

**FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ**

**LETICIA MIDORI MICHALAWISKI YAMAOKA  
LUANA NAOMI MIYAWAKI**

**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, PATOLÓGICO E TERAPÊUTICO  
DE PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIA DE PELE MELANOMA**

**CURITIBA - PR**

**2023**

LETICIA MIDORI MICHALAWISKI YAMAOKA  
LUANA NAOMI MIYAWAKI

**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, PATOLÓGICO E TERAPÊUTICO  
DE PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIA DE PELE MELANOMA**

Trabalho Científico de Curso apresentado à  
Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná  
como requisito parcial para graduação em  
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Eurico Cleto Ribeiro de  
Campos.

Coorientadora: Prof. Me. Samya Hamad  
Mehanna

**CURITIBA - PR  
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

Y19 Yamaoka, Leticia Midori Michalawiski .

Análise do perfil epidemiológico, clínico, patológico e terapêutico de pacientes portadores de neoplasia de pele melanoma/ Leticia Midori Michalawiski Yamaoka, Luana Naomi Miyawaki. — Curitiba, 2023.

Orientador : Prof. Dr. Eurico Cleto Ribeiro de Campos.

Coorientadora : Profa. Me. Samya Hamad Mehanna.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2023.

1. Melanoma maligno. 2. Neoplasias cutâneas. 3. Epidemiologia clínica.

4. Oncologia cirúrgicaI. Miyawaki, Luana Naomi. II. Título.

CDD 616.99477

LETICIA MIDORI MICHALAWISKI YAMAOKA  
LUANA NAOMI MIYAWAKI

**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, PATOLÓGICO E TERAPÊUTICO  
DE PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIA DE PELE MELANOMA**

Trabalho Científico de Curso apresentado à  
Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná  
como requisito parcial para graduação em  
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Eurico Cleto Ribeiro de  
Campos.

Coorientadora: Prof. Me. Samya Hamad  
Mehanna

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr : \_\_\_\_\_

Faculdade Evangélica Mackenzie

---

Prof. Dr : \_\_\_\_\_

Faculdade Evangélica Mackenzie

Ao meu pai Dr. Edgard Miyawaki  
(1960-1999), que faleceu por  
melanoma com a esperança de uma  
cura quando até a medicina ainda  
duvidava dela.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus que iluminou nossos passos e nos concedeu o privilégio de traçar o caminho da medicina.

Às nossas famílias por sua paciência, acolhimento e apoio incondicional às nossas escolhas.

Ao Prof Eurico Cleto Ribeiro de Campos por sua dedicação e incentivo que tornaram esse trabalho possível, para sempre nossa gratidão e admiração, um exemplo como professor, médico e pesquisador.

A Prof Samya Hamad Mehanna pela orientação e partilha de experiências e conhecimentos, que enriqueceram e estruturaram essa pesquisa.

Ao doutor Danilo Amaro Stremel Andrade por seus ensinamentos e orientação.

A dra Carolina Labigalini Sampaio e ao dr Anber Tanaka, que junto ao departamento de dermatologia acreditaram em nosso trabalho.

Às patologistas dra Tereza Cavalcanti e dra Graziela Junges, sempre dispostas a ajudar além de terem laudado todos os laudos presentes nesse estudo.

À Ester gerente de ambulatórios, que se dispôs a nos auxiliar com a coleta de dados.

*“São esses raios de inteligência que o senhor pôs em meu cérebro, essas línguas que plantou na minha memória e que ali crescem com todas as suas ramificações filológicas.*

*Essas ciências diversas que tornou tão fáceis para mim pela profundidade do conhecimento que tem delas e pela nitidez dos princípios a que as reduziu; eis o meu tesouro, amigo, eis em que o senhor me fez rico e feliz. Creia em mim e console-se, isso é mais valioso para mim que toneladas de ouro e caixas de diamantes, as quais, ainda por cima, são problemáticas, como essas nuvens que vemos flutuar pela manhã sobre o mar, que tomamos por terras firmes mas se evaporam, volatilizam e somem à medida que nos aproximamos”*

