de sobrevida para os não ulcerados, e essa diferença foi estatisticamente significativa avaliada pelo teste de log rank, tanto para sobrevida global quanto para sobrevida livre de recidiva (Figura 5). Na análise univariada do modelo de regressão de Cox, para a coorte de pacientes estágio I e II, a variável ulceração foi estatisticamente significativa para sobrevida global 2,34 (IC 95% 1,15-4,75; $p < 0,020$) e para sobrevida livre de recidiva 2,90 (IC 1,54-5,48; $p < 0,001$) (Tabelas 5 e 6). No entanto, na escolha do melhor modelo utilizando a razão de verossimilhança e o princípio da parcimônia, a ulceração não foi incluída no modelo final nessa coorte de pacientes estágio I e II. Já na coorte que incluía todos os estágios, a ulceração foi um fator prognóstico independente para a sobrevida global 2,70 (IC 95% 1,03-7,06) e para a sobrevida livre de progressão 2,57 (IC 95% 1,46 - 4,55) ajustada por sexo, idade, NSE, ulceração e espessura de Breslow (Tabelas 3 e 4) e esses dados estão de acordo com o encontrado na literatura (BALCH et al., 2009; BELLO et al., 2013).

A proliferação do tumor avaliada pelo índice mitótico é um fator preditor da sobrevida do MC (BALCH et al., 2009). A sua importância no MA foi pouco avaliada e não foi encontrada associação entre a presença de mitose e sobrevida (BELLO et al., 2013). Nessa série, avaliada como variável contínua, a mitose foi um fator determinante da sobrevida global 1,06 (IC 95% 1,03-1,10; $p < 0,001$) na análise univariada. No modelo multivariado, ela não foi estatisticamente significativa e não foi incorporada ao modelo final. Para a sobrevida livre de progressão, ela não foi significativa 1,00 (IC 95% 0,99-1,01; $p < 0,19$) (Tabelas 3 e 4). Já na coorte de MA, composta exclusivamente de pacientes nos estágios I e II, na análise univariada do modelo de regressão de Cox, o índice mitótico foi um fator determinante para a sobrevida global em 5 anos 1,09 (IC 95% 1,04 – 1,15; $p < 0,001$) e para a sobrevida livre de recidiva 1,08 (IC 95% 1,03 – 1,13; $p = 0,001$), e na análise multivariada, o índice mitótico foi um fator de risco independente para a sobrevida global 1,08 (IC 95% 1,02 – 1,15, $p = 0,01$) e para a sobrevida livre de recidiva 1,08 (IC 95% 1,03 – 1,14, $p = 0,001$) ajustados pela idade, sexo, escolaridade, espessura (Breslow), índice mitótico e margens cirúrgicas (Tabela 5 e 6). Outros estudos precisam ser realizados para elucidar o papel da mitose no prognóstico do paciente com MA.

A margem cirúrgica é um importante fator preditor da sobrevida do MA (BORIANI et al., 2014). Quando comprometida no primeiro momento, é indicado a ampliação das margens num segundo tempo. Nesse estudo, a margem estava comprometida numa primeira abordagem cirúrgica em 10,9% dos casos, que é similar aos 10% encontrados por Boriani e colaboradores (2014). Nesse estudo, a margem livre foi considerada um fator protetor na análise univariada para a sobrevida global 0,39 (IC 95% 0,25-0,61; $p < 0,001$) e para a sobrevida livre de progressão 0,42 (IC 95% 0,29-0,61; $p < 0,001$). Na análise multivariada, o modelo que incluía a avaliação das margens não foi o que obteve o melhor ajuste pela razão de verossimilhança e, considerando o princípio da parcimônia, ela foi excluída (Tabelas 3 e 4). No entanto, na coorte de MA estágio I e II, a margem cirúrgica foi um fator de risco independente para a sobrevida global 0,22 (0,07 – 0,67, $p = 0,05$) e para a sobrevida livre de recidiva 0,23 (IC 95% 0,09 – 0,60, $p = 0,01$), ajustados pela idade, sexo, escolaridade, espessura (Breslow) e índice mitótico (Tabelas 5 e 6).

A condição clínica dos linfonodos regionais é considerada um importante fator prognóstico para os MC, especialmente quando determinada pela BLS (BALCH et al., 2009; GERSHENWALD et al., 2000; MORTON et al., 1992). Poucos são os estudos que avaliaram o papel da BLS nos pacientes com MA. No entanto, todos revelaram que a positividade da BLS, assim como no MC, é fator de mau prognóstico, tanto para sobrevida livre de recidiva quanto para sobrevida melanoma específica, em cinco anos (BELLO *et al.*, 2013; EGGER *et al.*, 2012; ITO *et al.*, 2015). Na presente série de MA, 43,1% dos pacientes foram selecionados para realizar a BLS. Destes, em 29,2% o linfonodo estava comprometido pela doença. O estudo revelou que a BLS é um fator prognóstico significativo para o MA, como é para o MC. Nos pacientes que a BLS foi positiva para malignidade, a sobrevida global em cinco anos foi menor, comparada à dos pacientes em que foi negativa, com significância estatística na análise univariada 2,46 (IC 95% 1,38-4,12 $p < 0,002$) e multivariada 2,91 (IC 95% 1,55-5,45, $p = 0,001$). Para a sobrevida livre de recidiva em cinco anos, a BLS positiva também foi considerada um fator de pior prognóstico

independente, com significância estatística na análise univariada 1,69 (IC 95% 1,04-2,73, $p<0,001$) e multivariada 1,75 (IC 95% 1,01-3,03, $p<0,001$), ajustado pela idade, sexo, escolaridade, espessura (Breslow) (Tabelas 7 e 8).

