



**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Escola Nacional de Saúde Pública  
Programa de Pós-graduação em  
Saúde Pública e Meio Ambiente**

**Melanoma Cutâneo Invasivo:  
Mortalidade no Brasil e  
Sobrevida Hospitalar em  
Centro de Referência Oncológica  
no Rio de Janeiro**

**Aluno: Gelcio Luiz Quintella Mendes  
Orientador: Prof. Dr. Sérgio Koifman**

**Dissertação apresentada com vistas a obtenção do título de Mestre em  
Ciências na Área de Saúde Pública e Meio Ambiente**

**Rio de Janeiro  
Maio, 2010**

## **Resumo**

O melanoma, a neoplasia cutânea que apresenta a maior letalidade, apresenta tendência de aumento incidência nos últimos 30 anos. Para sua carcinogênese contribuem fatores relacionados aos indivíduos tais como características de cor da pele e fotossensibilidade, e fatores ambientais, principalmente exposição à irradiação ultravioleta. Esta dissertação teve como objetivos avaliar aspectos relacionados mortalidade na população brasileira e à apresentação clínica e ao tratamento do melanoma em centro de referência para o tratamento oncológico no Rio de Janeiro. Observou-se uma tendência temporal de aumento na mortalidade no período de 1980 a 2005 de 1,1% ao ano, com taxas distintas de acordo com o sexo, faixa etária e região geográfica estudada. A tendência variou também segundo estes mesmos fatores, mostrando-se maior entre as mulheres (1,6% ao ano) e nas regiões Sul e Centro-Oeste; e foi distinta quando analisada durante todo o período ou somente nos últimos 10 anos da série: neste último período a tendência mostrou-se menor, com 0,6% de aumento ao ano para todo o país, entre os indivíduos com 70 anos ou mais (3% ao ano), entre as mulheres (1,6% ao ano) e nas regiões Sul e Centro-Oeste. Com relação a série de pacientes oriundos do centro de referência oncológica tratados no período de 1997 a 2004, quando comparados a séries internacionais observa-se uma maior proporção de indivíduos portadores de melanoma acrolentiginoso (21,3%), relacionado à composição étnica da população de referência do centro. Nesta coorte de pacientes a sobrevida global foi semelhante àquela encontrada em outros países. Observou-se nesta população uma associação positiva entre maior nível socioeconômico, medido pela escolaridade, e maior sobrevida global (HR 0,741) e sobrevida livre de doença (HR 0,784). Conclui-se que o melanoma constitui um relevante problema de saúde pública, onde intervenções de prevenção primária devem ser encorajadas, e onde outros fatores além dos classicamente relacionados ao tumor e sua extensão no organismo devem ser observados.

**Palavras chave:** melanoma; tendência temporal; mortalidade; sobrevida; nível socioeconômico

## **Abstract**

Melanoma, the cutaneous neoplasm with higher lethality, presents with increasing incidence in the last 30 years. Classical factors contributing to its carcinogenicity are related to the characteristics of the host such as skin color and phototypes, and related to environmental exposures, especially ultraviolet irradiation. This study had as objectives to evaluate aspects related to temporal trends in mortality of melanoma in the Brazilian population, and aspects related to clinical presentation and treatment of melanoma at an oncology center in Rio de Janeiro. It was observed an increase in mortality in the period between 1980 and 2005 of 1.1% per year, the rates were different in according to sex, age groups and geographical regions. The temporal trends varied also in according to these same variables, it was higher among females (1.6% per year) and in the regions South and Central-West; the trends were distinct when only the last 10 years were analyzed: there was a decrease in the magnitude of increasing in mortality for the whole country (to 0.6% per year), among older people (over 70 years, 3.0% per year), among females (1.6% per year) and in the regions South and Central-West. With relation to the patients treated at the oncology center in the period between 1997 and 2004, as compared with international series, there was a larger proportion of patients with acrolentiginous melanomas (21.3%), a finding related to ethnic characteristics of the population treated at this center. In the cohort of patients, the overall survival was similar to that found at other countries, as analyzed by stage. In this population it was observed a positive association between higher socioeconomic level (as measured by school attendance) and better overall survival (HR 0.741) and relapse-free survival (HR 0.784). In conclusion, melanoma is a relevant public health problem where interventions such as primary prevention may be encouraged, and where factors other than those related to the tumor and its extent in the host should be observed.

**Keywords:** melanoma; temporal trend, mortality; survival; socioeconomic status

## Sumário

Resumo	ii
Abstract	iii
I. Introdução	1
II. Revisão da literatura	3
Aspectos epidemiológicos e fatores de risco	3
Distribuição geográfica	5
Prevenção primária e prevenção secundária	6
Evolução clínica do melanoma	9
III. Justificativa	12
IV. Objetivos	13
V. Materiais e métodos	14
Distribuição epidemiológica e mortalidade por melanoma no Brasil	14
Evolução clínica do melanoma em centro de referência oncológica no Rio de Janeiro	15
Aspectos éticos	17
VI. Artigos	
Primeiro artigo	19
Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil: 1980 to 2005	
Abstract	20
Introduction	21
Material and methods	21
Results	22

Discussion	23
Acknowledgements	27
References	28
Figure 1	30
Figure 2	31
Table 1	32
Table 2	33
Segundo artigo	34
Socioeconomic status as a predictor of melanoma survival: just a marker of health services accessibility?	
Abstract	35
Introduction	36
Material and methods	37
Results	38
Discussion	40
Acknowledgements	44
References	45
Table 1	49
Table 2	50
Table 3	51
Table 4	52
Figure 1	53
Figure 2	54
Figure 3	55
VII. Considerações finais	56
VIII. Referências	60
Anexos	
Folha de coleta de dados	
Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	

## Lista de figuras e tabelas

### Primeiro artigo

Figure 1.	Mortality due to melanoma by gender (A) and age (B) in Brazil, 1980-2005.	29
Figure 2.	Mortality due to melanoma in different geographic regions of Brazil, 1980-2005	30
Table 1	Mortality rates attributed to melanoma and AAPC by gender, age and geographic region of Brazil, 1980-2005	31
Table 2	Mortality rates and trends of melanoma development in Brazil and selected other countries	32

### Segundo artigo

Table 1	Characteristics of the patients	48
Table 2	Characteristics of the patients according to educational levels	49
Table 3	Univariate analyses – overall survival and relapse-free survival	50
Table 4	Multivariate analyses – socioeconomic status and overall survival and relapse free survival	51
Figure 1	Overall survival according to the period the patients entered in the cohort	52
Figure 2	Relapse free survival according to the period the patients entered in the cohort	53
Figure 3	Overall survival according to socioeconomic status	54

## I. Introdução

O câncer de pele representa o grupo de neoplasias malignas com maior incidência na população brasileira, espera-se que em 2010 corresponda a cerca de 23% de todos os tumores diagnosticados<sup>1</sup>. Estima-se em 114.000 novos casos de câncer de pele não melanoma e cerca de 6.000 novos casos de melanoma para este ano no Brasil, com grande variação entre as diversas regiões geográficas e entre os sexos<sup>1</sup>. Os principais tipos de câncer de pele são: carcinoma basocelular (cerca de 70% dos casos novos), carcinoma epidermóide (cerca de 20% dos casos), o melanoma (cerca de 5%), e outros<sup>2</sup>.

O melanoma é uma das neoplasias malignas de pele mais agressivas e, embora represente cerca de 5% dos tumores cutâneos diagnosticados no Brasil, é responsável 80 a 85% dos óbitos por tumores dessa localização. Tem origem nos melanócitos, células localizadas na camada basal da epiderme e responsáveis pela produção de melanina, substância esta responsável pela pigmentação da pele e pela absorção da radiação ultravioleta. O melanoma surge a partir de diversas mutações do melanócito, que ganha a capacidade de proliferar, comprometer os sucessivos níveis da derme, promover angiogênese e disseminar-se à distância, com o surgimento das metástases, principais determinantes da evolução clínica desta doença<sup>3</sup>.

O comportamento clínico relaciona-se com as características microscópicas da lesão primária, e é possível através destas prever o curso clínico da doença nos estágios iniciais, ao passo que nos estágios mais avançados, características relacionadas ao comprometimento linfonodal e sistêmico são determinantes da evolução clínica<sup>4, 5, 6</sup>.

Os fatores de risco desta neoplasia guardam relação com características étnicas e individuais, e com a exposição à radiação ultravioleta.

A principal abordagem terapêutica é a cirurgia, com a ressecção da lesão cutânea, o esvaziamento linfonodal deve ser realizado nos pacientes com acometimento regional, e a cirurgia de ressecção de metástases quando factível<sup>7</sup>. Outras intervenções (pesquisa de linfonodo sentinela<sup>8</sup>, imunoterapia adjuvante, quimioterapia paliativa, radioterapia<sup>9</sup>) apresentam impacto limitado na expectativa de vida dos pacientes.

As informações acerca da epidemiologia do melanoma no Brasil são limitadas. Geralmente utilizam-se informações obtidas em estudos realizados nos Estados Unidos, Europa e Austrália, países com composições étnicas, exposições ambientais e aspectos sociais distintos daqueles encontrados na população brasileira.

Há indícios que a melhora na expectativa de vida dos casos originários de países com incidência elevada decorre principalmente do fato de que nestes locais tem havido um crescimento no número de diagnósticos de lesões iniciais, inclusive melanoma “in situ”<sup>10, 11, 12, 13</sup>.

Por ser uma neoplasia onde a interação entre o indivíduo e exposições ambientais, principalmente a radiação ultravioleta, tem grande relação causal, tornam-se importantes estudos realizados em locais diversos, com proporções distintas de indivíduos com pequena representação em outros países, tais como os negros e pardos. Objetiva-se a partir do presente estudo identificar o comportamento clínico de pacientes portadores de melanoma em um hospital de referência para o tratamento de câncer no Rio de Janeiro e avaliar a tendência temporal da mortalidade por melanoma no Brasil.



## II. Revisão da Literatura

### Aspectos epidemiológicos e fatores de risco

O melanoma constitui um tumor raro, mas de elevada letalidade. A estimativa de casos novos de melanoma no Brasil em 2010 é de cerca de 2960 casos entre os homens e 2970 casos entre as mulheres, ao passo que a estimativa de casos novos de câncer de pele não melanoma é de 53.410 casos entre os homens e 60.440 entre as mulheres<sup>1</sup>. No período de 2001 a 2005 foram registrados, em média, 1094 óbitos por melanoma por ano, 609 óbitos entre os homens e 485 óbitos entre as mulheres<sup>14</sup>.

A idade mediana ao diagnóstico é de 57 anos nos Estados Unidos, a relação masculino:feminino é de 1:1, estima-se que 1 em cada 49 homens desenvolverão melanoma durante a vida<sup>7</sup>. No Brasil, no Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) de Goiânia, a idade mediana ao diagnóstico foi de 54 anos<sup>15</sup>.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma guardam relação com as características da pele do indivíduo, fatores relacionados à exposição à radiação ultravioleta, e a fatores genéticos (tumores hereditários)<sup>3,7,11</sup>.

Quando da exposição da pele branca à radiação ultravioleta (UV), vários padrões de reação podem ser observados, desde a queimadura ao bronzamento. Estes diferentes tipos de pele são classificados segundo os fototipos (de Fitzpatrick), de I a VI em uma escala onde são identificados progressivamente tipos de pele mais ou menos susceptíveis ao bronzamento e ao desenvolvimento de queimaduras<sup>16,17</sup>. O melanoma tem maior frequência em indivíduos brancos, especialmente entre aqueles que possuem histórico de queimaduras solares (que correspondem aos fototipos I e II), cabelos e olhos claros, e frequência baixa entre os negros e povos indígenas.

Um fator de risco importante é a presença de nevo melanocítico, quanto maior o número de nevos melanocíticos e de acordo com sua localização, maior o risco para o desenvolvimento desta neoplasia<sup>18</sup>. Em relação aos indivíduos sem nevos, indivíduos com 16 a 40 nevos pelo corpo possuem o risco de desenvolver melanoma de 1,47, e aqueles com 101 a 200 possuem o risco de 6,89. Indivíduos portadores de nevo atípico possuem risco relativo de 10,12 para desenvolver melanoma<sup>18</sup>. Dados suportam que a exposição solar é importante no padrão de desenvolvimento e no número de nevos. Embora o nevo comum predomine em áreas expostas ao sol, o nevo displásico também ocorre em áreas com pouca ou nenhuma exposição<sup>19</sup>.

As principais formas de apresentação clínica do melanoma são o melanoma tipo disseminação superficial (MDS), o melanoma nodular (MN), o melanoma acrolentiginoso (MAL) e o melanoma tipo lentigo maligna (MLM)<sup>7</sup>. Nos Estados Unidos, 98,2% dos melanomas ocorrem em brancos, 0,7% em negros e 1,1% entre indivíduos de origem hispânica. Entre os indivíduos negros, apresenta maior frequência o melanoma tipo acrolentiginoso e o melanoma de mucosa quando comparados aos outros tipos clínicos<sup>7</sup>.

A exposição à radiação ultravioleta é um dos principais fatores de risco para o câncer cutâneo. No entanto esta exposição comporta-se de forma distinta de acordo com o tumor estudado. Para o melanoma, o principal fator de risco é a exposição à radiação UV-A, especialmente na infância e adolescência, de forma intermitente<sup>20,21</sup>. A exposição na idade adulta também apresenta riscos significativos<sup>22</sup>. A exposição à radiação UV-B também constitui um fator de risco<sup>23,24</sup>. A exposição à radiação ultravioleta é particularmente importante no melanoma tipo disseminação superficial e no melanoma tipo lentigo maligna, ao passo que é de importância desconhecida no melanoma acrolentiginoso (que ocorre nas plantas e palmas, e leitos ungueais)<sup>11</sup>.

Do ponto de vista ambiental, dois aspectos são importantes: a depleção da camada de ozônio com o aumento da quantidade de radiação UV-B que atinge a população, e o aquecimento global com períodos de calor mais intensos e prolongados, e conseqüentemente, possível aumento na exposição a esta radiação<sup>24</sup>.

Um aspecto que vem ganhando grande relevância na atualidade é a presença ou não de lesão da pele relacionada à radiação UV conhecida como elastose solar. Há muito são reconhecidas formas de melanoma com fatores de risco e evoluções clínicas distintos<sup>25</sup>. Estudos epidemiológicos suportam vias diferentes para o desenvolvimento de melanoma de apresentação precoce e de apresentação tardia, levando em conta o sexo, o tipo clínico-patológico e a localização anatômica. Melanomas de apresentação precoce predominam em mulheres, tipo disseminação superficial e em membros inferiores, ao passo que os de apresentação tardia, em homens, tipo lentigo maligna e na região a cabeça e pescoço<sup>26, 27, 28</sup>. Padrões distintos de exposição solar também estão associados a riscos distintos de desenvolvimento de melanoma em topografias distintas da pele<sup>29</sup>.

Aparentemente estes achados correlacionam-se com alterações genéticas específicas, determinando dois grupos distintos, de acordo com a presença ou não de lesão solar crônica, porém sem relação com o tipo clínico (melanoma de disseminação

superficial ou melanoma nodular)<sup>30</sup>. Pacientes portadores de melanoma com sinais de lesão actínica crônica na pele adjacente à lesão apresentam melhor prognóstico<sup>31,32</sup>.

A imunossupressão é potencialmente um fator de risco para o desenvolvimento de melanoma. Há evidência que pacientes após transplante tenham um risco cerca de 1,6 a 3,4 vezes maior de desenvolver melanoma que a população em geral<sup>33</sup>, porém dados acerca de desenvolvimento de melanoma em pacientes com outras formas de imunossupressão não confirmam tais achados<sup>34</sup>.

O melanoma tem maior incidência em indivíduos com maior estado socioeconômico, possivelmente relacionado a maior exposição solar em períodos de lazer, especialmente em países desenvolvidos<sup>35, 36, 37</sup>, ao passo que indivíduos com melanoma com piores condições socioeconômicas possuem maior risco de recidiva<sup>38</sup> e óbito<sup>35, 39, 40, 41</sup>.