*(O Conde de Monte Cristo, Alexandre Dumas)*

## RESUMO

O melanoma cutâneo é a neoplasia maligna dos melanócitos , que representa cerca de 4% das neoplasias malignas do órgão no Brasil e é o tipo mais grave. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico, clínico, patológico e terapêutico dos pacientes a fim de identificar fatores de risco clínicos e patológicos. **Metodologia:** Estudo retrospectivo, observacional e transversal , que utilizou informações clínicas, epidemiológicas, histopatológicas e terapêuticas de prontuários eletrônicos de 46 pacientes acometidos por melanoma cutâneo , que receberam tratamento cirúrgico e foram atendidos pelos serviços de dermatologia e cirurgia oncológica do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. A busca pelos dados ocorreu no período de aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido, de novembro de 2022 a fevereiro de 2023 **Resultados:** 76,1% da amostra realizou tratamento cirúrgico por exérese simples . Foi encontrada igual proporção dos sexos , cerca de 98% dos acometidos eram brancos e 89% afirmaram exposição solar intensa e queimaduras de repetição. A complicação mais encontrada do tratamento cirúrgico foi a ampliação de margens (34,8%), porém metade dos pacientes da amostra não apresentou nenhuma complicação. Os subtipos histológicos mais frequentes, ambos representando 43,2%, foram MM in situ e MM com disseminação superficial. Metástases não linfonodais acometeram 9 pacientes e linfonodais atingiram 11 pacientes. O tempo de seguimento médio foi de 22 meses e a maioria dos pacientes estava em seguimento clínico, portanto sem evidência de doença (56,5%), 37% tinham câncer em atividade e 3 foram a óbito devido a doença. Quanto a funcionalidade, medida pela escala de performance de Karnofsky , 30 pacientes mantiveram 100% de funcionalidade. **Conclusão:** O perfil epidemiológico do paciente acometido pelo melanoma cutâneo é predominantemente de indivíduos brancos, com histórico de exposição solar intensa e faixa etária mais avançada e houve igual proporção entre os sexos. O melanoma in situ e de disseminação superficial foram os subtipos mais prevalentes, os quais são tratados por excisão simples, sendo raras as complicações cirúrgicas. A atenção primária em saúde tem o importante papel de reconhecer e encaminhar pacientes com lesões suspeitas contribuindo para um diagnóstico mais precoce a fim de reduzir a morbidade dos pacientes.

Palavras-chave: Melanoma. Melanoma maligno. Epidemiologia. Patologia..Epidemiologia clínica. Oncologia cirúrgica. Neoplasias cutâneas.



## ABSTRACT

Cutaneous melanoma is the malignant transformation of melanocytes which represents about 4% of the malignancies of the skin in Brazil and turns out to be the worst of them. **Objectives:** Determine the epidemiological, clinical and pathological profile of the patients to identify clinical and pathological risks. **Methods:** Observational retrospective cross-sectional study that used clinical, epidemiological, histopathological and therapeutic data of 46 patients using their electronic medical records . These patients were all surgically treated and were followed up in dermatology and oncological surgery services of Hospital Universitários Evangélico Mackenzie. The data search took place during the application of an informed consent form , from November 2022 to February 2023 . **Results::** 76,1% of the patients were surgically treated by simple excision. Equal sex ratio was found, around 98% were white people and 89% had intense sun exposure and repeated sunburn. The most common surgical complication found was margin enlargement (34,8%) but half of the sample had none. The most frequent histological subtype found was melanoma in situ and superficial spreading melanoma , both representing 43,2%. Non-lymph node metastasis affected 9 patients and lymph node metastasis 11 patients. The average follow-up period was 22 months and most of them were on clinical follow up , which means no evidence of disease (56,5%), about 37% had active disease e 3 patients died from melanoma. The performance scale used was Karnofsky and about 30 patients remained 100% functional. **Conclusion:** The epidemiological profile of patients affected by cutaneous melanoma is mostly white individuals with a history of intense sun exposure, older age group and an equal sex ratio was found. Melanoma in situ and superficial spreading melanoma were the most prevalent subtype treated by simple excision and surgical complications were rare. To recognize and refer patients with suspected skin lesions is an important role of primary health care in order to have an early diagnosis and reduce patient morbidity.

**Key- words:** Melanoma. Malignant melanoma. Epidemiology. Pathology. Clinical epidemiology. Surgical oncology. Skin neoplasm.

## **LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS**

Gráfico 1: Complicações

Tabela 1 :Classificação TNM de acordo com o 8ª edição do AJCC

Tabela 2 : Ampliação de margem conforme o índice de Breslow

Tabela 3: Distribuição do tipo de cirurgia

Tabela 4: Distribuição do sexo

Tabela 5: Distribuição da raça

Tabela 6: Distribuição dos sintomas

Tabela 7: Distribuição do histórico familiar de melanoma cutâneo

Tabela 8: Distribuição da exposição solar

Tabela 9 : Distribuição da recorrência

Tabela 10: Distribuição do subtipo

Tabela 11: Distribuição de metástase à distância

Tabela 12: Distribuição de recidiva

Tabela 13: Distribuição de localização

Tabela 14: Distribuição de acometimento linfonodal

Tabela 15: Distribuição de margens

Tabela 16: Distribuição de situação clínica

Tabela 17: Situação clínica x KPS

## **LISTA DE SIGLAS**

AJCC - American Joint Committee of Cancer

CDK4 - Cyclin-Dependent Kinase 4

CDKN2A - Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A

DS - Disseminação Superficial

EUA - Estados Unidos da América

HUEM - Hospital Universitário Evangélico Mackenzie

INCA - Instituto Nacional de Câncer

LDH - Desidrogenase Láctica

MIA - Melanoma Inhibitory Activity

MM - Melanoma

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

S100B - S100 Calcium-Binding Protein B

US - Ultrassom

UVA - Ultravioleta A

UVB - Ultravioleta B

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.2 OBJETIVO .....	13
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	22
<b>4. RESULTADOS</b> .....	27
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	35
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	38
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	39
<b>ANEXO 1</b> .....	41