Existem algumas limitações nesse estudo. Embora o MA seja uma doença rara e a série seja relativamente grande, as subpopulações são pequenas o que limita o poder do estudo. Considerando que o nosso centro é a principal referência na assistência oncológica do nosso estado, e os pacientes com MA são encaminhados para tratamento cirúrgico ou para terapia sistêmica, pode ter ocorrido introdução de viés de seleção. O período de estudo foi longo e nesse período ocorreram alterações nos critérios para o estadiamento dos pacientes com melanoma o que, de certa forma, pode ter influenciado nos laudos anatomopatológicos. Também, nesse longo período, foi introduzido uma tecnologia para estadiamento linfonodal (BLS) que alterou a abordagem inicial do MA.

No entanto, esse estudo apresenta algumas forças, considerando que essa série de pacientes é relativamente grande e a única no Brasil e na América Latina a analisar os fatores associados à sobrevida dos pacientes com MA. As diferenças entre as curvas de sobrevida dessa coorte de MA, por estágios, foram similares às da AJCC (2009) para todos os MC. Por ser uma série hospitalar, os dados relacionados aos aspectos demográficos, clínicos, tratamentos e seguimento foram coletados individualmente. Nesse centro oncológico, os pacientes foram submetidos ao tratamento pelo mesmo grupo de profissionais seguindo um protocolo com períodos de seguimentos pré-estabelecidos. O tempo de seguimento foi longo; assim, foi possível identificar as recidivas e os óbitos que ocorrem na sua maioria nos primeiros dois anos.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até a presente data, essa coorte de pacientes de melanoma acral representa a maior série hospitalar mundial. Nela predominou o sexo feminino, a cor de pele branca e a idade ao diagnóstico foi elevada. O nível socioeconômico determinado pela escolaridade foi baixo para a grande maioria dos indivíduos.

Os principais fatores prognósticos, para a sobrevida global e livre de recidiva para o paciente em estágio I e II, foram o índice mitótico, a espessura de Breslow e as margens cirúrgicas. Para os pacientes que realizaram a biópsia do linfonodo sentinela, a presença de metástase linfonodal e a espessura tumoral foram os principais fatores determinantes.

O estágio ao diagnóstico foi o principal fator prognóstico da sobrevida global e livre de progressão. Para o estágio I a sobrevida global e livre de recidiva foram de 89,3% e 81,3%, respectivamente para o estágio II foi de 59,5% e 49,1%, para o III foi de 32,2% e 24,3% e para o estágio IV foi de 0% e essas diferenças foram estatisticamente significativas.

REFERÊNCIAS

- ACKERMAN, A. B. Criteria for histopathologic diagnosis of melanoma, including melanoma in situ, in historical perspective. **The Journal of Dermatology**, v. 21, n. 11, p. 872–874, nov. 1994.
- ARGENZIANO, G. et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 48, n. 5, p. 679–693, maio 2003.
- AUTIER, P. et al. Melanoma risk and residence in sunny areas. EORTC Melanoma Co-operative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. **British Journal of Cancer**, v. 76, n. 11, p. 1521–1524, 1997.
- BAADE, P. D. et al. The relationship between melanoma thickness and time to diagnosis in a large population-based study. **Archives of Dermatology**, v. 142, n. 11, p. 1422–1427, nov. 2006.
- BALCH, C. M. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 36, p. 6199–6206, 20 dez. 2009.
- BASTIAN, B. C. et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. **Cancer Research**, v. 60, n. 7, p. 1968–1973, 1 abr. 2000.
- BELLO, D. M. et al. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. **Annals of Surgical Oncology**, v. 20, n. 11, p. 3618–3625, out. 2013.
- BERTOLOTTO, C. Melanoma: From Melanocyte to Genetic Alterations and Clinical Options. **Scientifica**, v. 2013, p. 1–22, 2013.
- BORIANI, F. et al. Acral Lentiginous Melanoma - misdiagnosis, referral delay and 5 years specific survival according to site. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 18, n. 14, p. 1990–1996, 2014.
- BRADFORD PT et al. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. **Arch Dermatol**, v. 145, n. 4, p. 427–34, 2009.
- BRANDÃO FV et al. Epidemiological aspects of melanoma at a university hospital dermatology center over a period of 20 years. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 3, p. 344–53, 2013.
- BRESLOW, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. **Annals of surgery**, v. 172, n. 5, p. 902, 1970.
- BULLIARD, J. L.; COX, B.; ELWOOD, J. M. Latitude gradients in melanoma incidence and mortality in the non-Maori population of New Zealand. **Cancer causes & control: CCC**, v. 5, n. 3, p. 234–240, maio 1994.
- CHANG, Y. et al. A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. **International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer**, v. 124, n. 2, p. 420–428, 15 jan. 2009.
- CHI, Z. et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. **BMC cancer**, v. 11, p. 85, 2011.
- CLARK, W. H. et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. **Cancer Research**, v. 29, n. 3, p. 705–727, mar. 1969.
- CURTIN, J. A. et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 24, n. 26, p. 4340–4346, 10 set. 2006.