Dez por cento dos indivíduos portadores de melanoma possuem história familiar da doença, e determina um aumento de 2 vezes no risco de desenvolver melanoma, ao passo que cerca de 0,4% dos pacientes apresentam dois ou mais familiares comprometidos. Este agrupamento não está relacionado apenas a características próprias da pele ou padrões culturais de exposição solar. Na realidade são identificadas famílias com mutações específicas que levam a um aumento na incidência desta neoplasia envolvendo os genes *CDKN2A*, *CDK4* e *MCRI*<sup>7,42</sup>. Mutações nestes genes trazem elevado risco, porém indivíduos que as apresentam representam apenas uma parte do grupo de pacientes com características de agrupamento familiar. Postula-se que haja outros genes de baixo risco, porém com elevado impacto populacional. Alguns polimorfismos em genes responsáveis por processos celulares tais como reparo do DNA, entre eles polimorfismos em *XRCC1* e *XPD*, do receptor de melanocortina 1 (*MC1R*), e outros, potencialmente estão associados a um aumento na incidência dessa doença<sup>43, 42</sup>.

### Distribuição geográfica

O melanoma possui elevada incidência em locais com populações brancas onde predominam tipos de pele I e II, como no Norte da Europa, países para onde houve grande afluxo migratório de indivíduos com estas características étnicas (Estados Unidos), e países onde além das características demográficas se caracterizam por uma localização em baixas latitudes (Austrália e Nova Zelândia). As taxas de incidência mais elevadas encontram-se na Austrália e na Nova Zelândia. Estima-se que a

incidência padronizada entre homens, na Noruega seja de 16 casos/100.000 pessoas, na Espanha 5,3 casos/100.000, nos Estados Unidos 17,2 casos/100.000, na Austrália 38,5 casos/100.000, e no Brasil 2,5 casos/100.000, as taxas para mulheres são ligeiramente mais baixas que entre homens<sup>44</sup>. Nos países com elevadas taxas de incidência tem sido observada uma tendência de aumento nas lesões iniciais, e uma estabilidade nas lesões avançadas<sup>10,45</sup>. Esta tendência mostrou-se mais pronunciada até a década de 1990, a partir de então tem reduzido. Nos Estados Unidos, observou-se um aumento na incidência no período de 1975 a 2005, no período de 1975 a 1981 de 6,0% ao ano, e de 1981 a 2005 de 2,9% ao ano<sup>19</sup>.

No Brasil, com relação à estimativa de casos novos desta doença, observa-se uma grande variação entre as regiões geográficas. Entre homens, para o ano de 2010, a taxa estimada é de 7,24 casos novos/100.000 indivíduos na Região Sul e 0,86/100.000 na Região Norte, e entre as mulheres, a taxa estimada é de 6,84/100.000 na Região Sul e 0,44/100.000 na Região Norte, revelando uma incidência cerca de 10 vezes maior entre as regiões de maior e menor incidência<sup>1</sup>.

Com relação à mortalidade, observa-se incremento nas taxas no Brasil<sup>15,46</sup> e Reino Unido<sup>47</sup>, entre homens nos Estados Unidos<sup>48</sup> e Holanda<sup>49</sup>, ao passo que na Austrália<sup>50</sup> e Nova Zelândia<sup>51</sup> tem-se observado estabilidade. Nos Estados Unidos observou-se aumento na mortalidade com uma variação anual de cerca de 1,6% entre 1975 e 1989, porém permanece estável desde então<sup>19</sup>.

Estes achados de aumento consistente da incidência, especialmente de lesões iniciais, estabilidade na incidência de lesões avançadas, e em muitos países tendência a estabilidade na mortalidade sugerem em parte um aumento no diagnóstico de lesões iniciais, muitas delas de comportamento incerto quanto à possibilidade de gerar metástases, configuram a hipótese do “melanoma não metastatizante”<sup>19</sup>. Isto pode estar relacionado a uma maior atenção por parte da população e dos profissionais de saúde para as lesões pigmentadas e sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

#### Prevenção Primária e Prevenção Secundária

O controle do melanoma requer a utilização de grandes recursos para seu controle. Estes custos têm relação com o estágio da doença. Estudo realizado a partir de dados do Estado de São Paulo estimou que menos de 5% dos recursos são empregados no tratamento de pacientes portadores de lesões iniciais (confinadas à pele), que representaram 63% do total de indivíduos, ao passo que o tratamento daqueles com

doença avançada (com comprometimento regional ou a distância) representou mais de 95% do total do gasto com o tratamento do melanoma (37% dos indivíduos)<sup>52</sup>.

Do ponto de vista de saúde pública, são duas as formas de intervenção que potencialmente podem limitar o impacto do melanoma na sociedade. Uma consiste na aplicação de medidas que visam limitar a exposição dos indivíduos aos fatores de risco, a Prevenção Primária, e a outra na utilização de medidas que visam realizar o diagnóstico de lesões iniciais, quando o tratamento potencialmente fornece melhores resultados<sup>53</sup>.

Uma medida comumente utilizada com o objetivo de reduzir o risco de lesão actínica da pele e por fim o câncer cutâneo tem sido a utilização de filtros solares. Sua utilização é bastante difundida na sociedade, porém sua eficácia na prevenção do desenvolvimento de melanoma não é comprovada. Os filtros solares, a despeito de serem eficazes contra a radiação UV-B, protegem de forma inadequada contra a radiação UV-A<sup>54</sup>. Outro aspecto é que a proteção contra radiação UV-B limita o eritema. Assim, estes indivíduos tendem a permanecer por maior tempo expostos quando do uso de filtro solar<sup>55</sup>. A utilização destes filtros não apresentou impacto no risco de desenvolvimento de melanoma na população em geral, porém em populações que vivem em altas latitudes (acima de 40°) pode haver aumento neste risco<sup>56</sup>. Estes dados demonstram que os filtros solares, apesar de absorverem grande parte da radiação UV-B, permitem a passagem de grande quantidade de radiação UV-A. Todas as sociedades de especialidades médicas, em suas recomendam a limitação da exposição à radiação solar<sup>57</sup>, com medidas tais como o uso de chapéus e camisetas, limitação da exposição a radiação solar em horários de maior incidência de radiação ultravioleta.

Como o prognóstico dos pacientes portadores de melanoma guarda relação com a espessura da lesão, postula-se que o diagnóstico precoce potencialmente traz impacto positivo na expectativa de vida de indivíduos de alto risco. A *American Academy of Dermatology* e a *American Cancer Society* advogam a utilização do auto-exame da pele mensalmente, bem como a avaliação anual por dermatologista (após 40 anos de idade), porém nem todas as sociedades e instituições são unânimes. A *US Preventive Services Task Force*, a *American Academy of Family Physicians*, o *National Cancer Institute*, o *Institute of Medicine* e a *Canadian Task Force on Preventive Health Care* informam haver evidências insuficientes para recomendar sua realização<sup>57</sup>. No momento, encontra-se em andamento um estudo avaliando o impacto do rastreamento de melanoma na Austrália. Outra abordagem é a disseminação da informação acerca dos fatores de risco

e das características de suspeição do melanoma. Esta estratégia de comunicação tem sido amplamente utilizada na Austrália <sup>7</sup>.

Cabe ressaltar que medidas aplicadas para o controle de determinada doença em populações com elevada incidência da mesma podem mostrar-se pouco efetivas quando de sua aplicação em populações com baixa incidência desta doença <sup>53</sup>. Uma estratégia para aumentar a efetividade é restringir o rastreio a grupos específicos com elevado risco.

## Evolução clínica do melanoma

O melanoma é a neoplasia cutânea mais agressiva, com elevada capacidade de proliferar, estimular o desenvolvimento de angiogênese, comprometer os sucessivos níveis da derme, e gerar metástases, por via linfática ou por via hematogênica<sup>3</sup>.

São reconhecidos 4 tipos, com características clínicas distintas<sup>11</sup> e habitualmente com correspondência histopatológica. São eles o melanoma tipo disseminação superficial, (70% dos casos), o melanoma nodular (20% dos casos), o melanoma acrolentiginoso (5% dos casos), e o melanoma tipo lentigo maligno (5% dos casos). Outras formas clínicas são raras, tais com o melanoma desmoplásico, o melanoma surgindo em *nevo* azul, o melanoma nevíide (melanoma cujos achados histológicos se assemelham àqueles do nevo composto ou do nevo intradérmico, porém com invasão dérmica e propensão para o desenvolvimento de metástases). No entanto, estas proporções podem variar de acordo com a população estudada, de acordo com suas características étnicas.

O melanoma tipo disseminação superficial predomina em regiões de pele com exposição intermitente ao sol, caracteriza-se por uma fase de crescimento radial (no plano da epiderme), podendo ocorrer uma fase de crescimento vertical, tumorigênica; nas mulheres predomina nos membros inferiores e nos homens no tronco<sup>58</sup>. O melanoma nodular caracteriza-se pela ausência da fase de crescimento radial, com distribuição semelhante à do melanoma tipo disseminação superficial<sup>59</sup>. O melanoma tipo lentigo maligna ocorre em áreas de pele expostas ao sol em indivíduos idosos, principalmente na face, mas também no pescoço, dorso e antebraço, associado a lesão actínica severa<sup>60</sup>. O melanoma tipo acro-lentiginoso é um tipo de melanoma que ocorre nas palmas, plantas e leitos ungueais, que são locais de pele sem pelos, é o tipo de melanoma que predomina entre negros (em quem corresponde a 80% dos melanomas)<sup>61</sup>, e compõe um grupo heterogêneo de lesões.

O diagnóstico do melanoma baseia-se em achados clínicos da lesão cutânea (sumarizados no chamado ABCD do melanoma – **A**ssimetria da lesão, **B**ordos irregulares, variação de **C**or e **D**íâmetro maior que 5mm), que levam à biópsia da lesão<sup>7</sup>. A dermatoscopia é um procedimento não invasivo utilizado como método auxiliar no diagnóstico, permite a identificação de lesões suspeitas com maior acurácia. Neste procedimento o indivíduo tem suas lesões cutâneas avaliadas por meio de um instrumento óptico e aquelas com características sugestivas de malignidade são

removidas para análise histopatológica. O diagnóstico desta neoplasia, especialmente nos estágios iniciais e em indivíduos na puberdade e adolescência, baseia-se em uma estreita correlação entre aspectos clínicos dermatológicos e histopatológicos.

Após a confirmação diagnóstica, deve ser procedida a classificação da doença quanto à sua extensão no organismo, o estadiamento. Informações provenientes da análise do tumor primário (“T”), do comprometimento regional (“N”) e da eventual presença de metástases a distância (“M”), compõem o estadiamento do melanoma pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* <sup>4</sup>.

Os achados histopatológicos da lesão cutânea (primária) fornecem dados acerca do comportamento biológico desta neoplasia e predizem seu curso clínico <sup>11</sup>. Estas informações permitem a estratificação da lesão primária em grupos distintos, com prognósticos e manejos clínicos específicos. Este conjunto de informações forma o chamado microestadiamento. Para tanto, leva-se em conta a espessura máxima da lesão perpendicular à camada granulosa da epiderme medida em milímetros (índice de Breslow), o comprometimento dos sucessivos níveis da derme (níveis de Clark), a presença de microulceração e a avaliação das figuras de mitose. São definidos 4 grupos da lesão primária cutânea pelo sistema TNM (T1, T2, T3 e T4), que são adicionalmente divididos em “a” e “b” de acordo com a presença de ulceração. A partir desta estratificação é possível definir grupos com expectativas de sobrevida distintas <sup>4</sup>.

O melanoma pode comprometer locais à distância da lesão primária, as chamadas metástases. Sua avaliação é necessária no processo de estadiamento, com grande impacto no prognóstico da doença e no planejamento do tratamento.

O comprometimento regional determina o estágio III, com envolvimento linfático, seja ele dos linfonodos regionais ou as lesões em trânsito. Mesmo o comprometimento subclínico destes linfonodos confere prognóstico adverso, o que torna sua avaliação importante. Utiliza-se atualmente a técnica da pesquisa do linfonodo sentinela com o objetivo de identificar o primeiro linfonodo que drena uma determinada região anatômica, e submetê-lo a um estudo histopatológico minucioso, o que pode permitir a identificação de lesões microscópicas <sup>8</sup>.

Com relação ao comprometimento sistêmico, são consideradas as metástases a distância (cutâneas, linfonodais, viscerais) e os níveis séricos da enzima desidrogenase láctica (LDH).

A abordagem terapêutica do melanoma é guiada pelo estágio no momento do diagnóstico. Após a biópsia, em pacientes com doença localizada, a primeira



abordagem é cirúrgica, com a ressecção da lesão com margens amplas. Aqueles pacientes com doença clinicamente limitada ao sítio primário devem ser submetidos à pesquisa do linfonodo em sentinela <sup>8</sup>, procedimento de estadiamento que permite a identificação de comprometimento linfonodal. Caso haja comprometimento linfonodal regional, o paciente deve ser submetido à remoção desta cadeia.

Os pacientes portadores de comprometimento linfonodal possuem prognóstico reservado, pois apresentam elevado risco de recidiva e óbito por melanoma. Neste estágio há a recomendação do uso adjuvante (pós-operatório) de imunoterapia com interferon. Há evidências que tal tratamento aumenta a sobrevida livre de recidiva, porém não há impacto na sobrevida global. A sobrevida global neste grupo de pacientes é de cerca de 30 a 40% em 5 anos<sup>62</sup>.

Os indivíduos portadores de metástases (estágio IV), na apresentação, ou durante o seguimento devem ter sua abordagem individualizada de acordo com o sítio e o número de metástases, o estado geral (*performance status*, uma avaliação da capacidade do indivíduo de realizar suas atividades diárias), a capacidade de receber tratamento e co-morbidades. Nestes pacientes a abordagem cirúrgica radical com ressecção das metástases pode oferecer melhor expectativa de sobrevida. Aqueles pacientes portadores de metástases disseminadas são candidatos à imunoterapia ou à quimioterapia paliativa, porém as taxas de resposta são pequenas, e a expectativa de vida é de cerca de 5% em cinco anos <sup>9</sup>. Baseado no *performance status*, que apresenta elevada correlação com a sobrevida global, é possível a identificação de indivíduos com maior ou menor probabilidade de: obter benefícios das intervenções e apresentar toxicidade.

### **III. Justificativa**

Do ponto de vista epidemiológico, o melanoma apresenta um comportamento que pode variar de acordo com a população analisada, relacionado a aspectos étnicos, geográficos, socioeconômicos e à exposição à radiação ultravioleta. Por estes motivos não é possível aplicar imediatamente conhecimentos oriundos de outras sociedades que apresentam divergências em algum destes aspectos.

A realização desta investigação justifica-se pela necessidade da avaliação de aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e desfecho do melanoma em uma população com características distintas, onde informações geradas em outros centros podem não ser representativas ou superponíveis.

Outro aspecto é a avaliação dos desfechos relacionados ao tratamento fora do contexto de ensaios clínicos, mas em uma população não selecionada, já que avaliações de intervenções em populações de pacientes em ensaios clínicos potencialmente são sujeitas a vieses relacionados a seleção dos indivíduos, critérios estritos de inclusão e exclusão.

#### **IV. Objetivos**

O presente estudo tem como objetivo avaliar aspectos epidemiológicos no melanoma no Brasil.

O primeiro objetivo é a avaliação da tendência temporal da mortalidade por melanoma no Brasil, com a identificação de padrões relacionados ao sexo, faixa etária e o local geográfico de origem dos óbitos, dadas as variações étnicas e de exposição ambiental a radiação ultravioleta neste país.

O segundo objetivo é a criação de um referencial sobre o padrão de apresentação ao diagnóstico, tratamentos efetuados e a evolução clínica de pacientes portadores de melanoma provenientes de um hospital de referência no Rio de Janeiro, e sua correlação com variáveis socioeconômicas.