## 1. INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo corresponde a neoplasia maligna dos melanócitos, sendo o terceiro tipo mais comum de câncer de pele. Nota-se que há uma prevalência ligeiramente mais elevada em homens em relação às mulheres (1,3: 1), valendo ressaltar que 98% dos casos acometem indivíduos de pele branca. É importante salientar que o melanoma possui grande impacto clínico, uma vez que apresenta elevado risco de metástase precoce com prognóstico reservado neste contexto. (1)

Observa-se um aumento da incidência do melanoma cutâneo nas últimas décadas, sendo o câncer de pele com maior letalidade. Apesar da maioria dos pacientes apresentarem doença localizada no momento do diagnóstico, muitos ainda desenvolvem metástases. O estudo é relevante ao intencionar traçar um perfil do paciente acometido por essa neoplasia, bem como estabelecer relações com fatores de risco, clínicos e prognósticos.

### 1.2 OBJETIVO

O estudo objetiva traçar um perfil epidemiológico, clínico, patológico e terapêutico dos pacientes portadores de melanoma cutâneo, correlacionando as informações a fim de identificar fatores de risco e prognósticos nessa população.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### I. Conceito e Epidemiologia

O melanoma é um tumor maligno originário dos melanócitos, células produtoras da melanina e são encontradas em diversas topografias do corpo como os olhos, orelhas, leptomeninges, trato gastrointestinal, mas principalmente na pele. O melanoma cutâneo representa cerca de 90% dos diagnósticos da doença, enquanto o melanoma de mucosas e úvea são mais raros (<1-5%) e tem variação de acordo com o país.

Na última década, notou-se que o manejo do melanoma passou por notáveis transformações, sendo que a taxa de mortalidade nas populações brancas caiu cerca de 18% em um intervalo de 3 anos desde que foram introduzidas terapias sistêmicas efetivas, as quais tiveram sucesso no tratamento de metástases cerebrais assintomáticas. O uso da imunoterapia com inibidores de checkpoint vem sendo utilizadas como terapia adjuvante com êxito, e atualmente, vêm definindo um cenário de neoadjuvância.

A incidência de melanoma cutâneo vem aumentando a nível global desde a década de 1950, associada à maior exposição à radiação ultravioleta e câmaras de bronzeamento artificial. Nos Estados Unidos (EUA) a incidência é de aproximadamente 30 casos/100.000 pessoas e a nível de continente europeu cerca de 25 novos casos / 100.000 pessoas. (2)

Um estudo feito nos EUA a respeito da incidência do melanoma de 2004-2015 na população branca não-hispânica mostrou aumento dos casos em homens acima de 54 anos e mulheres acima de 44 anos e redução dos casos na população mais jovem (homens abaixo de 45 anos e mulheres abaixo de 35 anos), mostrando que a atenção primária à saúde foi benéfica ao longo das décadas. (3)

No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de pele melanoma representa 4% das neoplasias malignas do órgão e foi responsável por 1978 mortes (1.159 homens e 819 mulheres) no ano de 2019. O INCA estimou em 8.450 novos casos no Brasil (4.200 homens e 4.250 mulheres) para cada ano do triênio de 2019/2022.

### II. Subtipos

A divisão do melanoma em quatro subtipos segue a classificação da Organização Mundial da Saúde, que por sua vez é baseada na pesquisa desenvolvida por Clark há mais de 30 anos, sendo considerados 4 subtipos histológicos:

1. Extensivo superficial - compreende 70% dos casos de melanomas cutâneos, sendo incidente principalmente em áreas de exposição solar, como a região posterior das pernas nas mulheres e as costas nos homens, sendo a idade de

- aparecimento entre 40 e 50 anos. Têm aspecto elevado nas bordas com a presença de diferentes pigmentos, variando entre o castanho ao azulado
2. Melanoma nodular - subtipo mais raro, com 5% dos casos, sendo mais comum em homens e predomínio de ulceração nas lesões, diagnosticada em indivíduos com idade média entre 40 e 50 anos.
  3. Lentigo acral maligno - mais comum em asiáticos e hispânicos em regiões de pele glabra - palmas das mãos, planta dos pés, leito ungueal e mucosas - com idade média de 60 anos ao diagnóstico, tendo lesões principalmente acastanhadas escuras
  4. Lentigo maligno - associado à exposição solar prolongada, acomete uma faixa etária mais elevada (70 anos) e compreende 4-15% dos melanomas cutâneos, afetando a região malar e temporais principalmente.