- CURTIN JA et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. **N Engl J Med**, v. 353, n. 20, p. 2135–47, 2005.
- DUPRAT, J. P. et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: analysis of 240 consecutive cases. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 115, n. 7, p. 1944-1951-1953, jun. 2005.
- DUPRAT, J. P. 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**, v. 11, n. 2, p. e0148160, 2016.
- ERIKSSON H et al. Later stage at diagnosis and worse survival in cutaneous malignant melanoma among men living alone: a nationwide population-based study from Sweden. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 13, p. 1356–64, 2014.
- FRACAROLI, T. S. et al. Parallel ridge pattern on dermoscopy: observation in non-melanoma cases. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 88, n. 4, p. 646–648, ago. 2013.
- FRANCISCHETTO, T. et al. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 4, p. 1152–1158, abr. 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: a cancer journal for clinicians**, v. 35, n. 3, p. 130–151, jun. 1985.
- GARBE, C.; LEITER, U. Melanoma epidemiology and trends. **Clinics in Dermatology**, v. 27, n. 1, p. 3–9, fev. 2009.
- GERSHENWALD, J. E. et al. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. **Annals of Surgical Oncology**, v. 7, n. 2, p. 160–165, mar. 2000.
- GREEN, A. et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). **Cancer causes & control: CCC**, v. 10, n. 1, p. 21–25, fev. 1999.
- HAIGH, P. I.; DIFRONZO, L. A.; MCCREADY, D. R. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien De Chirurgie**, v. 46, n. 6, p. 419–426, dez. 2003.
- IDORN LW; WULF HC. Socioeconomic status and cutaneous malignant melanoma in Northern Europe. **Br J Dermatol**, v. 170, n. 4, p. 787–93, 2014.
- INCA. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**, 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estimativa_2014.pdf>. Acesso em: 21 out. 2015
- INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. **Anuário Estadístico de 2010**, 2010. Disponível em: <incancerologia.gov.co>. Acesso em: 21 out. 2015
- ITO, T. et al. Acral lentiginous melanoma: who benefits from sentinel lymph node biopsy? **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 1, p. 71–77, jan. 2015.
- JEMAL, A. et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 5 Suppl 1, p. S17-25–3, nov. 2011.
- JUNG HJ et al. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. **JAMA Dermatol**, v. 149, n. 11, p. 1281–8, 2013.
- KATO T et al. Epidemiology and prognosis of plantar melanoma in 62 Japanese patients over a 28-year period. **Int J Dermatol**, v. 38, n. 7, p. 515–9, 1999.
- KUCHELMEISTER, C.; SCHAUMBURG-LEVER, G.; GARBE, C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. **The British Journal of Dermatology**, v. 143, n. 2, p. 275–280, ago. 2000.

- LASITHIOTAKIS, K. et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. **Cancer**, v. 112, n. 8, p. 1795–1804, 15 abr. 2008.
- MAIA, M. et al. Melanoma acrolentiginoso: um desafio ao diagnóstico precoce. **An Bras Dermatol**, v. 78, n. 5, p. 553–560, 2003.
- MENDONÇA, G. A. E S. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. **Rev Saude Publica**, v. 26, n. 4, p. 290–4, 1992.
- MORTON, D. L. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Archives of Surgery**, v. 127, n. 4, p. 392–399, 1992.
- MORTON, D. L. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 7, p. 599–609, 13 fev. 2014.
- NIKOLAOU, V.; STRATIGOS, A. J. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. **The British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 1, p. 11–19, jan. 2014.
- OLSEN, C. M.; CARROLL, H. J.; WHITEMAN, D. C. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 19, n. 1, p. 65–73, jan. 2010.
- OTSUKA, M. et al. Sentinel lymph node biopsy for 102 patients with primary cutaneous melanoma at a single Japanese institute. **The Journal of Dermatology**, v. 42, n. 10, p. 954–961, out. 2015.
- PALATHINKAL, D. M. et al. Current systemic therapies for melanoma. **Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]**, v. 40, n. 9, p. 948–963, set. 2014.
- PHAN, A. et al. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. **The British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 3, p. 561–569, set. 2006.
- POZZOBON, F. et al. Características del melanoma cutáneo primario en el Instituto Nacional de Cancerología 2006-2010. **Rev. colomb. cancerol**, v. 17, n. 3, p. 111–118, 2013.
- QUINTELLA MENDES, G. L.; KOIFMAN, S. Socioeconomic status as a predictor of melanoma survival in a series of 1083 cases from Brazil: just a marker of health services accessibility? **Melanoma Research**, v. 23, n. 3, p. 199–205, jun. 2013.
- REED, R. J. **New concepts in surgical pathology of the skin**. [s.l.] Wiley New York, NY, USA, 1976.
- SCHMERLING, R. A. et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. **Revista Panamericana De Salud Pública = Pan American Journal of Public Health**, v. 30, n. 5, p. 431–438, nov. 2011.
- SEER , 2006-2012. : 5-year survival rate. [s.l.] SEER, 2012 2006. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>>. Acesso em: 26 maio. 2016.
- SIEGEL, R. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 62, n. 4, p. 220–241, ago. 2012.
- SLINGLUFF, C. L.; VOLLMER, R.; SEIGLER, H. F. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables. **Journal of Surgical Oncology**, v. 45, n. 2, p. 91–98, out. 1990.
- STEVENS, G.; MCKAY, M. J. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. **The Lancet. Oncology**, v. 7, n. 7, p. 575–583, jul. 2006.
- SUTHERLAND, C. M. et al. Acral lentiginous melanoma. **American Journal of Surgery**, v. 166, n. 1, p. 64–67, jul. 1993.