#### **IV. Materiais e métodos**

Esta dissertação encontra-se sob o formato de artigos. O primeiro artigo (*Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980 to 2005*) já foi submetido e aceito, o segundo artigo (*Socioeconomic status as a predictor of melanoma survival: just a marker of health services accessibility?*) encontra-se em fase de submissão.

#### **Distribuição epidemiológica da mortalidade por melanoma no Brasil**

##### **Identificação dos óbitos**

Os óbitos por melanoma no Brasil foram identificados através do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em formato eletrônico, por meio de banco de dados secundários disponível em CD-ROM para o período de 1979 a 1995, e pela internet ([www.datasus.gov.br/](http://www.datasus.gov.br/)) para o período de 1996 a 2005. Para o primeiro período os óbitos foram identificados através do CID 172 (nona edição da Classificação Internacional de Doenças – CID), e para o segundo período através do CID C43 (décima edição da CID).

##### **Dados populacionais**

Os dados referentes à população brasileira em cada um dos anos do estudo foram obtidos pelos censos de 1980, 1991 e 2000, e nos demais anos pelas projeções intercensitárias, todos estes dados na página eletrônica do DATASUS, relacionados à contagem e à composição etária. Os dados referentes à composição étnica da população foram obtidos na página eletrônica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ([www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)).

##### **Análise estatística**

Os dados foram agrupados por região geográfica do país e para todo o país. Foi realizada uma análise descritiva dos dados, identificação de média e mediana de idade, por região e por sexo.

A variável idade foi computada de diferentes formas. Foram calculadas taxas brutas de mortalidade por melanoma por faixas etárias: menor que 50 anos, 50 a 70 anos

e mais de 70 anos. Foi realizada a padronização pelo método direto, como referência a população mundial de Segi<sup>63</sup>. Foi realizada a centralização do ano calendário.

Estas tabelas foram geradas a partir do programa Excel.

Foi realizada uma análise de tendência, com a identificação do melhor modelo de ajuste da série temporal, onde a taxa de mortalidade configura a variável dependente e o ano a variável independente. Estas análises foram realizadas com o pacote estatístico *SPSS 13.0 for Windows*.

Foi utilizado o modelo de regressão log-linear de Poisson para a análise de variação percentual anual (*Annual Percentage Change – APC*) e a análise de variação percentual anual média (*Average Annual Percentage Change – AAPC*) através do pacote estatístico *JoinPoint Regression Program Version 3.3*<sup>64</sup> de acesso público através do *Statistical Research and Application Branch (SRAB)* do *National Cancer Institute (NCI)* baixado de <http://srab.cancer.gov/joinpoint/>. Esta análise permitiu estimar o percentual de mudança na mortalidade no período estudado ou em parte dele, bem como identificar mudanças na tendência que ocorram neste período.

## **Evolução clínica de melanoma em centro de referência oncológica no Rio de Janeiro**

### **Identificação dos casos**

Foram considerados para propósito deste trabalho os casos novos de melanoma invasivo primário da pele com diagnóstico histopatológico, revistos no Serviço de Anatomia Patológica (DIPAT). Estes casos foram identificados a partir de um banco de dados compreendendo o período de janeiro de 1997 a dezembro de 2004. Foram considerados casos novos aqueles cujo diagnóstico inicial foi realizado no INCA e aqueles casos cujo diagnóstico foi realizado em outra instituição e foram posteriormente referidos para o INCA para tratamento e acompanhamento. Indivíduos previamente matriculados na instituição por outras doenças (neoplásicas) que subseqüentemente desenvolveram melanoma invasivo também foram incluídos e analisados como casos novos.

Considerou-se a data de diagnóstico como a data do diagnóstico histopatológico do tumor primário da pele ou sua revisão no INCA.

Casos de melanoma “in situ” (devido a baixa mortalidade e heterogeneidade no diagnóstico) e casos de melanoma de mucosa e de coróide (por formarem um grupo de

doenças onde os fatores de risco e prognóstico, curso clínico e propostas de tratamento são potencialmente distintos) foram excluídos. Indivíduos que durante o período de seguimento tenham desenvolvido mais de um melanoma, somente a primeira lesão foi considerada neste estudo.

Uma lista com o estado vital dos casos foi gerada a partir de informações do sistema “Absolute” do INCA.

### **Coleta de dados**

As informações acerca de cada indivíduo foram extraídas manualmente a partir do Prontuário Médico, bem como a partir de informações disponíveis na “Intranet” (laudo histopatológico, última consulta na Instituição), e anotadas em ficha específica. Com o auxílio do registro de óbitos do Estado do Rio de Janeiro para óbitos em que neoplasia maligna configurava entre as “*causa mortis*”, os casos que se apresentavam em progressão de doença na última anotação do prontuário foram pesquisados (Registro Hospitalar de Câncer)

Foram coletadas informações sócio-demográficas, acerca do tumor ao diagnóstico (data do diagnóstico, localização, tipo clínico-patológico, microestadiamento, estadiamento TNM, níveis sanguíneos de desidrogenase láctica, “performance status”), acerca do tratamento (ressecção local, ampliação de margens, pesquisa do linfonodo sentinela, outras cirurgias, quimioterapia e radioterapia), e acerca do desfecho (recidiva local, regional ou sistêmica, óbito, última consulta).

### **Organização dos dados**

Os dados foram computados em um banco em formato Access. Sempre que possível os dados ganharam uma codificação numérica. Posteriormente foram realizadas transformações, cálculos de tempos (idade, sobrevida, etc.) a partir do programa Excel.

### **Análise estatística**

Foi realizada preliminarmente uma análise descritiva do banco, cálculo de proporções e distribuição das variáveis sócio-demográficas e relacionadas ao tumor e seu tratamento.

A idade foi computada a partir da data de nascimento até a data do diagnóstico, a sobrevida foi mensurada entre a data do diagnóstico e a data do óbito (sobrevida

global), ou a data da recidiva ou óbito (o que ocorrer primeiro) (sobrevida livre de doença, sobrevivida livre de recidiva local, regional ou sistêmica), caso tais eventos não tivessem ocorrido os tempos foram censurados na data da última anotação no prontuário. A sobrevivida foi analisada em 1, 5 e 10 anos.

Para a análise do “estado socioeconômico” utilizou-se a escolaridade referida, dividida em 4 categorias: analfabeto, até o primeiro grau completo (até 8 anos de estudo), até o secundário (9 a 11 anos de estudo), e superior (12 anos e mais). Estes dados foram posteriormente reagrupados em “baixa escolaridade” (até 8 anos) e “alta escolaridade” (9 anos e mais). A variável “estado socioeconômico” foi modelada como variável dicotômica.

Os indivíduos foram inicialmente agrupados por ano calendário do diagnóstico, formando um total de 10 categorias, e posteriormente agrupados em 2 categorias, compreendendo os indivíduos com diagnóstico entre 1997 e 2001 e aqueles com o diagnóstico entre 2002 e 2006.

Foram realizadas análises estatísticas através do teste-t (variáveis contínuas com distribuição normal), chi-quadrado (para proporções).

A variável tempo-dependente foi avaliada através de curvas de sobrevivida de Kaplan-Meier, a análise univariada foi realizada através do método de log-rank, e a variável explicativa foi modelada através do método dos riscos proporcionais de Cox pelo método “enter”. Foram incluídas no modelo variáveis não explicativas que, na análise univariada, apresentaram significância estatística  $<0,1$ , e variáveis com potencial efeito biológico, tais como idade, sexo e estágio. Foi considerado estatisticamente significativo erro tipo I menor que 0,05. As análises foram efetuadas com o pacote estatístico *SPSS 13.0 for Windows*.

### **Aspectos éticos**

O presente estudo foi submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi enviado a todos os indivíduos supostamente vivos que participaram do estudo “Evolução clínica de melanoma em centro de referência oncológica no Rio de Janeiro”, a partir da lista desenvolvida pelo “Sistema Absolute”.

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do INCA com o registro nº 29/09 em 20/05/2009 e no Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP sob o número de protocolo nº 101/09 em 01/07/2009.



**Primeiro artigo**

**Title: Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980 to 2005**

Gelcio L Q Mendes <sup>1,2</sup>, Rosalina Jorge Koifman <sup>2</sup>, Sergio Koifman <sup>2</sup>

1- Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil

2- National School of Public Health/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Running head: Melanoma mortality in Brazil

**Abstract**

Melanoma is the leading cause of skin cancer deaths in Brazil, and accounts for 1% of cancer deaths. This study aimed to analyze mortality attributed to melanoma in Brazil during the period 1980- 2005, for the population as whole and with respect to the age, gender and geographical patterns of distribution, and was subsequently compared to melanoma frequency rates observed in other countries. Annual age-standardized mortality rates were ascertained for all regions with data provided by the National Mortality System. An exploratory analysis using log-transformed Poisson regression was conducted, and changes in mortality trends during this period evaluated. Then, identification of the best-fitted trend model, ascertainment of the annual average percentage change (AAPC) during 1980-2005 was determined. Mortality associated with melanoma in Brazil increased during the period studied with the APCC for the whole country being 1.1%. The rate was highest among the elderly: APCC 2.8% in over 70 years and 2.3% in females. The mortality ratio comparing South and North regions was 7 in 2005. An increase in mortality frequency associated with melanoma occurred in Brazil since 1980 with different patterns noted by gender, age and region. The observed results highlight the relevance and need of public health policies towards skin cancer control.

**Keywords:** melanoma, mortality, trend, Brazil

## **Introduction**

Skin cancer comprises a group of neoplasms with the highest incidence found in Brazil (Brasil, 2007). Despite accounting for less than 5% of cases, melanoma is the leading cause of skin cancer deaths (80-85%), and 1% of cancer deaths in this country (Brasil, 2002). It was estimated that in 2008, there were 115,000 new cases of non-melanoma skin cancer in the country, and 5,900 new cases of melanoma. Melanoma is the most aggressive skin tumor, often involving the deeper layers of the dermis, regional lymph nodes and distant metastases (Slingsluff et al, 2008). The major risk factors associated with melanoma development are related to skin properties, especially photosensitivity, which predict (1) response to sunlight, (2) presence, number and types of nevi, (3) familial and personal history of skin cancer, and (4) patterns of effects resulting from ultraviolet radiation (UV) exposure (Miller and Mihm, 2006).

The Brazilian population is comprised of several ethnic groups with antecedents of intense inter-ethnic mixing of several generations in different regions of the country, as well as extensive exposure of the population to sunlight. Data from cancer registries in Brazil, and also from other countries, reported changes in the patterns of melanoma incidence and mortality during the last decades (Lipsker et al, 2007; Sortino-Rachou et al, 2006; Jemal et al, 2001; FOSP, 2008; Cancer Research UK, 2008). Global climate changes may lead to increasing recreational and occupational UV exposure.

International data suggest an increase in incidence in melanoma and a tendency towards a stable mortality rate in some age groups. Taking into account that Brazil is a large country, with wide inner demographic variations, it is feasible to postulate that these differences may have affected the distribution of melanoma incidence and mortality across the country.

The objective of this study was to evaluate the temporal trends of mortality attributed to melanoma in Brazil during the period of 1980-2005, and determine these trends in the different regions of the country.

## **Material and Methods**

The coverage of mortality information encompasses all of Brazil and is regulated by the Ministry of Health. Mortality data was obtained from the National Mortality Information System (SIM) during 1980-2005 (DATASUS, 2008). During this period,

the 9<sup>th</sup> edition (from 1980 to 1995) code 172 and 10<sup>th</sup> edition (from 1996 to 2005) of the International Classification of Diseases (ICD) code C43 were used.

Demographical data regarding the Brazilian population was obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and from DATASUS, based on the population census of 1980, 1990 and 2000, and inter-census projections. Data regarding reported ethnicity was obtained from the 2000 population census.

Annual age-standardized mortality rates were ascertained through the direct method using to the Segi Standard World Population (Segi et al, 1960). Further, centralization of the time period was performed, and an exploratory analysis was carried out following age stratification in order to ascertain age-specific temporal trends. These analyses were performed using log-transformed Poisson regression, taking the standardized mortality rate (by 100,000 persons) selected as the dependent variable, and the calendar year used as the independent variable. Type 1 error was set at 5%. Changes on mortality trends were evaluated using the Joinpoint 3.3 software ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)) and identification of the best fitted trend model, ascertainment of the annual average percentage change (AAPC) were carried out during the whole period studied (1980-2005), as well as the last 10 years, were carried out.

## Results

From 1980 to 2005, a total of 19,218 melanoma-associated deaths were reported in Brazil, being 10,899 among males and 8,309 in females, most of them occurring in whites aged over 50 years. According to the Brazilian 2000 census (IBGE, 2008), 53.7% of population consisted of whites, with a heterogeneous ethnic distribution across the country. In the South Region, more than 83% of individuals were categorized as white, while in the North Region more than 70% were characterized as non-white.

A statistically significant increase in melanoma mortality rate was observed from 1980-2005 (Figure 1), the AAPC for this period 1.1%, ranging from 0.51 deaths/100,000 habitants in 1980 to 0.73 deaths/100,000 habitants in 2005 (Table 1). This trend was observed regardless of gender, and males had higher rates in any given period, with mean rates of 0.74 deaths per 100,000 men and 0.49 deaths/100,000 women. AAPC estimates in the series were 1.1% for males, and 1.6% for females. According to age, a trend toward stabilization of mortality among males under 50 years was observed, AAPC = 1.1%, while women showed an increase at this age group with APCC = 2.6%.

In the group aged 50-69 years, melanoma APCC among males was 1.6% and 1.4% for females. In older ages, both males and females showed an increase in mortality, with APCC being, respectively, 2.8% and 2.3%.

The geographical distribution of melanoma mortality was not homogeneous, the rates being higher in the South and Southeast Regions (median rates of 1.24 and 0.72 deaths/100,000 habitants, respectively), as compared to North and Northeast Regions (0.18 deaths/100,000 habitants for both), and the Central-West Region (0.42 deaths/100,000 habitants, Figure 3). In 2005, the mortality ratio for melanoma comparing South and North regions was 7. In most of the regions, a rise in the mortality trend was noted, but its magnitude varied across locations (Table 1).

The analyses carried out over the last 10 years of the series (1996-2005) revealed an increase in mortality for the whole country, with an AAPC of 0.6%. The trends remained elevated in the South, North, Northeast and Central West Regions, but were null in the Southeast Region. When analyzed by age groups, the trend only remained for those above 70 years old (AAPC 3%), and disappeared among those below 50 years old (Table 1).

## **Discussion**

This study analyzed mortality attributed to melanoma during a period of 26 years in Brazil, with public data obtained from the National Mortality Information System. The analysis considered age, gender and geographic distribution of melanoma-related mortality rates excluding deaths from other skin neoplasms.

An increase in melanoma mortality in the whole country was observed, with positive trends regardless of gender, but the overall mortality was higher for males. Similar observations were reported elsewhere (Sortino-Rachou et al, 2006; FOSP, 2008; DeVries et al, 2003; Jemal et al, 2007), and may reflect a higher incidence of melanoma among males, as well as suggesting that being male may represent a negative prognostic factor. This fact may also result from differences based upon gender-related behavior relatively to health care demands, resulting in distinct patterns relative to susceptibility to diagnosed skin lesions, a critical factor influencing melanoma mortality.

Mortality trends stratified by age revealed that younger males presented no increase in frequency during this time-frame, while amongst the elderly, a positive trend was found, even when analyzed for only the last 10 years. These different patterns among

specific age strata may either reflect age as a poor prognostic factor or a the fact that age groups may have a distinct types of tumors.

Ultraviolet (UV) radiation exposure is a major risk factor for the development of melanoma, especially UV-A radiation (Miller and Mihm, 2006; Souza et al, 2004). UV radiation seems to be influenced by the exposure duration (continuous versus intermittent), timing of exposure (childhood and adolescence), and by individual characteristics such as skin sensitivity (Garbe and Eigentler, 2007, Gandini et al, 2005). Geographic characteristics of household settlement, such as latitude, may have some impact, since people residing in different locations display varying melanoma incidence rates. In the same vein, risk of melanoma is related to skin sensitivity, and ethnicity may introduce an impact in the disease incidence and mortality.