Um quinto subtipo, o melanoma desmoplásico é mais relacionado a maior tendência de recorrência local, sendo mais comum nas áreas de cabeça e pescoço em indivíduos maiores de 60 anos, sendo frequente a ausência de pigmentação. (4)

Na avaliação clínica é importante a avaliação dos fatores de risco, sintomas e o status de performance do paciente. O exame das lesões suspeitas deve seguir os critérios ABCDE, e a dermatoscopia pode ser associada para um exame mais detalhado das lesões:

A - assimetria

B - bordas irregulares

C - coloração

D - diâmetro > 6mm

E - evolução da lesão, considerando seu formato, mudanças de coloração, de superfície (crostas, elevações, sangramentos) e sintomas

As escalas de Clark e Breslow são utilizadas para avaliação após biópsia, enquanto a escala de Clark visa avaliar a topografia da invasão dos tecidos, a de Breslow quantifica a espessura da lesão em milímetros .

Uma classificação ideal, considerando os avanços nas descobertas das vias de carcinogênese e mutações, envolveria estágios individuais da doença considerando as diferenças na célula de origem, fisiopatologia, aspectos clínicos e histológicos e alterações genéticas. Criando dessa maneira um painel a partir do qual a abordagem

mais eficaz poderia ser aplicada por meio de algoritmos de diagnóstico e estadiamento, além de estratégias para prevenção primária. (5)

### **III. Fisiopatologia e genética**

A fisiopatologia do melanoma compreende a combinação entre fatores genéticos e ambientais, destacando-se entre estes a exposição à radiação UVB, que contribui para a gênese por meio de 4 mecanismos principais: dano direto ao DNA provocando mutações somáticas, aumento da produção de fatores de crescimento, formação de espécies reativas de oxigênio e prejuízo da função imune cutânea.(6)

Os melanomas cutâneos apresentam uma das maiores taxas de mutações somáticas, sendo que cerca de 76% dos melanomas primários e 84% dos melanomas metastáticos exibem mutações associadas à exposição solar, porcentagem que varia de acordo com o subtipo histológico e o histórico de exposição solar crônica

As principais mutações condutoras presentes no melanoma correspondem a genes que interferem em vias que promovem a proliferação celular e inibem a apoptose e o reparo do DNA, sendo as mais prevalentes as dos genes BRAF, KRAS, NF1 e WT triplo, sendo importantes alvos terapêuticos. (7)

As vias de proliferação acometidas são as de proteína-quinase ativadas por mitógeno, como a MAPK -que abrange a mutação BRAF (40-50% dos melanomas cutâneos) e RAS (20%)- e do fosfatidilinositol 3'-cinase/AKT, que modulam a transcrição de fatores que regulam a proliferação e a sobrevivência celular. Os genes AKT e PTEN, por sua vez, provocam o aumento da sobrevivência celular por meio do antagonismo na via intrínseca da apoptose.

O melanoma é conhecido por ser um câncer imunomediado, um dos mecanismos mais conhecidos é o enfraquecimento do sistema imune inato e adaptativo pela liberação de IL 10 pelas células de Langerhans. (7)

### **IV. Fatores de Risco**

A respeito dos fatores de risco relacionados ao indivíduo, destaca-se: o número de nevos melanocíticos (e displasia associada), história familiar e suscetibilidade genética. Cerca de 25% dos casos de melanoma ocorreram em conjunto a um nevo pré-existente. O risco de melanoma varia dependendo do número de nevos, como também de acordo com o tamanho e tipo.

Já em relação à história familiar, estudos mostram que famílias com melanoma hereditário tem um padrão de herança autossômica dominante em vários familiares



além da primeira geração afetada. A mutação mais comum foi no gene CDKN2A (cyclin-dependent kinase inibitor 2A) e mais rara demonstrou-se ser do CDK4 (cyclin-dependent kinase 4). Algumas características fenotípicas como cabelo ruivo, grande número de sardas, olhos claros, sensibilidade ao sol e pele clara aumentam o risco de desenvolvimento de melanoma em aproximadamente 50%. (7) Estudos apontam também uma relação do melanoma com desordens imunológicas após transplantes de órgãos sólidos, bem como em outras situações de imunodeficiência. (8)

## V. Diagnóstico

À inspeção, melanomas se apresentam, tipicamente, como lesões com coloração escura, com tons de marrom e preto, porém o melanoma amelanótico possui o mesmo tom de pele do paciente ou rosa. Ainda que o exame dermatoscópico tenha mudado o cenário de diagnóstico do melanoma, sua acurácia depende do treinamento do examinador. A fim de obter um diagnóstico precoce, existem métodos, os quais utilizam fotografias corporais, bem como dermatoscopia digital, que permitem um acompanhamento de pacientes com múltiplos nevos displásicos. (2)

O diagnóstico definitivo é , na maioria dos casos, pela análise histopatológica da lesão suspeita. Uma biópsia excisional com margem pequena, bem como análise de características clínicas convenientes como: sexo, idade, sítio do tumor, mudanças em lesões pré-existentes e biópsias prévias podem melhorar a acurácia diagnóstica e contextualizar o profissional da patologia. (9)

O padrão ouro para o diagnóstico de melanoma é análise histopatológica dentro de uma contexto clínico e , por vezes, ferramentas da imunohistoquímica e testes moleculares.