SWANSON, N. A. et al. Biopsy techniques. Diagnosis of melanoma. **Dermatologic Clinics**, v. 20, n. 4, p. 677–680, out. 2002.

THOMPSON, J. F.; SCOLYER, R. A.; KEFFORD, R. F. Cutaneous melanoma. **Lancet (London, England)**, v. 365, n. 9460, p. 687–701, 19 fev. 2005.

UEHARA S et al. Survival analysis of malignant melanoma in Japan--multivariate analysis of prognostic factors. **Osaka City Med J**, v. 55, n. 1, p. 35–52, 2009.

WEI, I. H.; HEALY, M. A.; WONG, S. L. Surgical Treatment Options for Stage IV Melanoma. **The Surgical Clinics of North America**, v. 94, n. 5, p. 1075–1089, out. 2014.

WICH, L. G. et al. Impact of socioeconomic status and sociodemographic factors on melanoma presentation among ethnic minorities. **Journal of Community Health**, v. 36, n. 3, p. 461–468, jun. 2011.

WU, C.-E. et al. Prognostic factors for Taiwanese patients with cutaneous melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. **Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi**, v. 114, n. 5, p. 415–421, maio 2015.

ZELL, J. A. et al. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 1, p. 66–75, 1 jan. 2008.

APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

Análise da sobrevida em portadores de melanoma acral Ficha:

Sexo: Masculino Feminino Data de Nascimento:

Cor: Branco Negro outros Data da Matrícula:

Naturalidade: Nacionalidade: Bairro:

Escolaridade: analfabeto fundamental secundário superior

Estado civil: solteiro casado separado viúvo Ocupação:

Dados da lesão Data do diagnóstico:

Local de diagnóstico: público privado INCA Data DIPAT:

Localização: plantar palmar leito ungueal **pT**

Espessura: Ulceração: sim não Mitoses: mit/mm²

Nível de Clark: Infiltrado linfocitário: ausente “brisk” “não-brisk”

Dados da doença regional

Clínica: sim não Microscópica: sim não **pN**

BLS sim não cadeia #LN #LN_s #LN₊ Data da BLS

Dados da doença sistêmica

Metástases sim não topografia **pM**

Tratamento cirúrgico

Ressecção local Data da cirurgia:

Esvaziamento linfonodal: sim não Cadeia: Data da cirurgia:

Ressecção de metástases: sim não localização: Data da cirurgia:

Tratamento sistêmico

Imunoterapia: Data: Quimioterapia: Data: Outros: Data:

Radioterapia: (neo)Adjuvante: Paliativa: local: Data:

Seguimento

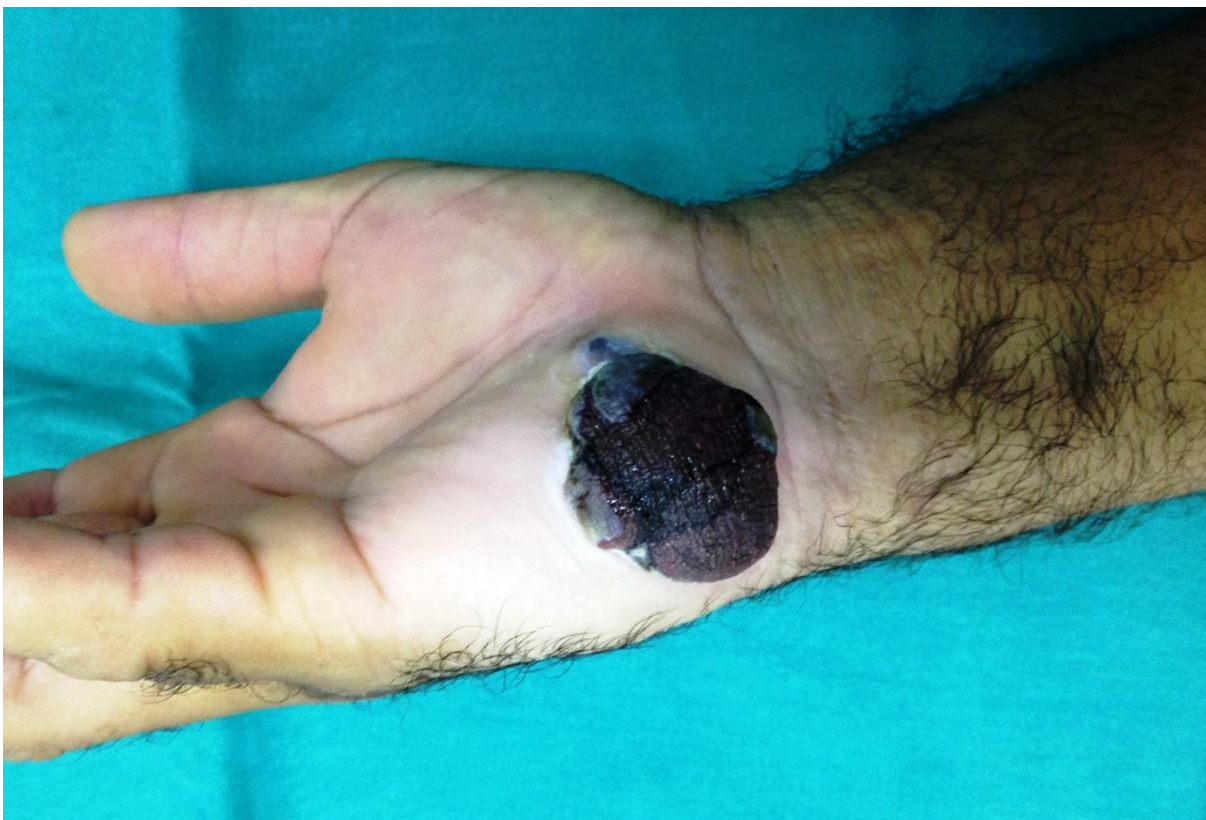
Recidiva: sim não data da recidiva ou última consulta:

Local: sim não data da recidiva ou última consulta:

Regional: sim não data da recidiva ou última consulta:

Sistêmica: sim não Local: data da recidiva ou última consulta:

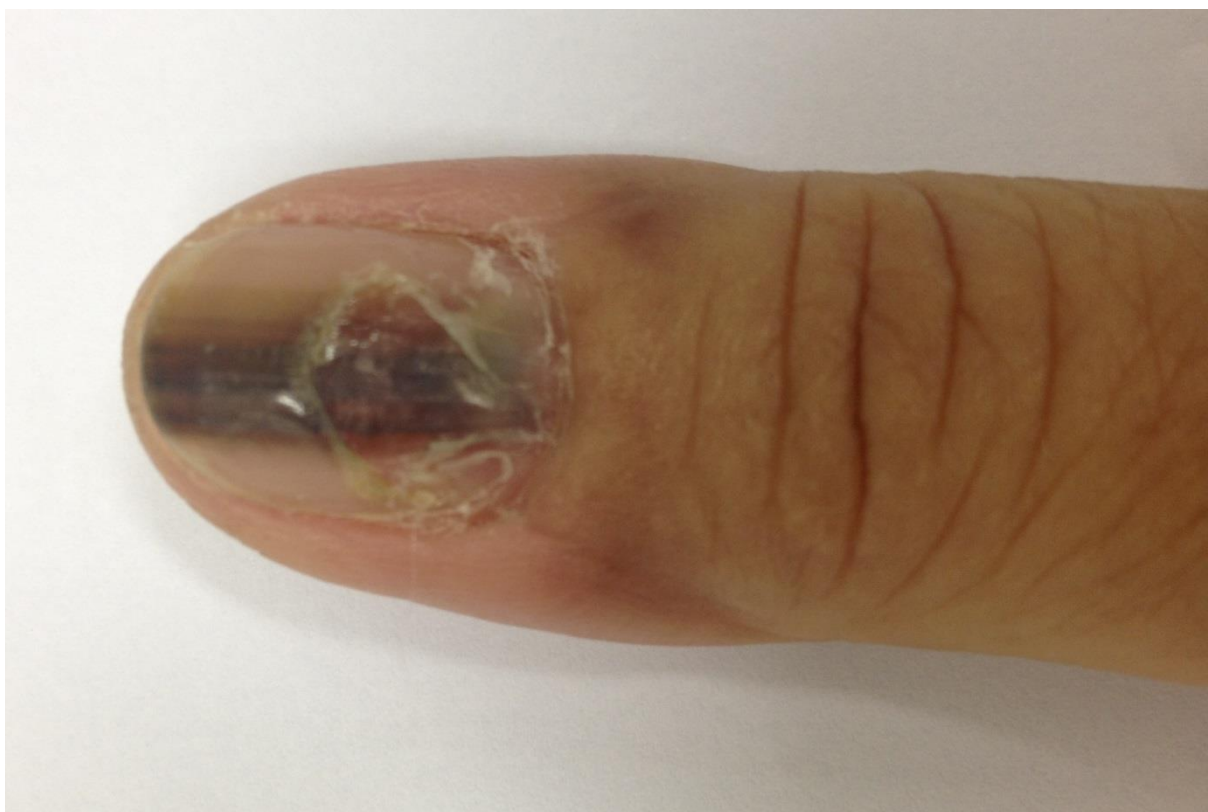
Óbito: sim não data do óbito ou última consulta:

APÊNDICE B- Fotografias**Fotografia 1:** Melanoma acral da região palmar.