Brazil is a country encompassing many different climates and influencing regional lifestyle patterns taking into account sunlight exposure. While the South Region shares a Subtropical and Temperate climates, the North Region has a Tropical one, indicating large differences between regions regarding UV exposure (Gandini et al, 2005; Eide and Weinstock, 2005).

Despite the large variability based upon skin sensitivities across the country and regional differences related to Brazilians classified as whites, mainly resulting from immigration from different European countries, a large heterogeneity of ethnic groups was observed according to census data (IBGE, 2008). Taking this into account, the white population predominates in the South and Southeast Regions, while the majority of non-white population is found in the North and Northeast Regions, where they represent 60% of population. The past immigration patterns to the country should also be considered as most of the immigrants from Non-Iberic European countries, including Italians, Central and Eastern Europe immigrants, settled in the southern regions of Brazil, while Portuguese immigrants were evenly dispersed across the country. Since Iberic immigrants tend to have a darker skin, it is expected that this ancestry variability may have also influenced the observed regional differences in melanoma incidence and mortality distribution. However, this study used aggregated data and it was not possible to establish a correlation between distinct skin sensitivity distribution and frequency of mortality due to melanoma.

When the melanoma mortality patterns were analyzed according to the geographic distribution of deaths, a large North-South gradient, with intermediate rates in the Central-West Region, was observed, and a 7-fold increase in the mortality rates

between the lowest and highest mortality rates was noted. Moreover, the mortality patterns also changed following this North to South gradient. A marked increase in mortality in the South Region (AAPC 2.4%) and stability in the North region (AAPC 0.6%) were observed, while intermediate values were found in other regions. This scenario was predictable since the regions with largest amount of whites also showed the largest increase in the proportion of older individuals and higher melanoma occurrence. In the South, North and Central-West Regions the AAPC in the proportion of people with more than 65 years old were 1.94%, 1.11% and 2.01%, respectively (data not shown).

A global trend towards a rise of melanoma incidence, especially for thin tumors, and stability or increase for deep infiltrating tumors was reported (Lipsker et al, 2007; Jemal et al, 2001; Cancer Research UK, 2008). In the USA there was a trend towards a decline in the incidence of thicker tumors among those under 40 year-olds, and in the future, this may result in a decrease in mortality attributed to. However, melanoma-related mortality in the younger male population in this study did show a statistically significant decreasing trend. Since the risk of death is related to tumor thickness, further distinct temporal trends in melanoma incidence and mortality may be predicted.

The findings presented can be evaluated comparatively to those reported in other countries. Compared to other Brazilian locations, the standardized mortality rates ascertained in this study are in agreement with those from Goiania, Central West Region (0.85 deaths/100,000 males and 0.46 deaths/100,000 females, Sortino-Rachou et al, 2006) and São Paulo, Southwest Region (1.1 deaths/100,000 males and 0.7 deaths/100,000 females, FOSP, 2008). The data from Goiania showed a trend towards stabilization of mortality rates among females while in this study there was a rise, even when analysis considered only the last 10 years.

According to other reported data, mortality rates are higher in countries with predominant Caucasian populations (Table 2). In the Netherlands the mortality rate for melanoma in females and males was 2.2 and 3.1 deaths/100,000 respectively, and a rise in males over 45 years was observed (DeVries et al, 2003). In the United States, the recent published rates were 3.88 for males and 1.74 for females, with an increase among males and decrease among females (Jemal et al, 2007). In the United Kingdom, the mortality frequency was 2.4 deaths/100,000 persons, rising for both males and females (Cancer Research UK, 2008). In Australia the mortality rates in the last decade were 5 and 2.38/100,000 persons for males and females respectively (Giles et al, 1996), and in

New Zealand, the mortality rates were 5.5 and 3.2/100,000 persons for males and females respectively (Buillard and Cox, 2000), and remained to stable, in both countries showing the highest globally reported mortality rates in males. In Scotland, the mortality rate was 1.9/100,000 persons, and decreased among females (MacKie et al, 2002).

The different trends found in the last 10 years in Brazil suggest that the behavior of melanoma in this population is following a pattern already found in other countries. An analysis taking into account three age groups (under 50 years, 50 to 69 years, and 70 years or older) was performed, and an increase in the slope of the regression line according to age was observed. The oldest group had an AAPC of 3% in the last 10 years, while the intermediate age stratum did not display statistically significant AAPC (1.1%), and the youngest group showed an AAPC equal to zero. The slopes of these curves are similar to those found in the United Kingdom (Cancer Research UK, 2008), with different mortality rates, but showing clear differences between different age groups. As a whole, these distribution patterns according to age seem to reveal quite different profile of exposure to risk factors, mainly involving UV radiation.

A population-based examination of melanoma incidence and mortality from 1988 to 2000 was evaluated in the capital city of Goiania, Central-West region of Brazil, and an elevated incidence for both genders, reaching a yearly rise of 6.9% among men and 8.3% among women, was reported (Sortino-Rachou et al, 2006). In this series, mortality attributed to melanoma increased during the whole period, but in the last 10 years the magnitude of increase was smaller than in the previous years, and even null in the Southeast region. These trends may either reflect a rise in early diagnosis of melanoma, which presents a better prognosis for melanoma treatment, or may be due to a shift in the natural history of disease, with less aggressive tumors occurring.

The limitations of this study include the fact that (1) cancer incidence data in Brazil is not universally collected as data are estimated using information provided by the Population Based Cancer Registries network, (2) follow-up is short and (3) missing data in several centers. However, if the trends observed in Goiania are also occurring in the entire country, this might partially explain the rise in melanoma mortality in Brazil. Further, it was not possible to obtain melanoma incidence ascertainment according to the staging of disease, the best survival predictor. In addition, the current population-based cancer registries are largely placed at State capitals, with no information available on melanoma incidence in the entire country.



Another possible limitation of our study is related to the reliability of death certification in Brazil, mainly in the poorest regions of the country, the North and Northeast Regions. In fact, it is possible that some regional variability according to mortality data reporting may have influenced the observed results. Nevertheless, studies carried out in Brazil evaluating reliability and validity of death certificates of patients with cancer indicated high reliability by comparing the reported causes of death and the true cause of death (Monteiro et al, 1997; Nunes et al, 2004). During this period, there was a quantitative increase in the all-cancer mortality rate of 0.6% per year, while the ratio between the group of other neoplasms (including unknown primary tumors) and all neoplasms remained constant (data not shown).

To conclude, evidence indicates that the Brazilian population, as a whole, displayed a trend towards an increase in mortality attributed to melanoma, with distinct age and geographical distributions. It is possible that the ozone depletion and global warming may further affect the occurrence of this disease. Considering the treatment of melanoma has limited effects in advanced stages of the disease, public health measures, such as UV protection behavior and early detection of malignant lesions, may be the most effective way to change this scenario.

### **Acknowledgements.**

This study was supported by the Brazilian National Research Council (CNPq), grant number (475502/2008-3). Rosalina Koifman and Sergio Koifman are sponsored by different research grants from the Brazilian National Research Council-CNPq and the State of Rio de Janeiro Research Council (FAPERJ). Sergio Koifman is an Irving J. Selikoff International Scholar of the Mount Sinai School of Medicine. His work was supported in part by an Award Number D43TW00640 from the Fogarty International Center. The content of this paper is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Fogarty International Center or the National Institutes of Health.

## References

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer, ComPrev. 2002. *Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil 1979 – 1999*. Rio de Janeiro.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer, ComPrev. 2007. *Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro.
- Bulliard, J. L., Cox B. 2000. Cutaneous Melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993. *Int. J. Epidemiol.* **29**:416-423.
- Cancer Research UK 2008. *UK skin cancer mortality statistics*. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/skin/mortality>. Download on March 7th 2008.
- DATASUS – Departamento de Informática do SUS. <http://w3.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defeto.htm.exe?sim/cnv/>. Download on March 1st 2008.
- De Vries, E., Schouten, L. J., Visser, O., Eggermont, A. M. M., Colbergh, J. W. W. 2003. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a Northwest to Southeast gradient? *Eur. J. Cancer* **39**:1439-1446.
- Eide, M. J., Weinstock, M. A. 2005. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations – US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001. *Arch. Dermatol.* **141**:477-481.
- FOSP. Fundação Oncocentro de São Paulo. 2008. *Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo, Estudo de 10 anos*. [http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/epid\\_mor.html](http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/epid_mor.html)
- Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., Pasquini, P., Zanetti, R., Masini, C., Boyle, P., Melchi, C. F. 2005. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur. J. Cancer* **41**:2040-2059.
- Garbe, C., Eigentler, T. K. 2007. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: the state of art 2006. *Melanoma Res.* **17**:117-127.
- Giles, G. G., Armstrong, B. K., Burton, R. C., Staples, M. P., Thursfield, V. J. 1996. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *Br. Med. J.* **312**:1121-1125.

- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/defaulttab\\_brasil.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/defaulttab_brasil.shtm) . Download on March 1st 2008.
- Jemal, A., Devesa, S. S., Hartge, P., Tucker, M. A. 2001. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**:678-683.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Thun, M. J. 2007. Cancer statistics, 2007. *CA. Cancer J. Clin.* **57**:43-66.
- Lipsker, D., Engel, F., Cribier, B., Velten, M., Hedelin, G. 2007. Trends in epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br. J. Dermatol.* **157**:338-343.
- MacKie, R. M., Bray, C. A., Hole, D. J., Morris, A., Nicolson, M., Evans, A., Doherty, V., Vesthey, J. 2002. Incidence and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* **360**:587-591.
- Miller, A. J., Mihm, M. C. 2006. Melanoma. *N. Engl. J. Med* **355**:51-65.
- Monteiro, G. T. R., Koifman, R. J., Koifman, S. 1997. Reliability and accuracy of reported causes of death from cancer. I. Reliability of all cancer reported in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. Saúde Públ.* **13**(Suppl 1):39-52.
- Nunes, J., Koifman, R. J., Mattos, I. E., Monteiro, G. T. R. 2004. Reliability and validity of uterine cancer death certificates in the municipality of Belém, Pará. Brazil. *Cad. Saúde Públ.* **20**:1262-1268.
- Segi, M., Fujisaku, S., Kurihara, M., Naray, Y., Sasajima, K. 1960. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J. Exp. Med.* **72**:91-103.
- Slingluff, Jr., Flaherty, C. L. K., Rosenberg, S. A., Read, P. W. 2008. Cutaneous melanoma. In: *DeVita, Hellman and Rosenberg (Eds.) Cancer Principles and Practice of Oncology*. 8<sup>th</sup> Ed. Lippincott, Philadelphia, pp. 1897-1908.
- Sortino-Rachou, A. M., Curado, M. P., Latorre, M. R. D. O. 2006. Melanoma cutâneo: estudo de base populacional em Goiânia, Brasil, de 1988 a 2000. *An. Bras. Dermatol.* **81**:449-455.
- Souza, S. R. P., Fischer, F. M., Souza, J. M. P. 2004. Suntanning and the risk of cutaneous melanoma: a literature review. *Rev. Saúde Pública* **38**:588-598.

Figure 1.

Mortality due to melanoma by gender (A) and age (B) in Brazil, 1980-2005.

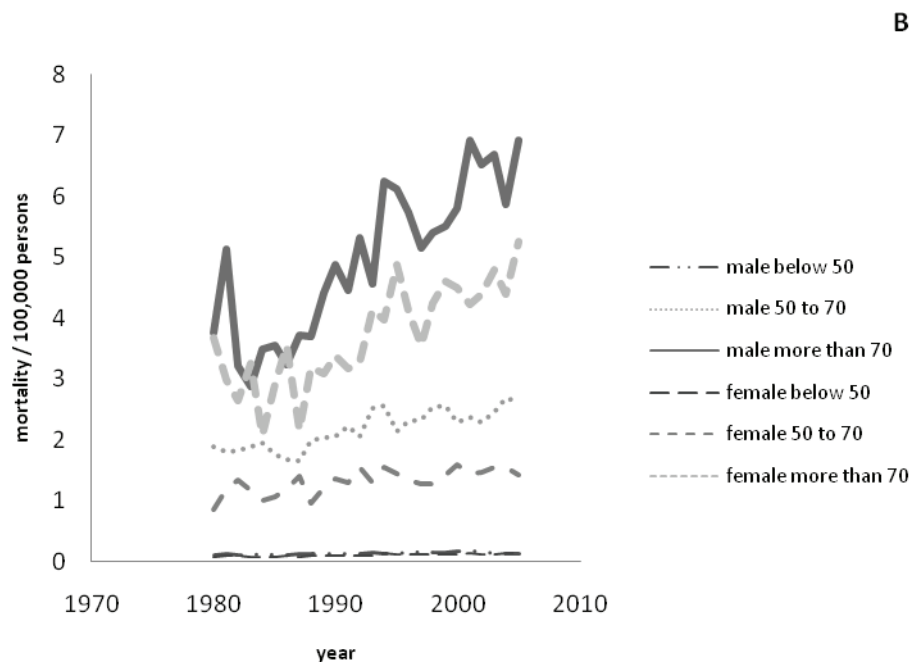
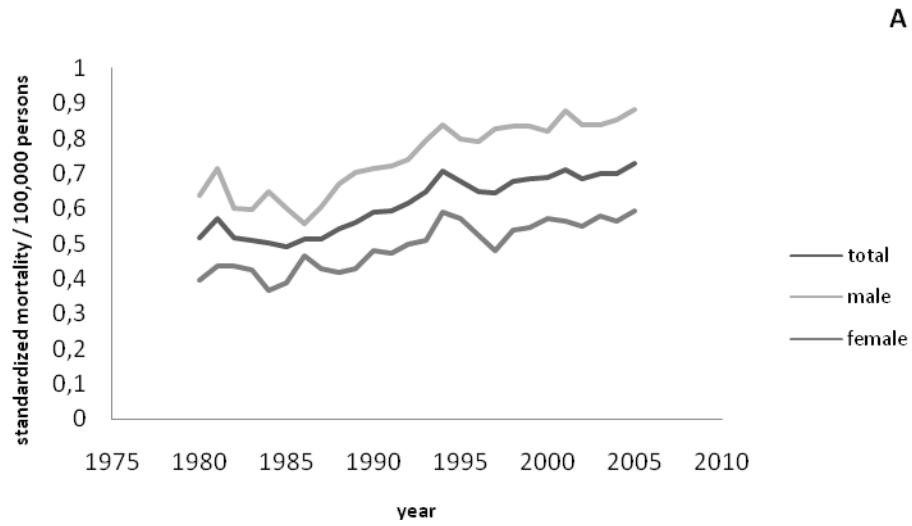


Figure 2.