## VI. Estadiamento e prognóstico

Tabela 1 :Classificação TNM de acordo com o 8ª edição do AJCC

T	T1a: <0,8mm de espessura , sem ulceração T1b : 0,8-1mm de espessura (<0,8mm com	T2a:<1-2mm de espessura, sem ulceração T2b: >1-2mm de espessura, com ulceração	T3a:>2-4mm de espessura, sem ulceração T3b: >2-4mm de espessura com ulceração
---	---	---	--

	ulceração		
N	N0: sem linfonodos regionais afetados	N1a-c: um linfonodo acometido, micrometástases ou macrometástases, ou em trânsito ou microssatelite	N2a-c: 2 ou 3 linfonodos acometidos, ou pelo menos 1 linfonodo afetado e em trânsito ou microssatelite
M	M0: Sem evidências de metástase a distância	M1a: metástases distantes para pele M1b: metástases distantes para pulmão M1c: metástases a distância fora do sistema nervoso central (SNC) M1d: metástase para SNC	

Fonte: Os autores 2023

O American Joint Committee of Cancer (AJCC) criou um sistema de estadiamento , muito usado atualmente, o qual baseia-se em: avaliação do tumor primário, linfonodos regionais e sítios de metástases a fim de classificar o melanoma, bem como informar acerca do prognóstico do paciente (Tabela 1). Para isso, a oitava edição desse sistema de estadiamento “tumor/node/metastasis” (TNM) utiliza ferramentas prognósticas bem descritas como : índice de Breslow, taxa mitótica, presença de ulceração, extensão da metástase, assim como níveis de desidrogenase láctica (LDH). (10)

Visto que o sistema do AJCC é baseado em estudos populacionais e foi feito a fim de contribuir para a realização de ensaios clínicos, sua acurácia é limitada quanto à estimativa de risco individual. Sendo assim, são necessários métodos que melhor identifiquem riscos individuais, para que a doença seja abordada de maneira particularizada. Seguindo essa proposta, vêm surgindo marcadores biológicos para diagnóstico, prognóstico e predição do resultado terapêutico , os quais são organizados nas categorias : marcadores epigenéticos ( biomarcadores de metilação do DNA, microRNA, modificadores de histona ), marcadores circulantes (ácidos nucleicos, células

tumorais, exosomas e marcadores sorológicos), e outros como biomarcadores de proliferação celular, mitocondriais, inflamatórios e imunes. Cabe destacar a categoria dos marcadores sorológicos prognósticos, já que são os primeiros e mais conhecidos dos não histológicos, tendo como exemplos: “S100 calcium -binding protein B “(S100B), “melanoma inhibitory activity “ (MIA) e a desidrogenase láctica (LDH). A LDH , apesar dos atuais dados acerca de novos marcadores prognósticos, ainda é o mais amplamente utilizado e reconhecido para melanoma metastático. (10)

## VII. Tratamento

A excisão cirúrgica continua sendo o padrão e a primeira escolha de tratamento para o melanoma cutâneo primário, posto que a biópsia excisional com uma margem clínica de 1 a 3mm é ideal para garantir a contemplação da lesão e para avaliação das margens pelos patologistas. Desta forma, recomenda-se que a biópsia incisional não deve ser feita quando há a possibilidade técnica da biópsia excisional. (11)

A ampliação de margens é guiada conforme a profundidade do tumor, quantificada pelo índice de Breslow, e é realizada de maneira tridimensional com a remoção do tecido subcutâneo até a fáscia muscular conforme a tabela abaixo.

Tabela 2 : Ampliação de margem conforme o índice de Breslow

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

Fonte: Os autores 2023

A pesquisa de linfonodo sentinela deve ser realizada no mesmo procedimento da ampliação de margem em todos os pacientes no estágio pT2 e pT3, independente da topografia do tumor, desde que não haja doença linfonodal clinicamente detectável. A pesquisa é feita por meio da linfocintilografia pré operatória associada ao uso concomitante de azul patente pericirúrgica no momento da cirurgia.

A dissecação complementar após linfonodo sentinela positivo consiste em uma prática controversa já que os estudos apontam que não há ganho de sobrevida, no entanto, dever ser considerada em pacientes que não tenham acesso ao seguimento adequado. Recomenda-se o seguimento por meio de US (ultrassom) especializado a cada 3 a 4 meses nos primeiros dois anos e a cada 6 meses até o quinto ano. (11)

A terapia adjuvante para melanoma é recomendada a partir do estágio IIB e IIC em que utiliza-se anti-PD1 pelo período de 1 ano, podendo ser pembrolizumab ou nivolumab, com ganho de sobrevida livre de doença. Já para o estágio III, pacientes sem a mutação BRAF seguem o mesmo esquema de anti PD1 por um ano, enquanto os acometidos pela mutação podem apresentar maiores benefícios com inibidores da BRAF/MEK. Para o estágio IV sem evidência de doença recomenda-se anti PD1 pelo período de um ano.