Fotografia 2: Melanoma acral da região plantar.



Fotografia 3: Melanoma acral da região subungueal.



APÊNDICE C - Análise de resíduos

Figura 7: Resíduos de Shoenfeld para o modelo selecionado.

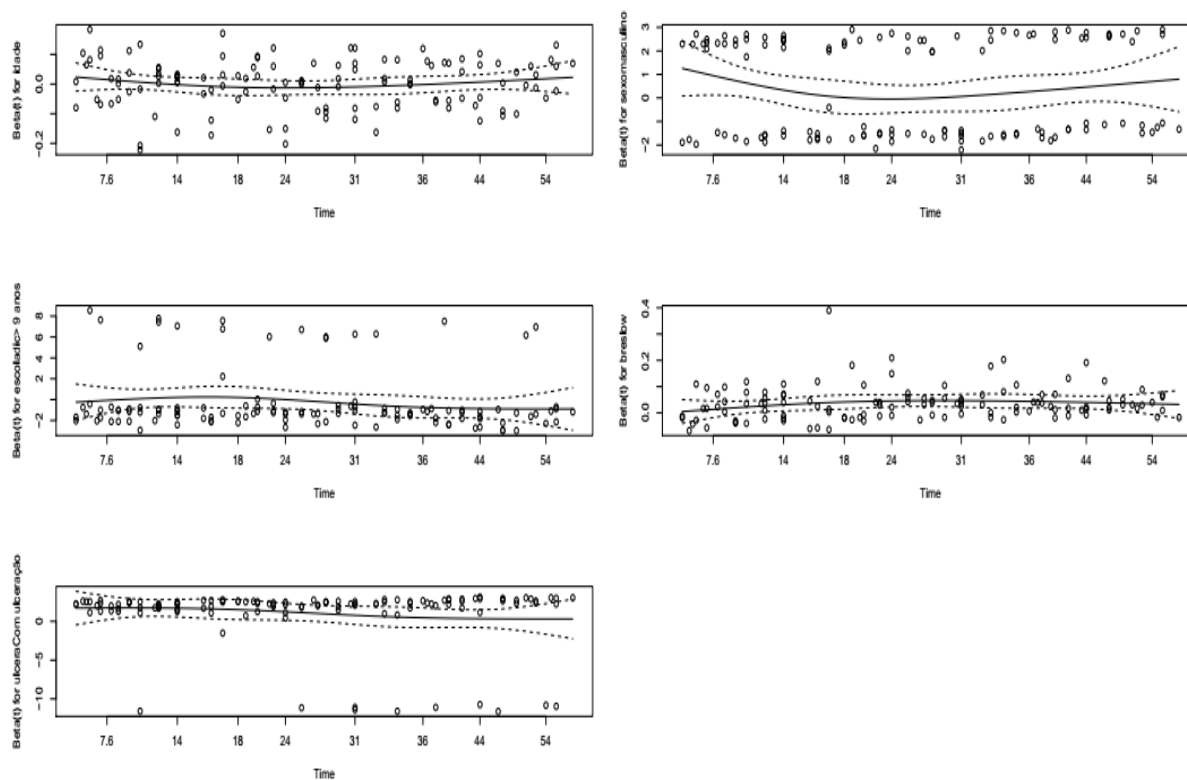


Figura 8: Resíduo de deviance.