Mortality due to melanoma in different geographic regions of Brazil, 1980-2005

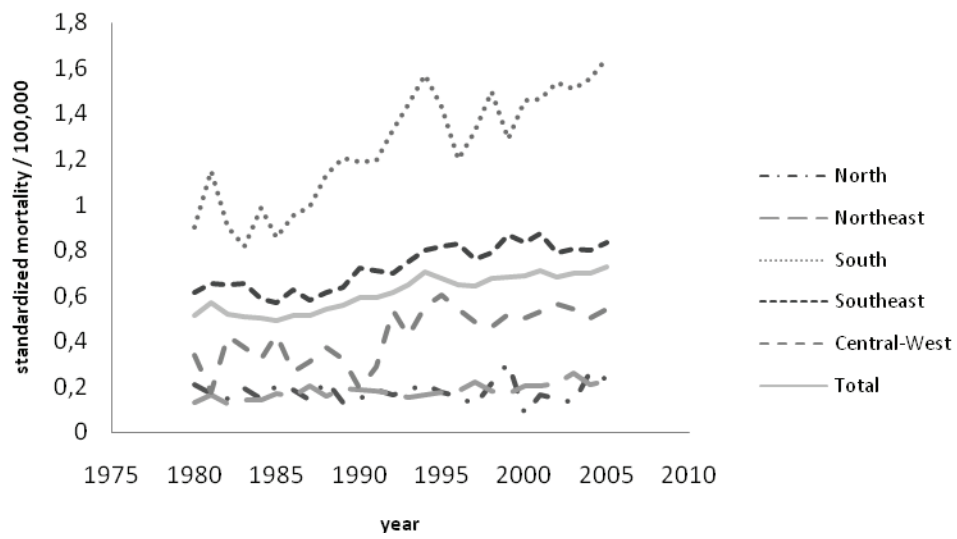


Table 1- Mortality rates attributed to melanoma and AAPC by gender, age and geographic region of Brazil, 1980-2005

<i>Distribution</i>	<i>Death rate*</i>		<i>Deaths</i>	<i>1980-2005</i>		<i>1996-2005</i>	
	1980	2005		<i>AAPC (95% C.I.)</i>		<i>AAPC (95% C.I.)</i>	
Total	0.51	0.73	19,218	1.1	(0.6, 1.6)	0.6	(0.1, 1.0)
Gender							
Male	0.63	0.88	10,899	1.1	(0.3, 1.9)	0.7	(0.1, 1.3)
Female	0.39	0.59	8,309	1.6	(1.3, 2.0)	1.6	(1.3, 2.0)
Age (years)							
< 50	0.07	0.13	6,133	1.6	(0.8, 2.5)	none	(-2.0, 2.1)
50-69	1.37	1.99	7,632	1.6	(-0.1, 3.3)	1.1	(-0.1, 2.3)
70 or more	3.70	5.97	5,408	1.6	(-0.5, 3.9)	3	(2.4, 3.6)
Region							
North	0.29	0.23	278	0.6	(-0.7, 2.0)	0.6	(-0.7, 2.0)
Northeast	0.13	0.21	1,574	1.8	(1.2, 2.4)	1.8	(1.2, 2.4)
South	0.89	1.64	6,297	2.4	(1.8, 2.9)	2.4	(1.8, 2.9)
Southeast	0.61	0.83	10,322	1	(0.1, 1.9)	none	(-0.9, 1.0)
Central-West	0.33	0.54	747	2.5	(1.5, 3.6)	2.5	(1.5, 3.6)

\* rates per 100,000

Table 2- Mortality rates and trends of melanoma development in Brazil and selected other countries

Country	Period	Gender	Mortality Rates *	Trend
Brazil (present study)	1980-2006	Males	0.88	Increase
		Females	0.59	Increase
Brazil - Goiania (Sortino Rachou et al, 2006) (Central West region)	1988-2000	Males	0.85	Increase
		Females	0.46	NC
Brazil - São Paulo (FOSP, 2008) (Southeast region)	1987-1998	Males	1.10	Increase
		Females	0.70	NC
United States (Jemal et al, 2007)	1990-2003	Males	3.88	Increase
		Females	1.74	Decrease
The Netherlands (De Vries et al, 2003)	1950-1999	Males	3.10	Increase
		Females	2.20	NC
United Kingdom (Cancer Research UK, 2008)	1971-2005	Males	2.80	Increase
		Females	2.00	Increase
Australia (Giles et al, 1996)	1931-1994	Males	5.00	NC
		Females	2.38	NC
New Zealand (Buillard and Cox, 2000)	1969-1993	Males	5.50	NC
		Females	3.20	NC

\* rates per 100,000

NC=no increase or decrease: remained unchanged

## **Segundo Artigo**

### **Socioeconomic status as a predictor of melanoma survival: just a marker of health services accessibility?**

Gelcio L Q Mendes <sup>1,2</sup>, Sergio Koifman <sup>2</sup>

1- Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil

2- National School of Public Health/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil



**Abstract**

Melanoma survival is determined by disease and patient related factors, however there is a growing body of evidence that other unmeasured issues may play a role in this disease. In this study it was evaluated the role of socioeconomic factors in the evolution of melanoma. This was a retrospective study with incident cases of melanoma treated in an oncology center in Rio de Janeiro Brazil, during the period of 1997 to 2004. The socioeconomic variable of choice was education (more than 8 years versus less than 9 years of school attendance). In this period there were 1131 patients with primary melanoma of the skin, 58.5% with low education. No difference was found in relation to the year of diagnosis with respect to either overall or disease free survival. Five years survival for the whole group was 68.8%. A protective effect was found for female sex (HR 0.53), whites (HR 0.64), higher educational level (HR 0.55), upper limbs lesions (HR 0.66), and a higher risk of death for patients with nodular melanoma (HR 1.97), acrolentiginous melanoma (HR 2.72), lesions in soles and palms (HR 1.98) and increasing age (HR 1.02 for each year). In the multivariate analysis, after controlling for stage, age, gender, ethnicity and clinical type, education remained a protective factor for both overall survival (HR 0.73) and for relapse free survival (0.75). In conclusion in this cohort we have found that socioeconomic status as measured by educational level represents an important factor related to melanoma clinical evolution.

**Keywords:** melanoma, survival, socioeconomic status

## Introduction

Melanoma, the most lethal primary skin cancer, is responsible for less than 5% of cutaneous malignant neoplasms, but accounts for more than 85% of the deaths (Miller, 2006). Melanoma incidence has increased during the last decades, largely due to thin lesions and stability in thick lesions, while melanoma mortality increased up to the 1990's and now it appears to be leveling off (Jemal, 2007)<sup>48</sup>.

Prognostic factors for melanoma have been described, being either related to the stage of disease such as localized tumors and the thickness of the lesion, number of compromised lymph nodes in regional disease, or involvement of viscera in metastatic disease, or related to the disease as a whole, such as the patient's age. It has long been known that socioeconomic factors may have an impact in the incidence and survival of many malignant diseases. Poor socioeconomic status (SES) has an inverse correlation with the incidence of melanoma, international data relate this finding to more frequent recreational sun exposure in the more affluent countries (MacKie, 2009, Pérez-Gomez, 2008, Shack, 2008). On the other hand, there is some evidence that poor SES may have an adverse effect on the development of chronic diseases including cancer (Dalstra, 2005), on cancer survival as a whole, and for melanoma. Some population-based, ecological and case control studies have found a correlation between lower SES and higher melanoma mortality (Beswick, 2008, Birch-Johansen, 2008, Jeffreys, 2009)<sup>38</sup>. This evidence mostly comes from affluent countries, with well placed health systems and where the population has a high educational background. However most of the studies deal with aggregate information of mortality and SES, as well as with many different measures of SES such as geographical area or origin, income, occupation, housing tenure, educational level. It seems that education is a good marker of SES in melanoma (Eide, 2009) as well as in other diseases (Liberatos, 1988). It is possible that such variables have distinct behaviors in populations with lower socioeconomic indexes as a whole, lower prevalence of the disease, high exposure to environmental ultraviolet irradiation exposure and higher proportion of non-whites.

This study was carried out aiming to ascertain melanoma patients' survival in a developing country, in which other environmental conditions than usually reported, such as low SES and ethnic admixture, prevail.

## Methods

### Study population

This study was designed as a retrospective case series of melanoma diagnosed and treated in a reference oncological center in Rio de Janeiro, Brazil, encompassing the period between January 1997 and December 2004. Cases were identified through the Pathology Database with the diagnosis of primary cutaneous malignant melanoma (ICD 10-C43, ICD-O 8720/3 to 8772/3, except 8728/3). Patients with melanoma arising in the mucosa, eye or with unknown primary site were excluded from this study. Information related to demographic characteristics, topography of the lesion, therapeutic approach, and follow up were collected directly from the patients' files. Tumors were classified according to the medical reports and pathological files. Information related to educational level, used as a SES surrogate, was identified in the initial evaluation of the patient. Every effort was made in order to localize living patients.

Half of the patients had their diagnosis ascertained at the oncology center, and the remaining had a suspicion diagnosis carried out at other health services, being referred for the former. Hence, for the follow-up purposes of this study, the date of the patient inclusion at the Pathology Service registries at the Cancer Hospital was stated as the date of diagnosis. Further, accordingly to the local Ethics Committee, an informed consent was sent to all patients supposedly alive.

### Data analysis

Overall survival was measured as the time elapsed between diagnosis and death, and relapse free survival from diagnosis to the first evidence of relapse or death. Patients who had no event were censored at the last visit or contact. For those patients with missing data, survival was also ascertained through the Death Registry Databank of the Rio de Janeiro State for individuals who had cancer as one of the causes of death. The educational level was evaluated in accordance to the level of study, and it was analyzed as a dichotomous variable, being set higher educational level those with more than fundamental level (more than eight years of study). This variable was used as a surrogate for SES.

The study population was divided in 2 cohorts, the first with patients who entered from 1997 to 2000 and the second, from 2001 to 2004. However the results of

the analyses of the separate cohorts didn't shown difference in overall survival and the analyses were performed as a single group (figures 1 and 2).

Descriptive analysis was carried out, t-tests were used for evaluating continuous variables and  $\chi^2$  tests were used for comparisons between proportions. Survival was analyzed by the Kaplan Meier method, univariate analyses were performed with the log rank test, and multivariate analysis was further performed by the proportional hazards method of Cox. Variables with p values <0.1 were analyzed in the model for both overall and disease free interval. Median follow up was calculated according to method of Kaplan Meier. Statistical significance was set as p<0.05. All of the analyses were performed with the SPSS 13.0 for Windows.

## Results

In the period between 1997 and 2004 there were 1131 patients with the diagnosis of primary cutaneous melanoma, as shown in table 1. There was a steady increase of the number of cases during the period, with an annual percent change of 8.5%. In this period there were no significant changes in the proportions of ethnics groups in the study population. There were no changes in the proportions of stages of disease on presentation.

Information about education was available from 1110 patients, fifty eight percent (650 patients) had less than nine years of study, while 560 patients had more than 8 years of study. Educational level was associated with age, gender, ethnicity, stage of disease on diagnosis, type and topography of the lesion: patients with higher education were younger, with a larger proportion of men and whites, presented with initial disease (stage I, median Breslow index 1.3mm, minority of cases with ulceration), had a larger proportion of superficial spreading melanoma (SSM) and lesions in the trunk, while individuals with lower educational level were older, had a larger proportion of women and non-whites, presented with more advanced lesions (stages II to IV, median Breslow index 3.0mm, more cases with ulceration), had more nodular melanoma (NM), lentigo maligna melanoma (LMM) and acrolentiginous melanomas (ALM), and lesions placed at the head and neck, lower limbs, soles and palms and nail beds (table 2). No difference was found in the proportions of patients who underwent sentinel lymph node biopsy (p=0.125) or palliative systemic therapy with relation to educational level (p=0.114).

The time elapsed since the beginning of the cohort until its end was long, 8 years, so it was possible that clinical characteristics of the patients, standards of care or other non-measured factors could have changed. The population was divided in two cohorts, the first one encompassing the patients who entered from 1997 to 2000, and the second those from 2001 to 2004. The survival curves of the two groups were similar with respect to overall survival (HR 0.99, 95%CI 0.80 – 1.22) but with relation to relapse free survival, there was an improvement for those patients treated in the last 4 years of the study (HR 0.82, 95%CI 0.68 – 0.98) (figures 1 and 2). With relation to the period of diagnosis, no difference was found in the educational level. All of the subsequent analyses were performed with the whole cohort.

The median follow-up was 73.9 months. Median survival of the whole group was not attained; 1 year and 5 years survival was 90.5% and 68.8%; 5 years overall survival was 90.4% for clinical stage I, 66.8% for clinical stage II, 30.4% for clinical stage III and 8.9% for clinical stage IV; for 78 patients who had a positive biopsy of the sentinel lymph node, the 5 year survival was 48% (microscopic stage III disease).

In the univariate analyses of overall survival, a protective effect was found for females (HR=0.53, 95%CI 0.43 - 0.65), whites (HR=0.64, 95%CI 0.49 - 0.84), higher educational level (HR=0.55, 95%CI 0.44 - 0.69) (figure 3). Survival differed in accordance with the clinical-pathological type, being SSM reference (5 year survival 77.7%), NM had 5 year survival 61.1% (HR 1.97, 95%CI 1.51 – 2.58), and ALM 5 year survival 47.1% (HR 2.72, 95%CI 2.13 – 3.49); topography of the lesion being trunk lesions reference (5 years survival 70.5%), upper limbs lesions had 5 year survival 81.2% (HR 0.66, 95%CI 0.45 – 0.98) and palms and soles lesions had 5 year survival 47.3% (HR 1.98, 95%CI 1.50 – 2.61) and age (HR 1.02, 95%CI 1.01 – 1.03) (table 3). There was no difference in overall survival according to the year of diagnosis.

When educational level was analyzed in four different strata, illiterate (1), less than 9 years (2), 9 to 11 years (3) or 12 years or more (4), there was an ascending order of 5 years survival: 50.7%, 62.3%, 75.1% and 76.5%.

Four hundred thirty four patients who lived in the town of Rio de Janeiro were grouped according with the Administrative Region they lived, there was no difference in survival between the inhabitants of each region. There was no difference in overall survival between stages I and II patients with relation to sentinel lymph biopsy (HR=0.96, 95%CI 0.81 – 1.15), but the positivity of the lymph nodes had a negative impact in this outcome (HR 3.93, 95%CI 2.56 – 6.04).

When analyzed as a distinct group, non-white individuals with higher educational level had improved survival with relation to those with lower educational level (HR 0.40, 95%CI 0.19 – 0.84) with 5 years survival of 70.7% and 47.1% for higher and lower levels.

Median relapse free survival was 101.6 months, 1 year and 5 years relapse free survival was 77.1% and 56.2%. In the univariate analyses, a protective effect was also found for females (HR 0.59, 95%CI 0.50 – 0.71), whites (HR 0.64, 95%CI 0.50 - 0.81), and higher educational level (HR 0.57, 95%CI 0.47 – 0.68). Type, being SSM the reference category, had differential effects on outcome, NM (HR 2.24, 95%CI 1.78 – 2.82) and ALM (HR 2.76, 95%CI 2.22 – 3.43) carried a worse prognosis; concerning with topography of the primary lesion, being trunk lesions the reference, plantar and palmar lesions had a poorer outcome (HR 2.18, 95%CI 1.70 – 2.79). Increasing age was a deleterious factor (HR 1.017, CI95% 1.011 – 1.022 for each year) (table 3).

In the multivariate analysis, higher educational level remained a protective factor for overall survival, with an HR=0.777 (95% CI 0.612 to 0.987), after adjusting for stage, age, gender, ethnicity and clinical-pathological type (table 4). With relation to relapse free survival, higher educational level was a protective factor with an HR=0.774 (95%CI 0.629 to 0.952), adjusted for stage, age, gender, ethnicity and clinical-pathological type (table 4). Period was no longer significant in the multivariate analysis of relapse free survival.

## **Discussion**

It was found that higher socioeconomic status is related to the overall and disease free survival of patients newly diagnosed with melanoma. This finding has been reported by other investigators in a number of studies with different designs. The present study explored SES and outcomes of patients with melanoma in the context of a large tertiary care public hospital placed in a developing country.

Overall survival and relapse free survival of the entire cohort are comparable with that found in other tertiary cancer centers placed at other countries (Balch, 2009, Livestro, 2005), reflecting the similarity of care as well as the homogeneous behavior of this disease in different countries.

Socioeconomic inequalities have been associated with the incidence of many malignant diseases such as tobacco related neoplasms, and with a worse outcome for

those patients (Clegg, 2009). It is related to more advanced stage of the tumor at the diagnosis. Higher socioeconomic status is related with a higher incidence of melanoma, and this is attributed to more time spent in vacancy, and more vacancies spent in sunny places (MacKie, 2009, Pérez-Gomez, 2008). It is also possible that in the group of more affluent people there is a larger proportion of white people with lighter skin color. In fact in the 2000 demographic census of Brazil, 23% of the individuals reported to have more than 8 years of education, the proportions were 29% for white individuals and 14% for non-white individuals (IBGE, 200). On the other hand, higher socioeconomic status is related to better survival of melanoma patient (Birch-Johansen, 2008, Jeffreys, 2009, Rchet, 2008). This finding could be related to precocity in the diagnosis, better access to treatment, smaller proportion of lesions in unfavorable topographies (soles and palms, back, scalp) and unfavorable types (ALM, NM). Of course these factors may impact survival, but one cannot imply to them the whole impact of SES.