Para a doença metastática a primeira abordagem é a pesquisa de mutação BRAF para orientar a terapêutica e discussão multidisciplinar para a indicação de possibilidade de ressecção completa da metástase. No caso de ausência de mutação a primeira linha de tratamento consiste em pembrolizumab ou nivolumab ou ipilimumab associado a nivolumab. (12) Já para pacientes com a mutação, combinações de inibidores de BRAF e MEK apresentam benefícios em relação a inibidores do BRAF isolados, sendo preferíveis os seguintes esquemas na primeira linha:

1. Nivolumabe
2. Pembrolizumabe
3. Ipilimumabe e nivolumabe
4. Dabrafenibe e trametinibe
5. Vemurafenibe e cobimetinibe
6. Encorafenibe e binimetinibe

### **VIII. Seguimento**

O seguimento varia de acordo com o estágio da doença, posto que o objetivo é a identificação de recorrências e novas neoplasias primárias. Os pacientes classificados como estágio II devem ser acompanhados 3x por ano nos primeiros 3 anos, passando a partir disso para consultas anuais, além do exame clínico são necessárias a dosagem de LDH e radiografias torácicas para o controle. Já no estágio III, associa-se o mesmo esquema de seguimento com hemograma completo, testes de função hepática e tomografias de tórax e abdômen, enquanto no estágio IV exige a adição de RNM (ressonância nuclear magnética) cerebral e PET CT.(13)

### **IX. Prevenção primária**

Dado o papel da radiação solar na fisiopatogenia do melanoma, a prevenção primária consiste no uso contínuo de protetores solares de amplo espectro que protegem contra radiação UVA e UVB, com fator de proteção solar igual ou superior a 30 sendo aplicado a cada duas horas nas regiões expostas ao sol, assim como o uso de barreiras físicas como chapéus, roupas e óculos escuros. Além disso recomenda-se que a

exposição solar entre as 10h e às 15h seja evitada, bem como é contraindicado o bronzeamento artificial e a fototerapia. (14)

### 3. METODOLOGIA

#### 1 MÉTODO

##### 1.1 CASUÍSTICA

Foram analisados 46 pacientes portadores de neoplasias de pele tipo melanoma, comprovados histologicamente nos estádios T1 a T4, Nx e não portadores de metástase à distância ao diagnóstico, tratados exclusivamente no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba. Todos os pacientes receberam tratamento cirúrgico da neoplasia de pele e que consistiu em ressecção simples associada ou não a reconstrução.

##### 1.2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e transversal, baseado em busca de prontuários eletrônicos no período de coleta de termo de consentimento livre e esclarecido, com início após aprovação em Comitê de Ética (ANEXO 1), de novembro de 2022 a fevereiro de 2023, dos pacientes em seguimento atendidos no Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) e na Unidade de Dermatologia e Cosmiatria do HUEM. Para tanto, foram catalogadas em um banco de dados via Microsoft Excel, incluindo: perfil epidemiológico, características clínicas, patológicas e terapêuticas dos pacientes.

Os registros dos pacientes foram obtidos em arquivos nos departamentos de cirurgia oncológica, dermatologia e anatomia patológica. Os dados epidemiológicos, clínicos, relacionados ao tratamento, exames anatomopatológicos e informações a respeito do seguimento das pacientes.

Os seguintes parâmetros foram coletados dos prontuários eletrônicos: quanto a epidemiologia, foram coletados os dados de tempo de seguimento, idade, sexo, raça, sintomatologia e histórico de câncer de pele. Já os dados clínicos correspondem a status de performance, sendo que os pacientes foram classificados de acordo com a classificação de KARNOFSKI (1940), presença de complicações e recidiva tumoral. Quanto às informações anatomopatológicas foram coletadas as informações de macro e microscopia, invasão angio-linfática microscópica e margens cirúrgicas. Além disso, o estadiamento, situação clínica ao final do estudo e sobrevida livre de doença e global foram obtidas a partir dos registros de prontuário eletrônico.

Abaixo, detalhamos os tipos de informações que serão coletadas ao longo da pesquisa.

### 3.1 TIPO DE CIRURGIA REALIZADA

Foram realizadas cirurgias de exérese simples ou com reconstrução. A Exérese simples é feita em casos de melanoma cutâneo primário, dependendo da extensão do Breslow, variando de meio centímetro a dois centímetros.

Já a reconstrução, teve indicação nos casos de pacientes portadoras de lesões de pele mais extensas ou localizadas em áreas de risco em face, justificando o emprego de retalhos cutâneos, fâscias cutâneas, miocutâneas ou de enxertos de pele de espessura total.