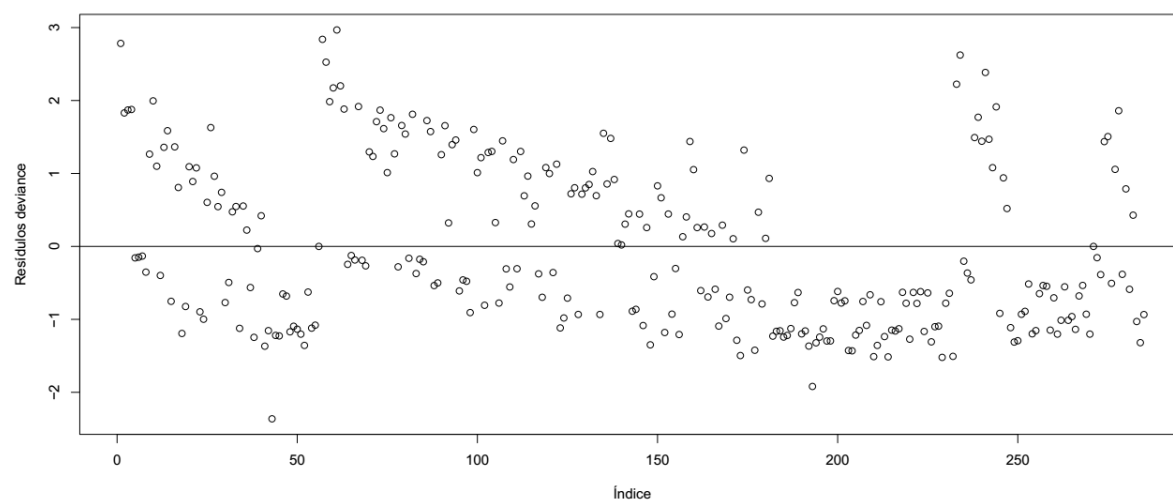


Figura 9: Resíduos score para o modelo

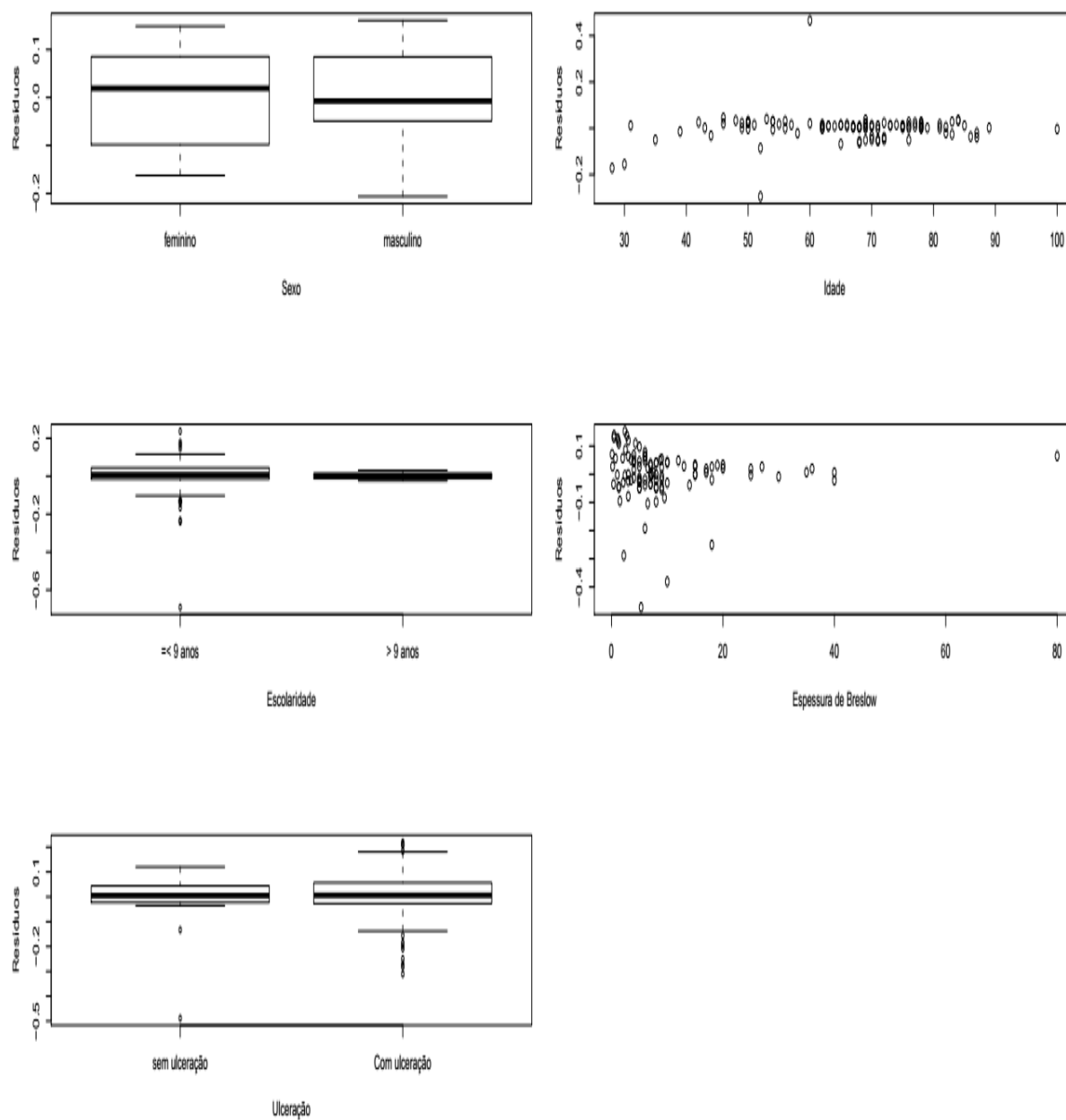
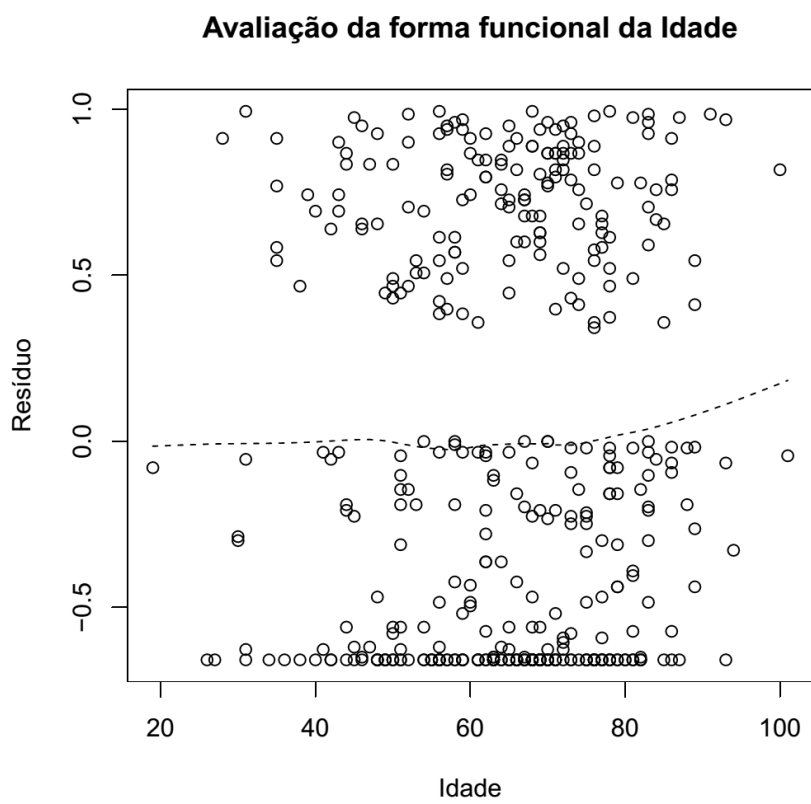