In Brazil, the figures for educational level of the population is relatively low as compared with other countries. Median schooling attendance is 6.5 years for the whole population, and 8 years for the metropolitan region of Rio de Janeiro, where the oncological reference hospital is placed (IBGE, 2006). This is a country where the access of patients to health care is non-homogeneous, and the study was conducted in a public facility which receives patients of the whole state. It reflects, at least partially, the population of the state; from 1131 patients, only 16 lived in other states, 573 patients lived at Rio de Janeiro city. Due to many social and cultural factors, melanoma awareness in Brazil is far from that found in countries with high prevalence of melanoma such as Australia and New Zealand, and hence, a smaller proportion of precocious lesions can be expected. With relation to melanoma prevention, sun avoiding / protection behavior was reported by about 20% of persons with higher educational levels, and in about 10% of people with lower educational level (Szklo, 2007). From 1008 patients where the measure of tumor thickness (Breslow index) was evaluated, the median value was 2.0 mm, in sharp contrast with American and European data (Lipsker, 2007, MacKie, 2009), where most of the patients presents with thinner lesions.

In this study, it was found that patients with higher educational level had better prognosis disease as defined by lower thickness of the primary tumor, lower stage of disease on presentation, and less tumors with ulceration; however these factors were



insufficient to explain the effect of SES on melanoma evolution. After modeling for all covariates, SES remained a strong factor related to both overall survival and disease free survival, with HR= 0.730 and 0.750, respectively. These findings are in line with other investigators who analyzed the relationship between melanoma survival and SES with different methods of evaluation of SES and study design (Belloni-Fontini, 2008, Jeffreys, 2009), even taking into account different ethnic groups (Zell, 2008).

Melanoma is a heterogeneous disease, previous studies suggested different pathways leading to this disease (Mishima, 1967, Whiteman, 2003). Melanomas may differ according to the patterns of sun exposure in clinical, biological and epidemiological aspects. Melanomas without chronic sun exposure have higher rates of mutations and amplifications in *BRAF* and *NRAS*, while those arising in people with chronic sun exposure, mucosal and acrolentiginous melanoma had higher frequency of deletions of *CDKN2A* and *c-KIT* (Curtin, 2005, Fecher, 2007, Saldanha, 2006). Epidemiological studies also have distinct age and gender differences, comprising almost separate sets of disease (Anderson, 2009, Lachiewicz, 2008). These tumors may have different clinical behaviors and prognosis. In a given population one can find particular proportions of these lesions. For example, in populations with a large proportion of dark-skinned people one may find more cases of ALM. Melanomas that occur in younger individuals tend to be placed in areas subject to intermittent exposure (lower limbs), predominate superficial spreading melanoma while melanomas in older tend to be related to chronic sun exposure and type lentigo maligna (Anderson, 2009, Lachiewicz, 2008). There is a growing body of evidence relating sun exposure with improved survival for patients with melanoma (Berwick, 2005, Rosso, 2008).

In this study it was found some differences related to SES and characteristics of the individuals. In the group of patients with more than 8 years of school attendance predominate tumors in the trunk and upper limbs, clinical type SSM, and younger median age. On the other hand, these same characteristics are presents in groups of patients with chronic intermittent sun exposure, a group with better prognosis (Berwick, 2005).

Keeping in mind that melanoma can be approached as a group of distinct diseases in molecular and epidemiological settings, it is possible that one of the reasons for the different outcomes found related to SES may be related to the presence of a higher proportion of tumors with a better prognosis in the group of patients with more than 8 years of school attendance.



No differences in access to treatment in this population can explain such a difference, it was found similar proportions of patients undergoing sentinel node biopsy and palliative systemic chemotherapy in both groups of SES. In this cohort, no patient received adjuvant immunotherapy.

Brazilian population is characterized by an intense admixture of races, and 12.5 percent of patients in this cohort were classified as non-whites, a poorly studied group of melanoma patients. Overall survival was better for stages I and II white patients, but for those with more advanced disease, there was no difference with relation to race.

This study has some strengths which can be mentioned. Information was obtained in an individual basis, from each patient, including issues related to the demography, tumor on diagnosis, treatment and follow-up. The patients were treated in a single cancer center, by the same group of physicians. Outcomes cannot be attributed to issues related to the type of treatment. As a matter of fact, the proportion of patients who underwent sentinel lymph node biopsy was the same, regardless of the SES. The median follow up time was long, so it was possible to detect relapses and deaths since most of them occur in the first years of follow up. In the same vein, the results of treatment were similar to those observed in other countries (Balch 2009, Livestro 2005).

There are also some weaknesses: this cohort represents a group of patients treated at a tertiary public cancer center so it may not necessarily reflect the behavior of this disease in the whole population, considering that wealthier people usually are treated at private facilities; data was collected for clinical use during 8 years and imperfections in socio-demographical variables collected during this period could have been introduced; in this period there was a change in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging, and missing information regarding microstaging predominate in the first years of the cohort; the choice of education level was choose as the SES surrogate because other variables such as occupation were missing a large proportion of individuals.

In conclusion, higher socioeconomic status as measured by the educational level in this cohort, was associated with better survival of patients with melanoma, even after adjusting for clinical prognostic factors. Prospective studies evaluating socio-demographic factors may bring about unrevealed issues correlating SES and prognosis of malignant melanoma.

**Acknowledgements.**

To the Division of Surgical Pathology (DIPAT, Dr. Paulo Antonio Silvestre Faria), and the Medical Archive of the Hospital do Câncer I (Mr. Ildalio Espinheira Dantas), both from the National Cancer Institute of Brazil.

This study was supported by the Brazilian National Research Council (CNPq), grant number (475502/2008-3). Sergio Koifman is sponsored by different research grants from the Brazilian National Research Council-CNPq and the State of Rio de Janeiro Research Council (FAPERJ). Sergio Koifman is an Irving J. Selikoff International Scholar of the Mount Sinai School of Medicine. His work was supported in part by an Award Number D43TW00640 from the Fogarty International Center. The content of this paper is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Fogarty International Center or the National Institutes of Health.

## References

- Anderson, W F, R M Pfeiffer, M A Tucker, P S Rosenberg. 2009. Divergent cancer pathways for early-onset and late-onset cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 115: 4176-85.
- Balch, C M, J E Gershenwald, S-j Soong, et al. 2009. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology* 27:6199-206.
- Belloni-Fontini, A, S Piaserico, E Tonin, M Alaibac. 2008. Melanoma and immunosuppression. *Dermatology* published online on October 2, 2008.
- Berwick, M, B K Armstrong, L Ben-Porat, J Fine et al. 2005. Sun exposure and mortality from melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 97:195-9.
- Beswick, S, P Affeck, F Elliott, E Gerry, et al. 2008. Environmental risk factors for relapse of melanoma. *European Journal of Cancer* 44:1717-25.
- Birch-Johansen, F, G Hvilsom, T Kjaer, H Storm. 2008. Social inequality and incidence of and survival from malignant melanoma in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *European Journal of Cancer* 44:2043-9.
- Clegg, L X, M E Reichman, B A Miller, B F Hankey et al. 2009. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the Surveillance, Epidemiology, and End Results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* 20:417-35.
- Curtin, J A, J Fridlyand, T Kageshita, H N Patel, et al. 2005. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New England Journal of Medicine* 353:2135-47.
- Dalstra, J AA, A E Knust, C Borrell, E Breeze, et al. 2005. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *International Journal of Epidemiology* 34:316-26.

Eide, M J, M A Weinstock, M A Clark. 2009. Demographic and socioeconomic predictors of melanoma prognosis in the United States. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 20:227-45.

Fecher, L A, S D Cummings, M J Keefe, et al. 2007. Toward a molecular classification of melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 25:1606-20.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2000 – Educação: Resultados da Amostra [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/educacao/tabela\\_brasil.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/educacao/tabela_brasil.shtm)

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2006. Síntese de Indicadores Sociais 2006.

Jeffreys, M, D Sarfati, V Stefanovic, M Tobias, et al. 2009. Socioeconomic inequalities in cancer survival in New Zealand: the role of extent of disease at diagnosis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 18:915-21.

Jemal, A, R Siegel, E Ward, T Murray, J Xu, M J Thun. 2007. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer Journal for Clinicians* 57:43-66.

Lachiewicz, AM, M Berwick, C L Wiggins, N E Thomas. 2008. Epidemiologic support for melanoma heterogeneity using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Journal of Investigative Dermatology* 128:243-5.

Liberatos, P, B G Link, J L Kelsey 1988. The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiology Reviews* 10:87-121.

Lipsker, D, F Engel, B Cribier, M Velten, G Hedelin. 2007. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *British Journal of Dermatology* 157:338-43.

Livestro, D P, A Muzikansky, E M Kaine, et al. 2005. Biology of desmoplastic melanoma: a case-control comparison with other melanomas. *Journal of Clinical Oncology* 23:6739-46

MacKie, RM, A Hauschil, M M Eggermont. 2009. Epidemiology of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 20(supplement 6):v1-7

Miller, A J, M C Mihm Jr. 2006. Melanoma. *New England Journal of Medicine* 355:51-65.

Mishima, Y. 1967. Melanocytic and nevocytic malignant melanomas. *Cancer* 20:632-49.

Pérez-Gomez, P, N Aragonés, P Gustavsson, et al. 2008. Socio-economic class, rurality and risk of cutaneous melanoma by site and gender in Sweden. *BMC Public Health* 8:33

Rachet, B, M J Quinn, N Cooper, M P Coleman. 2008. Survival of melanoma of the skin in England and Wales up to 2001. *British Journal of Cancer* 99:S47-9.

Rosso, S, F Sera, N Segnan, R Zanetti. 2008. Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: results from a long-term follow-up study of italian patients. *European Journal of Cancer* 44:1275-81.

Saldanha, G, L Potter, P DaForno, et al. 2006. Cutaneous melanoma subtypes show different BRAF and NRAS mutation frequencies. *Clinical Cancer Research* 12:4499-4505.

Shack, L, C Jordan, C S Thomson, V Mark, et al. 2008. Variation in incidence of breast, lung and cervical cancer and malignant melanoma of skin by socioeconomic group in England. *BMC Cancer* 8: 271.

Szklo, A, L M Almeida, V Figueiredo, et al. 2007. Comportamento relativo à exposição e proteção solar na população de 15 anos ou mais de 15 capitais brasileiras e Distrito Federal, 2002-2003. *Cadernos de Saúde Pública* 23:823-34.

Whiteman, DC, P Watt, D M Purdie, M C Hughes, et al. 2003 Melanocytic nevos, solar keratosis, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*.95:806-12.

Zell, J A, P Cinar, M Obasher, A Ziogas, et al. 2008. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. *Journal of Clinical Oncology* 26:66-75.

Table 1 – Socio-demographical and clinical characteristics of the patients with melanoma diagnosed in the period 1997-2004, reference oncology center, Rio de Janeiro, Brazil

Variable	Number (%)
Median age	57.7 years
Gender M:F	543 (48.0)/ 588 (52.0)
Ethnicity	
White	984 (87.2)
Non white	142 (12.5)
Unknown	5 (0.4)
Educational level	
Illiterate (neither read nor write)	98 (8.7)
Fundamental (up to 8years)	552 (49.2)
Secondary (9 to 12 years)	269 (24.0)
Superior (more than 12 years)	191 (17.0)
Unknown	21 (1.8)
Topography of the lesion	
Head and neck	136 (12.0)
Trunk	379 (33.5)
Upper limbs	156 (13.8)
Lower limbs	229 (20.2)
Nail bed	52 (4.6)
Palms and soles	179 (15.8)
Clinical-pathological type	
Superficial spreading melanoma	613 (54.2)
Nodular melanoma	217 (19.2)
Lentigo maligna melanoma	27 (2.4)
Acral lentiginous melanoma	233 (20.6)
Other	41 (3.6)
Staging TNM (clinical)	
I	497 (43.9)
II	375 (33.2)
III	174 (15.4)
IV	46 (4.1)
I & II non specified	39 (3.4)

Table 2 Socio-demographical and clinical characteristics of the patients with melanoma diagnosed in the period 1997-2004, according to educational levels, reference oncology center, Rio de Janeiro, Brazil

		Educational level		Statistical test
		Less than 9 years	More than 8 years	
Gender (%)	Male	55.4	46.6	p<0.001
	Female	63.4	36.6	
Age	Mean	60.22	50.66	p<0.001
	Median	63.1	49,6	
Ethnicity (%)	White	55.5	44.5	p<0.001
	Non-white	78.9	21.1	
Period (%)	1997 - 2000	57.6	42.4	p=0.574
	2001 - 2004	59.3	40.7	
Staging	Stage I	48.2	51.8	p<0.001
	Stage II	62.6	37.4	
	Stage III	75.6	24.4	
	Stage IV	76.1	23.9	
Type	Superficial spreading	49.5	50.5	p<0.001
	Nodular	61.1	38.9	
	Lentigo maligna	63.0	37.0	
	Acrolentiginous	81.8	18.2	
Topography	Head & neck	65.9	34.1	p<0.001
	Trunk	48.1	51.9	
	Upper limbs	50.0	50.0	
	Lower limbs	54.2	45.8	
	Nail beds	73.5	26.5	
	Soles & palms	84.5	15.5	
Breslow index	Mean	5.75	2.63	p<0.001
	Median	3.0	1.5	
Ulceration *	Yes	71.4	28.6	p<0.001
Systemic therapy	Yes	58.0	42.0	p=0.114
	No	63.5	36.5	
Sentinel lymph node biopsy **	Yes	53.8	46.2	p=0.125
	No	56.4	43.6	

\* 36.5% of the patients had missing information about ulceration

\*\* for stages I and II



Table 3 – Overall survival and relapse-free survival, univariate analyses, melanoma cases diagnosed in the period 1997-2004, reference oncology center, Rio de Janeiro, Brazil

	Overall survival (HR)	95% CI	Relapse-free survival (HR)	95% CI
Period <sup>1</sup>	0.99	0.80 – 1.22	0.82	0.68 – 0.98
Gender <sup>2</sup>	0.53	0.43 – 0.65	0.59	0.50 – 0.71
Race <sup>3</sup>	0.64	0.49 – 0.84	0.64	0.50 – 0.81
Educational level <sup>4</sup>	0.55	0.44 – 0.69	0.57	0.47 – 0.68
age <sup>5</sup>	1.02	1.01 – 1.03	1.02	1.01 – 1.02
NM <sup>6</sup>	1.97	1.51 – 2.58	2.24	1.78 – 2.82
ALM <sup>6</sup>	2.72	2.13 – 3.49	2.76	2.22 – 3.43

<sup>1</sup> 1997-2000 vs 2001-2004

<sup>2</sup> female vs male

<sup>3</sup> white vs non-white

<sup>4</sup> higher educational level vs lower

<sup>5</sup> for each 1 year of increase

<sup>6</sup> SSM as reference

Table 4 Overall survival and relapse-free survival, multivariate analyses, melanoma cases diagnosed in the period 1997-2004, reference oncology center, Rio de Janeiro, Brazil