### 3.2 VARIÁVEIS DO ESTUDO

O tempo de seguimento foi calculado em meses e correspondeu ao intervalo de tempo decorrido entre a data da cirurgia e a data do último seguimento clínico do paciente.

A idade foi considerada em anos completos e analisada em três faixas etárias: 23-44, 45-59 e 60 a 82 anos. Já em relação à raça, os pacientes foram classificados como brancos e não brancos. Ainda, catalogados como do sexo masculino ou feminino.

Sobre a sintomatologia, qualquer sintoma ou sinal que tenha motivado o diagnóstico será classificado como queixa. Foram selecionadas as queixas mais frequentes citadas na literatura como: dor, sangramento, prurido ou outros.

Em relação à história familiar de Câncer de Pele, pacientes com antecedentes familiares positivos foram aqueles com a ocorrência do câncer de pele em 2 parentes consanguíneos ou em 1 parente com menos de 40 anos. Aqueles que tiverem negado serão classificados como negativos para história familiar e aqueles em que não informaram adequadamente terão este dado "ignorado".

#### 3.2.1 Dados clínicos

Os pacientes foram classificados de acordo a classificação de KARNOFSKI (1940)

As complicações decorrentes do tratamento foram catalogadas como: infecção de pele, necrose de retalho, necessidade de ampliação de margem, sangramento e dor pós-operatória.

Classificado como recorrência, o diagnóstico de lesões na pele em topografia de leito cirúrgico prévio. Nos casos de dúvida diagnóstica ou de lesão suspeita em topografias menos comuns, foi realizada biópsia para a confirmação da recorrência. Foram divididas quanto à topografia como:

- Recidiva local: recorrência da doença no leito operatório, nos casos de exérese simples ou com reconstrução.

- Metástase à distância: recorrência da doença nos pulmões, fígado, ossos, sistema nervoso central, linfonodos afastados da cadeia de drenagem da lesão e outros sítios menos frequentes.

### 3.2.2 Dados Anatomopatológicos

Foram levantadas informações da macroscopia, como por exemplo o tamanho tumoral em centímetros, considerando-se o maior eixo tumoral durante a realização do exame anatomopatológico, de acordo com o estadiamento TNM.

Ainda, foram analisados os resultados histopatológicos dos exames dos casos selecionados na amostra.

Para a classificação dos subtipos histológicos foi empregada a classificação do consenso de 2005 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). (6) Esta é a classificação utilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Os melanomas foram classificados quanto ao tipo histológico como: Melanoma cutâneo primário, disseminação superficial, nodular, acral, desmoplásico e acral lentiginoso.

Foram também levantadas dos laudos anatomopatológicos a presença ou ausência de invasão angiolinfática microscópica. Assim, os tumores serão classificados como tendo invasão vascular hemática presente ou ausente.

Ademais, quando possível, avaliar se há dado de presença ou ausência de acometimento linfonodal regional e número de linfonodos. Sendo assim, considerado positivo (pN+) quando o exame anatomopatológico demonstrou o envolvimento neoplásico. Considerado como negativo (pN-) quando pelo menos um linfonodo estivesse livre de comprometimento neoplásico ao exame anatomopatológico. Os casos em que não foram identificados linfonodos serão classificados como “não avaliáveis” (pNx).

Por fim, foram levantados os dados de margens cirúrgicas de ressecção, sendo estas consideradas livres de comprometimento neoplásico ou margens comprometidas pela neoplasia, bem como a distância mensurada.

### 3.2.4 Situação clínica ao final do estudo

Foi verificada a situação clínica do paciente verificada na data do último seguimento/atendimento. Os pacientes serão classificados quanto à situação clínica como:

- 1) Vivos assintomáticos: pacientes tratados do câncer de pele e sem evidência clínica, laboratorial e radiológica de atividade da doença.



- 2) Vivos com câncer em atividade: pacientes que após a cirurgia da pele mantiveram evidência clínica, laboratorial ou radiológica da doença, ou que apresentaram recidiva durante o seguimento.
- 3) Mortos por câncer: pacientes que morreram decorrente do câncer de pele ou de causa diretamente relacionada ao seu tratamento.

### 3.2.5 Sobrevida livre de doença

A sobrevida livre de doença (SLD) foi determinada pelo período de tempo, em meses, decorrido entre a data da cirurgia da pele e a data do diagnóstico da recidiva ou do último seguimento. Para cálculo da SLD foram excluídos os pacientes portadores de metástases ao diagnóstico, assim como, aqueles com margens positivas após a cirurgia.

### Protocolo de Acompanhamento

De acordo com a rotina do departamento de cirurgia oncológica do HUEM, o acompanhamento no pós-operatório consiste de consultas quadrimestrais nos primeiro e segundo anos, semestrais no terceiro e quarto anos e anualmente após o quinto ano. Em todas as consultas realiza-se exame físico geral e específico, e nos casos de carcinoma epidermoide de alto risco e melanoma, também, radiografias de tórax simples nas incidências de frente e perfil, ultrassom de abdômen total e a dosagem sérica de desidrogenase láctica.