Figura 10: Resíduo do modelo nulo contra covariável idade para investigação da forma funcional.



ANEXO A – Parecer do CEP**Parecer CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Análise da sobrevida em pacientes com melanoma acral: Rio de Janeiro, 1997-2014.

Pesquisador: LUIZ FERNANDO NUNES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44109915.7.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.092.108

Data da Relatoria: 18/05/2015

Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer consubstanciado de número 1.057.986, em 11/05/2015.

Projeto de Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente/ENSP/FIOCRUZ, Luiz Fernando Nunes, orientado por Rosalina Koifman e co-orientado por Gécio Luiz Quintella Mendes, qualificado em 18/03/2015 e a ser desenvolvido com financiamento próprio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto de pesquisa apresenta todos os elementos necessários à devida apreciação ética.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "... após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação". O modelo de relatório do CEP/ENSP se encontra disponível em www.ensp.fiocruz.br/etica.

RIO DE JANEIRO, 03 de Junho de 2015

Assinado por:
Carla Lourenço Tavares de Andrade
(Coordenador)

ANEXO B - Estadiamento do melanoma cutâneo (AJCC 2009)

Classificação	Espessura (mm)	Condição ulceração/mitose
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1,00	a: sem ulceração e mitose < 1/mm ² b: com ulceração ou mitose ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2,00	a: sem ulceração b: com ulceração
T3	2,01-4,00	a: sem ulceração b: com ulceração
T4	> 4,00	a: sem ulceração b: com ulceração
N	Nº de linfonodos metastáticos	Carga metastática linfonodal
N0	0	NA
N1	1	a: micrometástase* b: macrometástase"
N2	2 3	a: micrometástase* b: macrometástase" c: metástase em trânsito/satelitose sem linfodo metastático
N3	4+ linfonodos metastáticos, ou linfonodos fusionados, ou metástase em trânsito/satelitose sem linfonodos metastáticos	
M	Local	LDH sérico
M0	sem metástase a distância	NA
M1a	metástase para pele, subcutâneo ou linfonodo a distância	Normal
M1b	Metástase pulmonar	Normal
M1c	Outras metástases viscerais ou qualquer metástase distante	Elevado

NA – Não aplicável; LDH - desidrogenase láctica.

*Micrometástase são diagnosticada após a biópsia do linfonodo sentinela.

Macrometástase são definidas como metástases clinicamente identificadas e confirmadas com a patologia.

ANEXO C - Estadiamento do melanoma cutâneo por grupos

Estadiamento clínico *				Estadiamento patológico ‡			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T	N > 0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
			IIIB		T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
			IIIC		T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Qualquer T	N3	M0
IV			IV	IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

* O estadiamento clínico inclui o microestadiamento do melanoma primário e avaliação clínica /radiológica de metástases. Por convenção, ele deve ser usado depois da excisão completa do melanoma primário com a avaliação clínica para metástases regionais e à distância.

‡ O estadiamento patológico inclui microestadiamento do melanoma primário e informações patológicas sobre os linfonodos regionais após biópsia do linfonodo sentinela ou linfadenectomia completa. O estágio patológico 0 ou IA são a exceção; eles não exigem avaliação patológica de seus linfonodos.