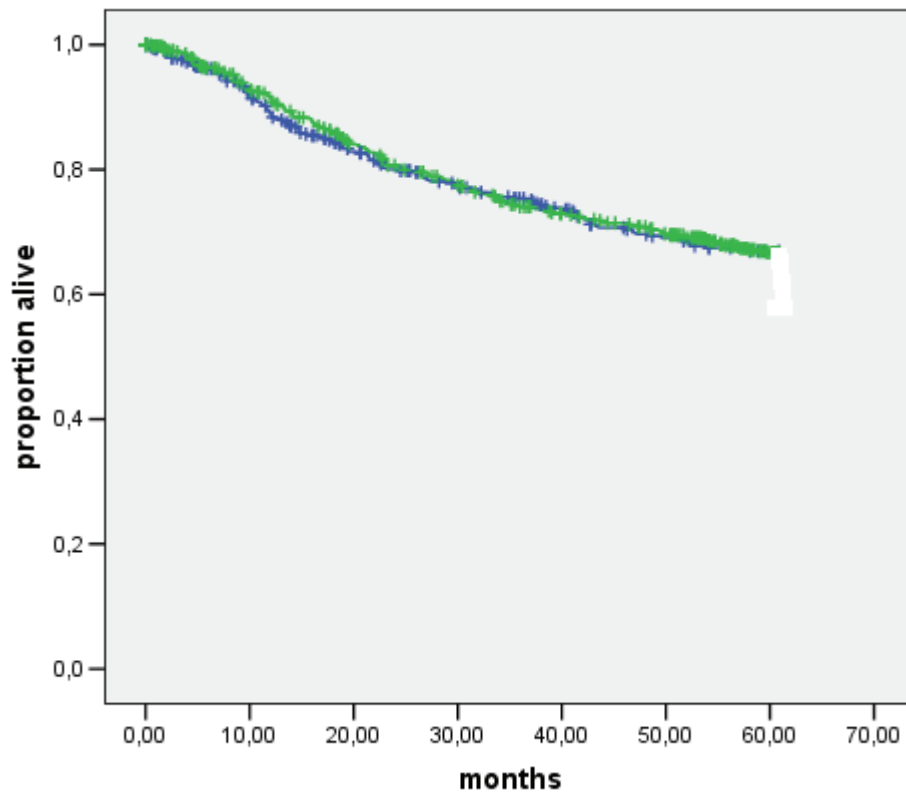
	Model	Hazard ratio	95% CI	Degrees of freedom
Overall survival	Model 1 <sup>a</sup>	0.758	0.601 – 0.957	7
	Model 2 <sup>b</sup>	0.768	0.607 – 0.973	8
	Model 3 <sup>c</sup>	0.777	0.612 – 0.987	13
Relapse free survival	Model 1 <sup>a</sup>	0.749	0.612 – 0.918	7
	Model 2 <sup>b</sup>	0.760	0.618 – 0.933	8
	Model 3 <sup>c</sup>	0.774	0.629 – 0.952	13

<sup>a</sup> adjusted for stage, gender and age

<sup>b</sup> adjusted for stage, gender, age and ethnicity (white versus non-white)

<sup>c</sup> adjusted for stage, gender, age, ethnicity and clinical type

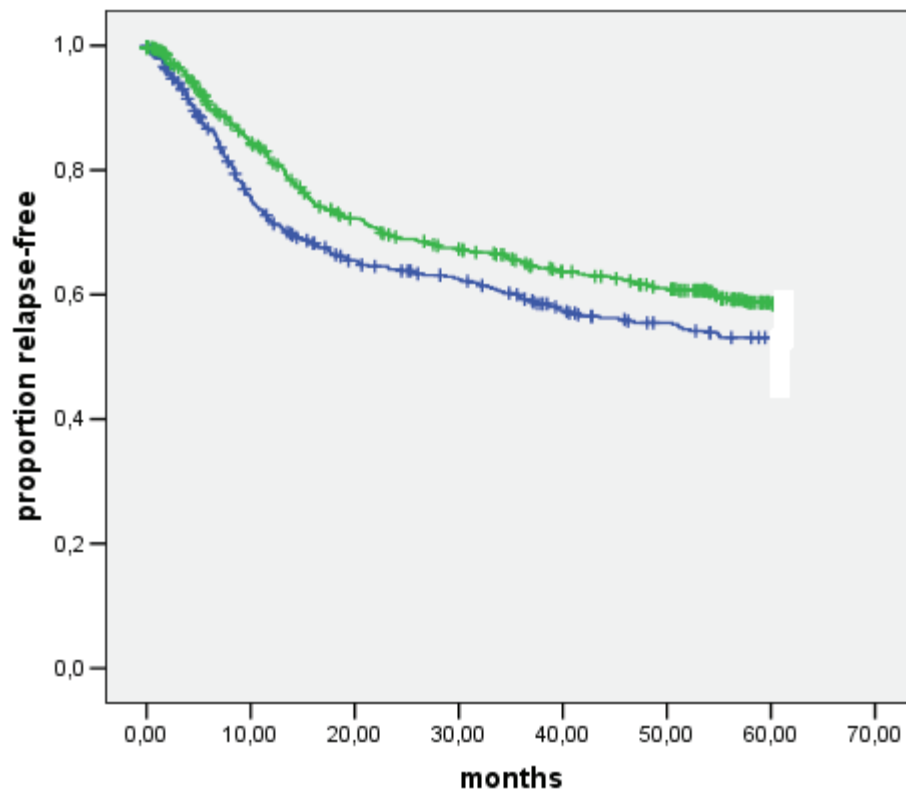
Figure 1 Overall survival of melanoma melanoma diagnosed in the period 1997-2004, reference oncology center, Rio de Janeiro, Brazil, according to the period the patients entered in the cohort.



Log Rank  $\chi^2$  0.006, p=0.94

Blue line represents the cohort 1997 to 2000, green line represents the cohort 2001 to 2004

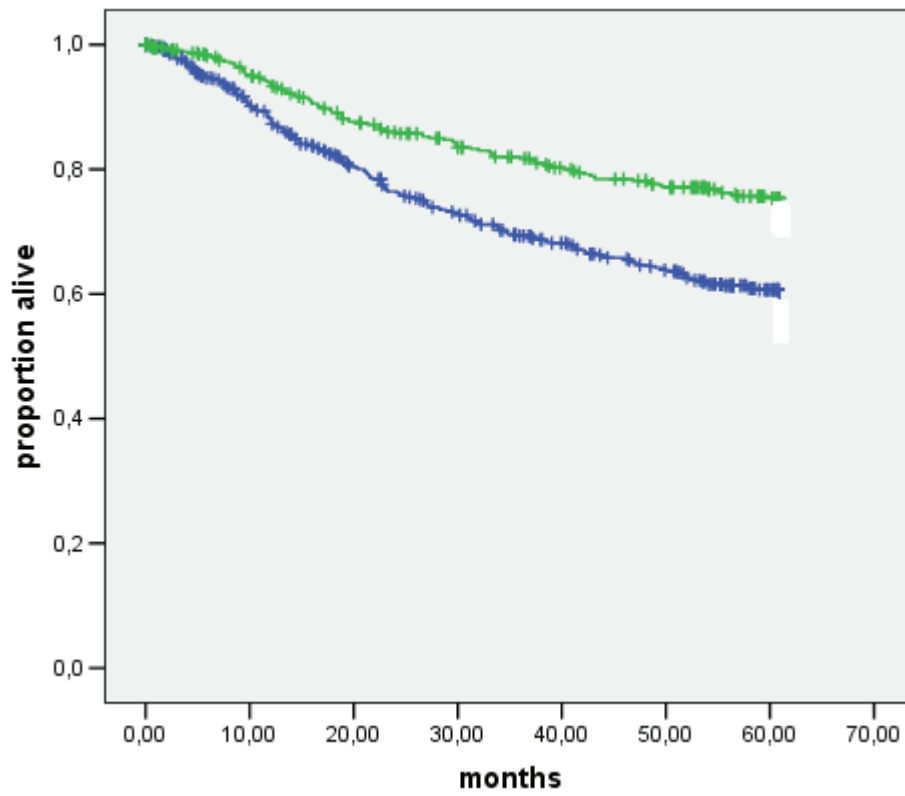
Figure 2 – Relapse-free survival of melanoma melanoma diagnosed in the period 1997-2004, reference oncology center, Rio de Janeiro, Brazil, according to the period the patients entered in the cohort.



Log Rank  $\chi^2$  4.88, p=0.027

Blue line represents the cohort 1997 to 2000, green line represents the cohort 2001 to 2004

Figure 3– Overall survival of melanoma melanoma diagnosed in the period 1997-2004, reference oncology center, Rio de Janeiro, Brazil, according to the educational level.



Log Rank  $\chi^2$  28,726,  $p < 0.001$

green represents higher educational level, blue represents lower educational level.

## Considerações Finais

Para esta dissertação de mestrado intitulada “*Melanoma Cutâneo Invasivo: Mortalidade no Brasil e Sobrevida Hospitalar em Centro de Referência Oncológica no Rio de Janeiro*”, aspectos epidemiológicos desta neoplasia foram analisados sob duas metodologias distintas. Na primeira foi avaliada a tendência temporal da mortalidade por melanoma na população brasileira no período de 1980 a 2005, e ainda com relação a faixa etária, sexo e regiões geográficas. Na segunda, foi realizada a avaliação de uma coorte retrospectiva de pacientes portadores de melanoma tratados em um único hospital de referência.

No estudo “*O Melanoma no Brasil: estudo de série histórica de mortalidade por melanoma no Brasil por sexo, faixa etária e região geográfica no período de 1980 a 2005*” aspectos relacionados a tendência temporal da mortalidade foram explorados. Observou-se um aumento na mortalidade por melanoma em todas as regiões brasileiras, por sexo e faixa etária. Observou-se um aumento proporcionalmente maior na mortalidade nas regiões Sul (variação percentual anual média de 2,4%) e Centro-Oeste (variação percentual anual média de 2,6%), ambas em todo o período e nos últimos 10 anos da série, ao passo que na região Sudeste, que corresponde a 53,7% dos eventos, observou-se um aumento na mortalidade para todo o período (variação percentual anual média de 1%), porém nos últimos 10 anos da série observou-se estabilidade na mortalidade. Observou-se um aumento maior na mortalidade entre mulheres (variação percentual anual média para homens de 1,1% e para mulheres 1,6%), e um comportamento variável entre as faixas etárias analisadas: estabilidade na mortalidade entre os indivíduos com mais de 50 anos para todo o período, e aumento na mortalidade no grupo com mais de 70 anos nos últimos 10 anos (variação percentual anual média de 3,0%). Observou-se uma diferença na mortalidade entre homens e mulheres, com uma razão de taxas de 1,61 no início do período e 1,49 ao término, em favor dos primeiros, entre os grupos etários, com um aumento associado às sucessivas faixas etárias. Por fim, observou-se uma distribuição heterogênea das taxas de mortalidade pelas regiões geográficas: as maiores taxas encontradas na região Sul, seguida pela região Sudeste, e taxas menores nas regiões Norte e Nordeste.

Estes achados são condizentes com diversos aspectos relacionados a distribuição demográfica da população brasileira: predomínio de populações brancas na região Sul e Sudeste, predomínio de populações negras, pardas e indígenas nas regiões Norte e

Nordeste. Como o melanoma é um tumor onde os principais fatores de risco relacionam-se a exposições ambientais interagindo com indivíduos cujas características de pigmentação lhes confere maior risco de desenvolver esta doença. Como o comportamento biológico desta doença aparentemente não se modificou nas últimas décadas, provavelmente observamos no Brasil um aumento na sua incidência.

No mundo observou-se um aumento na incidência e mortalidade por melanoma, de forma mais acentuada até o final de década de 1990, principalmente para mortalidade, e a partir de então em alguns países vem sendo observado um padrão de estabilização. Esta tendência também foi observada na presente série brasileira, há uma diminuição na variação percentual anual média de 1,1% para todo o período, para 0,6% para os últimos 10 anos, e com relação à região Sudeste, uma tendência de aumento para todo o período, principalmente às custas dos 15 primeiros anos, e a partir dos últimos 10 anos, tendência de estabilidade (variação percentual anual média de 0,0%). A diferença entre sexos e faixas etárias presentes nessa população também são comparáveis com aquelas encontradas em outros estudos internacionais. Isto se deve, entre outras causas, a uma distribuição assimétrica de alguns fatores prognósticos, a saber: maior proporção de tumores em tronco e melanomas nodulares entre homens, e a uma tendência no diagnóstico de tumores iniciais entre as mulheres. Entre essas o pico de incidência é mais precoce também.

No estudo “*O Melanoma no INCA: estudo descritivo, retrospectivo, avaliando a sobrevida dos pacientes portadores de melanoma no período de 1997 a 2004*”, foram revistos os casos de melanoma, e avaliadas variáveis sociodemográficas, relacionadas ao tumor e seu tratamento, e à evolução clínica. A coorte de pacientes foi dividida em 2 grupos, de acordo com a ordem de matrícula na Instituição, quer nos primeiros 4 anos, quer no 4 anos finais, e foi comparada a sobrevida global e a sobrevida livre de doença entre os grupos, ajustadas por variáveis de controle, sem encontrar diferenças entre ambos. A partir de então as análises foram realizadas tomando o grupo como um todo. A sobrevida global em 5 anos foi de 90,43% para pacientes com estágio I, 57,5% para estágio II, 30,4% para estágio III e 8,9% para estágio IV, comparável àquela encontrada em séries internacionais. As variáveis prognósticas comportaram-se conforme a literatura internacional: mostraram-se fatores de risco para mortalidade o aumento da idade, o sexo masculino, características do estadiamento relacionadas ao tumor primário, comprometimento linfonodal regional e comprometimento sistêmico.

Observou-se nesta população, em conformidade com a literatura, serem fatores socioeconômicos relacionados ao desfecho em pacientes com melanoma. Utilizou-se como variável expressando o nível socioeconômico a escolaridade, tendo como ponto de corte 8 anos de estudo (até o ensino fundamental *versus* ensino secundário incompleto em diante), indivíduos com maior escolaridade possuem maior sobrevida livre de doença (67,0% *versus* 48,8% em 5 anos) e sobrevida global (75,4% *versus* 60,7% em 5 anos), e mesmo após ajuste por variáveis relacionadas ao indivíduo (sexo, idade e cor), ao tipo clínico-patológico da lesão e ao estadiamento, esta variável mostrou-se associada ao desfecho, tanto para sobrevida livre de doença (HR 0,774) como para sobrevida global (HR 0,777). Estes dados foram gerados a partir de uma coorte hospitalar, tratada uniformemente (vide acesso a tecnologias tais como biópsia de linfonodo sentinela e quimioterapia sistêmica), logo justificativas relacionadas ao acesso ao sistema de saúde ou atraso no diagnóstico e tratamento não justificam a totalidade deste efeito. Esta população com maior escolaridade, do ponto de vista de distribuição de variáveis epidemiológicas, difere da população com menor escolaridade. Sendo o melanoma uma neoplasia heterogênea quanto aos fatores de risco, ao comportamento clínico, a aspectos epidemiológicos e das características moleculares, e tendo algumas destas alterações relevância prognóstica, levantou-se a hipótese de que, na população com maior escolaridade, correspondendo a um maior nível socioeconômico, há uma maior proporção de indivíduos com lesões intrinsecamente menos agressivas, mesmo quando ajustados pelas demais variáveis prognósticas conhecidas. A maior parte dos dados advém da literatura internacional, em estudos de base populacional e com informações limitadas acerca das características dos indivíduos, de seus tumores, tratamentos e seguimento. Não foram encontrados estudos brasileiros versando sobre este tema.

Do ponto de vista populacional é possível afirmar que no Brasil, o melanoma vem apresentando aumento na mortalidade, que se apresenta de forma desigual entre os diversos grupos e regiões estudadas, apontando para uma heterogeneidade da doença. Este aumento reflete um potencial incremento na incidência, fato este identificado em diversos países. Também mostra uma redução na magnitude do aumento nos últimos anos, de acordo com o encontrado em séries internacionais. Esta diminuição pode estar relacionada a fatores relacionados ao acesso ao sistema de saúde, a uma maior informação da população acerca desta doença e ao seu tratamento. Também podemos concluir que o comportamento biológico do melanoma mostra-se semelhante no Brasil



com relação a outros países. Entretanto padrões distintos da doença foram identificados, revelando uma heterogeneidade entre os casos. Do ponto de vista de saúde pública, coloca-se a questão de uma doença heterogênea com fatores de risco potencialmente distintos e onde as eventuais medidas preventivas podem variar de acordo com a população analisada. Do ponto de vista de interação indivíduo ambiente, surge a possibilidade de entendimento de vias distintas de ação dos agentes ambientais, principalmente a radiação ultravioleta: intermitente versus contínua, faixas etárias, populações a risco.

Em conclusão, o melanoma representa uma doença ainda pouco estudada no contexto populacional no Brasil, onde apresenta características próprias e diversidades regionais potencialmente relacionadas a aspectos de distribuição étnica e exposição diferencial à radiação ultravioleta. Medidas de controle desta doença devem contemplar tais heterogeneidades.

## Referências

---

- <sup>1</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2009.
- <sup>2</sup> Weedon, D, R Marks, G F Kao, C A Harwood. Keratinocytic tumours: introduction. *in* P E LeBoit, G Burg, D Weedon, A Sarasin World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press, Lyon, 2006.
- <sup>3</sup> Miller, A J, M C Mihm Jr. Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2006; 355:51-65.
- <sup>4</sup> Balch, C, J E Gershenwald, S-J Soong, J F Thompson, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27:6199-206.
- <sup>5</sup> Gimotti, P A, J Botbyl, S Soong, D Guerry. A population-based validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:8065-75.
- <sup>6</sup> Golger, A, D S Young, D Ghazarian, P C Neligan. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma, a population based study. *Archives of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. 2007;133:442-7.
- <sup>7</sup> Slingluff, C L, K Flaherty, S A Rosenberg, P W Read *in* DeVita, V T et al. *Cancer Principles and Practice of Oncology* 8<sup>th</sup> edition, Lippincott, Philadelphia, 2008.
- <sup>8</sup> Morton, D L, J F Thompson, A J Cochram, N Mozzillo, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *New England Journal of Medicine* 2006; 355:1307-17.
- <sup>9</sup> Garbe, C, T K Eigentler. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Research* 2007; 17:117-27.

- 
- <sup>10</sup> Lipsker, D, F Engel, B Cribier, M Velten, G Hedelin. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *British Journal of Dermatology* 2007;157:338-43.
- <sup>11</sup> deVries, E, F Bray, J W Coeberg, L Cerroni, et al. Malignant melanoma: introduction *in* P E LeBoit, G Burg, D Weedon, A Sarasin World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Skin Tumors.IARC Press, Lyon, 2006.
- <sup>12</sup> Warycha, M A, P J Christos, M Mazumdar, F Darvishian, ET al. Changes in the presentation of nodular and superficial spreading melanoma over 35 years. *Cancer* 2008; 113:3341-8.
- <sup>13</sup> Criscione, V D, M A Weinstock. Melanoma thickness trends in the United States, 1988 to 2006. *Journal of Investigative Dermatology* 2010; 130:793-7.
- <sup>14</sup> Informações de Saúde - Mortalidade, DATASUS, Ministério da Saúde. <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>
- <sup>15</sup> Sortino-Rachou, A M, M P Curado, M R D O Latorre. Melanoma cutâneo: estudo de base populacional em Goiânia, Brasil, de 1988 a 2000. *Anais Brasileiros de Dermatol* 2006;**81**(5):449-55.
- <sup>16</sup> Fitzpatrick, T B. The validity and practicability of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology* 1988;124:869-71.
- <sup>17</sup> Astner, S, R R Anderson. Skin phototypes 2003. *Journal of Investigative Dermatology* 2004;122:XXX-XXXI
- <sup>18</sup> Gandini, S, F Sera, M S Cattaruzza, P Pasquini et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Lournal of Cancer* 2005; 41:28-44.

- 
- <sup>19</sup> Tucker, M A. Melanoma epidemiology. *Hematology Oncology Clinics of North America* 2009; 23:383-95.
- <sup>20</sup> Gandini, S, F Sera, M S Cattaruzza, P Pasquini, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer* 2005;41:45-60.
- <sup>21</sup> Oliveira, S A, M Saraiya, A C Geller, M K Heneghan, C Jorgensen. Sun exposure and risk of melanoma. *Archives of Diseases of Childhood* 2006;91:131-8.
- <sup>22</sup> Dennis, L K, M Vanbeek, L A B Freeman, B J Smith, et al. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Annals of Epidemiology* 2008;18:614-27.
- <sup>23</sup> Bennett, D C. Ultraviolet wavebands and melanoma initiation. *Pigmented Cell Melanoma Research* 2008;21:5204.
- <sup>24</sup> Norval, M, A P Cullen, F R de Grujil, et al. The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2007;6:232-51.
- <sup>25</sup> Mishima, Y. Melanocytic and nevocytic malignant melanomas. *Cancer* 1967;20:632-49.
- <sup>26</sup> Whiteman, DC, P Watt, D M Purdie, M C Hughes, et al. Melanocytic nevos, solar keratosis, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95:806-12.
- <sup>27</sup> Lachiewicz, AM, M Berwick, C L Wiggins, N E Thomas. Epidemiologic support for melanoma heterogeneity using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Journal of Investigative Dermatology* 2008; 128:243-5.

- 
- <sup>28</sup> Anderson, W F, R M Pfeiffer, M A Tucker, P S Rosenberg. Divergent cancer pathways for early-onset and late-onset cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 2009; 115: 4176-85.
- <sup>29</sup> Chang Y-M, J H Barrett, D T Bishop, B K Armstrong, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *International Journal of Epidemiology* 2009; 38:814-30.
- <sup>30</sup> Curtin, J A, J Fridlyand, T Kageshita, H N Patel, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New England Journal of Medicine* 2005;353:2135-47.
- <sup>31</sup> Rosso, S, F Sera, N Segnan, R Zanetti. Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: results from a long-term follow-up study of italian patients. *European Journal of Cancer* 2008;44:1275-81.
- <sup>32</sup> Berwick, M, B K Armstrong, L Ben-Porat, J Fine et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:195-9.
- <sup>33</sup> Euvrard, S, J Kanitakis, A Claudy. Medical progress: skin cancer after transplantation. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:1681-91.
- <sup>34</sup> Belloni-Fontini, A, S Piaserico, E Tonin, M Alaibac. Melanoma and immunosuppression. *Dermatology* published online on October 2, 2008.
- <sup>35</sup> Birch-Johansen, F, G Hvilsum, T Kjaer, H Storm. Social inequality and incidence of and survival from malignant melanoma in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *European Journal of Cancer* 2008; 44:2043-9.
- <sup>36</sup> Shack, L, C Jordan, C S Thomson, V Mark, et al. Variation in incidence of breast, lung and cervical cancer and malignant melanoma of skin by socioeconomic group in England. *BMC Cancer* 2008; 8: 271.

- 
- <sup>37</sup> Clegg, L X, M E Reichman, B A Miller, B F Hankey et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the Surveillance, Epidemiology, and End Results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* 2009;20:417-35.
- <sup>38</sup> Beswick, S, P Affeck, F Elliott, E Gerry, et al. Environmental risk factors for relapse of melanoma. *European Journal of Cancer* 2008;44:1717-25.
- <sup>39</sup> Zell, J A, P Cinar, M Obasher, A Ziogas, et al. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26:66-75.
- <sup>40</sup> Jeffreys, M, D Sarfati, V Stefanovic, M Tobias, et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival in New Zealand: the role of extent of disease at diagnosis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009; 18:915-21.
- <sup>41</sup> Eide, M J, M A Weinstock, M A Clark Demographic and socioeconomic predictors of melanoma prognosis in the United States. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 2009; 20:227-45.
- <sup>42</sup> Udayakumar, D, H Tsao. Melanoma genetics: an update on risk-associated genes. *Hematology Oncology Clinics of North America* 2009;23:415-29.
- <sup>43</sup> Goode, E L, C M Ulrich, J D Potter. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2002;11:1513-30.
- <sup>44</sup> CANCER Mondial, GLOBOCAN 2002. <http://www-dep.iarc.fr/>
- <sup>45</sup> Jemal, A, S S Devesa, P Hartge, M A Tucker. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;93:678-83.

---

<sup>46</sup> FOSP, Fundação Oncocentro de São Paulo. Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo, Estudo de 10 anos. [http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/epid\\_mor.html](http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/epid_mor.html) download on March 7th 2008.

<sup>47</sup> Cancer Research UK: UK skin cancer mortality statistics. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/skin/mortality>. downloaded on March 7th 2008.

<sup>48</sup> Jemal, A, R Siegel, E Ward, T Murray, J Xu, M J Thun.. Cancer Statistics, 2007. CA Cancer Journal for Clinicians 2007;**57**:43-66.

<sup>49</sup> De Vries, E, L J Schouten, O Visser, A M M Eggermont, J W W Colbergh. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a Northwest to Southeast gradient? European Journal of Cancer 2003;**39**:1439-46.

<sup>50</sup> Giles, G G, B K Armstrong, R C Burton, M P Staples, V J Thursfield. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. British Medical Journal 1996;**312**:1121-5.

<sup>51</sup> Bulliard, J-L, B Cox. Cutaneous Melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993. International Journal of Epidemiology 2000;**29**:416-23.

<sup>52</sup> Souza, R J S A P, M L Rezende, E M Duarte, A P Mattedi, M P Correa. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo – Brasil. Anais Brasileiros de Dermatologia 2009;**84**:237-43.

<sup>53</sup> Silva, I S. Cancer Epidemiology: principles and methods. WHO, IARC, Lyon, 1999;356-79.

<sup>54</sup> Haywood, R, P Wardman, R Sanders, C Linge. Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: implications for aging and melanoma? Journal of Investigative Dermatology 2003; 121:862-8.

---

<sup>55</sup> Souza, S R P, F M Fischer, J M P Souza. Suntanning and risk of cutaneous melanoma: a literature review. *Revista de Saúde Pública* 2004; 38:

<sup>56</sup> Gorham, E D, S B Mohr, C F Garland, G Chaplin et al. Do sunscreens increase the risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Annals of Epidemiology* 2007; 17:956-63.

<sup>57</sup> Rager, E L, E P BrigeFord, D W Ollila. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, and treatment. *American Family Physician* 2005; 72:269-76.

<sup>58</sup> Haneke, E, B C Bastian. Superficial spreading melanoma *in* P E LeBoit, G Burg, D Weedon, A Sarasin World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Skin Tumors.IARC Press, Lyon, 2006.

<sup>59</sup> Bergman, R, S Brückner-Tuderman, J Hercogova, B C Bastian. Nodular melanoma *in* P E LeBoit, G Burg, D Weedon, A Sarasin World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Skin Tumors.IARC Press, Lyon, 2006.

<sup>60</sup> Heenan, P, A Spatz, R Cerio, B C Bastian. Lentigo maligna *in* P E LeBoit, G Burg, D Weedon, A Sarasin World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Skin Tumors.IARC Press, Lyon, 2006.

<sup>61</sup> Tokura, Y, B C Bastian, L Duncan. Acral-lentiginous melanoma *in* P E LeBoit, G Burg, D Weedon, A Sarasin World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Skin Tumors.IARC Press, Lyon, 2006.

<sup>62</sup> Kirkwood, J M, J Manola, J Ibrahim, V Sondak, et al. A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clinical Cancer Research* 2004;10:1670-77.

<sup>63</sup> Segi, M, et al. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J Exp Med.* 1960;72:91-103.



---

<sup>64</sup> Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine* 2000;19:335-51 (correction: 2001;20:655).

**O Melanoma no INCA**  
**Ficha de coleta de dados Clínicos**

**Número**

**Demografia**

Nome:			Matrícula:
Data do nascimento:		Data da Matrícula:	CPF
Sexo:	Cor referida:	Naturalidade:	Nacionalidade
Ocupação:			
Residência:			Escolaridade
Bairro:		Município:	CEP:
Estado civil:			

**Apresentação**

Data do diagnóstico:			Número peça
Local da lesão:			Tipo clínico / histológico
Espessura da lesão:	Nível de Clark:		Ulceração:
LN's regionais:			
Metástases:	Sítio		LDH: PS
Estágio Inicial	T N M		
Segundo primário	Tipo		Data:

**Tratamento**

**Ressecção do tumor primário**

Local:		Data da cirurgia
Ampliação de margens:		Data da cirurgia

**Esvaziamento linfonodal**

LN sentinela	Região	LN+	Data da cirurgia
Esvaziamento	Região	LN+	Data da cirurgia

**Ressecção de metástases**

Sítio	Cirurgia realizada	Data da cirurgia
-------	--------------------	------------------

**Radioterapia**

Sítio	Dose	Data da radioterapia
-------	------	----------------------

**Terapia sistêmica 1**

Indicação	Droga	Data do início	Data do término
PS	Resposta	Recidiva	Data da recidiva

**Terapia sistêmica 2**

Indicação	Droga	Data do início	Data do término
PS	Resposta	Recidiva	Data da recidiva

**Seguimento**

**Recidiva**

Local		Data da última consulta ou recidiva
Regional		Data da última consulta ou recidiva
Sistêmica	Sítio	Data da última consulta ou recidiva

**Última informação acerca do paciente**

Óbito	Data da última consulta ou óbito
-------	----------------------------------

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### *Melanoma Invasivo: Mortalidade no Brasil e Sobrevida Hospitalar em Centro de Referência Oncológica no Rio de Janeiro*

Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo clínico ***Melanoma Invasivo: Mortalidade no Brasil e Sobrevida Hospitalar em Centro de Referência Oncológica no Rio de Janeiro*** que envolve revisão dos prontuários dos pacientes portadores de melanoma tratados neste hospital.

Como a maioria das informações relacionadas ao diagnóstico, tratamento e os resultados do tratamento do melanoma vem de estudos em hospitais de outros lugares do mundo, tais como Europa e Estados Unidos, é necessária a avaliação do comportamento desta doença em nossa população, que apresenta características distintas daquelas populações onde foram realizados a maioria dos estudos.

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

#### **OBJETIVO DO ESTUDO**

Este estudo tem como objetivos identificar de que forma os pacientes se apresentam no Hospital do Câncer I (local do diagnóstico inicial, o tamanho da lesão, se comprometia outros locais do corpo), o tratamento realizado (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia), e o acompanhamento dos pacientes (se apresentaram recidiva da doença, se permanecem vivos). A partir destas informações será possível traçar um perfil dos pacientes do INCA tratados no período de 1997 a 2006, avaliar os resultados do tratamento, identificar o benefício das diversas formas de tratamento realizadas.

#### **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

Se você concordar em participar deste estudo seu prontuário será analisado pelo investigador principal (Dr. Gelcio Mendes da Seção de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer I), as informações serão anotadas em uma ficha específica, e passados posteriormente pelo mesmo para uma tabela (banco de dados). Sua ficha receberá uma numeração e a partir de então sua identidade será mantida em sigilo.

## **RISCOS**

A coleta das informações para este estudo não afetará seu tratamento e acompanhamento pelos médicos deste Hospital. Não haverá qualquer contato seu com o investigador relacionada ao estudo.

## **BENEFÍCIOS**

Espera-se que o conhecimento gerado a partir deste estudo possa trazer informações para os médicos que acompanham pacientes portadores de melanoma, permitindo uma avaliação dos resultados do tratamento. Permitirá também conhecer melhor o perfil dos pacientes que procuram a Instituição para o tratamento desta doença.

## **MÉTODO ALTERNATIVO**

Não existem outros tratamentos alternativos aos já realizados. Caso não deseje participar do estudo, retornar esta cópia sem assinar.

## **ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS**

Seu acompanhamento no Hospital permanece o mesmo, sem qualquer interferência do estudo.

## **CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS**

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA e equipe de pesquisadores envolvidos.

Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

## **TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS**

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

## **CUSTOS**

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.

## **BASES DA PARTICIPAÇÃO**

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

O médico responsável por sua internação pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem a sua autorização.

## **GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS**

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para o Dr. Gelcio Mendes no telefone **21-2506-6028**. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo clínico, também pode contar com um terceiro contato imparcial, o Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, Rua André Cavalcanti 37, telefone 21 – 3233-1410 ou 3233-1353, e com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ, Rua Leopoldo Bulhões 1480 – térreo, telefone 21-2598-2863.

## DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

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

Entendo que meu prontuário será analisado pelo investigador principal do estudo e não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
(Assinatura do Paciente)                      dia    mês    ano

\_\_\_\_\_  
(Nome do Paciente – letra de forma )

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
(Assinatura de Testemunha, se necessário)                      dia    mês    ano

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

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento)                      dia    mês    ano