Melanomas com breslow acima de dois centímetros e ulceração, também são realizadas ultrassonografias de abdômen totais alternadas com tomografias abdominais e pélvicas. A cintilografia óssea é realizada nos casos de suspeita clínica ou laboratorial de metástase óssea, como também a tomografia computadorizada de crânio, desde que sintomas neurológicos.

## 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos dos prontuários foram digitados e arquivados em um banco de dados com auxílio do programa "Excel 7.0 for Windows". Na análise estatística foi empregado o software *Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows*. A mensuração das variáveis quantitativas foi expressa pelas médias e respectivos desvios-padrão e as variáveis qualitativas pelas respectivas frequências absolutas e relativas.

Nas análises de sobrevida global e intervalo livre de doença, foi empregada a técnica de Kaplan-Meier. A significância foi avaliada pelo teste de Logrank. Para a análise múltipla das sobrevidas foi empregado o modelo de riscos proporcionais de Cox.

### 3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Apesar de se tratar de estudo retrospectivo, em que os pacientes não serão beneficiados do estudo e não haverá gastos como transporte e alimentação, foi aplicado o termo de consentimento pós-informado, assim como são pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em que já assinam um termo de consentimento. Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba (ANEXO 1) O pesquisador comprometeu-se em manter sigilo sobre a identificação das pacientes.

## 4. RESULTADOS

Foram coletados dados em prontuários eletrônicos de 46 pacientes (n=46) que tiveram diagnóstico de melanoma cutâneo entre os anos de 2016-2023 nos serviços de cirurgia oncológica e dermatologia do HUEM.

### I. Tipo de cirurgia

O tipo de cirurgia foi dividido em exérese simples ou reconstrução. A exérese simples, utilizada como forma do tratamento do melanoma cutâneo primário, foi realizada em 35 pacientes (76,1%). Já a reconstrução, no caso de lesões mais extensas, as quais necessitam o emprego de retalhos cutâneos, fasciocutâneos, miocutâneos ou enxertos de pele e de espessura total, foi a abordagem de escolha para 11 pacientes (23,9%). (Tabela 3)

Tabela 3: Distribuição do tipo de cirurgia

DISTRIBUIÇÃO DO TIPO DE CIRURGIA (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	Exérese simples	35	76,1	76,1	76,1
	Reconstrução	11	23,9	23,9	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

### II. Sexo

Em relação ao sexo, classificado em feminino e masculino, o presente estudo encontrou igual proporção: 23 indivíduos do sexo feminino e 23 do sexo masculino. (Tabela 4)

Tabela 4: Distribuição do sexo

DISTRIBUIÇÃO DO SEXO (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	Feminino	23	50	50	50
	Masculino	23	50	50	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

### III. Raça

Os pacientes foram classificados quanto a cor de pele em : brancos e não brancos. Pacientes brancos representaram a grande maioria do presente estudo (97,8%), enquanto apenas um paciente foi classificado como não branco. (Tabela 5)

Tabela 5: Distribuição da raça

DISTRIBUIÇÃO DA RAÇA (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	Branco	45	97,8	97,8	97,8
	Não branco	1	2,2	2,2	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

### IV. Sintomas

Em relação a sintomatologia que levou os pacientes ao diagnóstico, destacam-se: prurido, dor e sangramento. Mais da metade dos pacientes não tiveram sintomas (74%) , enquanto 26% afirmou ter tido ao menos uma das queixas listadas. (Tabela 6)

Tabela 6: Distribuição dos sintomas

DISTRIBUIÇÃO DOS SINTOMAS (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	Com sintomas	12	26,1	26,1	26,1
	Sem sintomas	34	73,9	73,9	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

### V. Histórico familiar de melanoma

Do total de pacientes, 30 afirmaram não ter histórico familiar (2 parentes consanguíneos ou 1 parente com menos de 40 anos acometido) de melanoma cutâneo, enquanto 15 confirmaram a doença na família e 1 não soube informar. (Tabela 7)

Tabela 7: Distribuição do histórico familiar de melanoma cutâneo

DISTRIBUIÇÃO DO HISTÓRICO FAMILIAR DE MELANOMA CUTÂNEO (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid		1	2,2	2,2	2,2
	Não	30	65,2	65,2	67,4

	Sim	15	32,6	32,6	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

## VI. Exposição solar

O fator exposição solar foi muito prevalente na amostra, aproximadamente 90% dos pacientes afirmaram que tiveram exposição solar crônica e/ou queimaduras solares de repetição durante a vida, 4% negaram exposição ao sol e 3% com dados não presentes em prontuário, conforme tabela abaixo. (Tabela 8)

Tabela 8: Distribuição da exposição solar

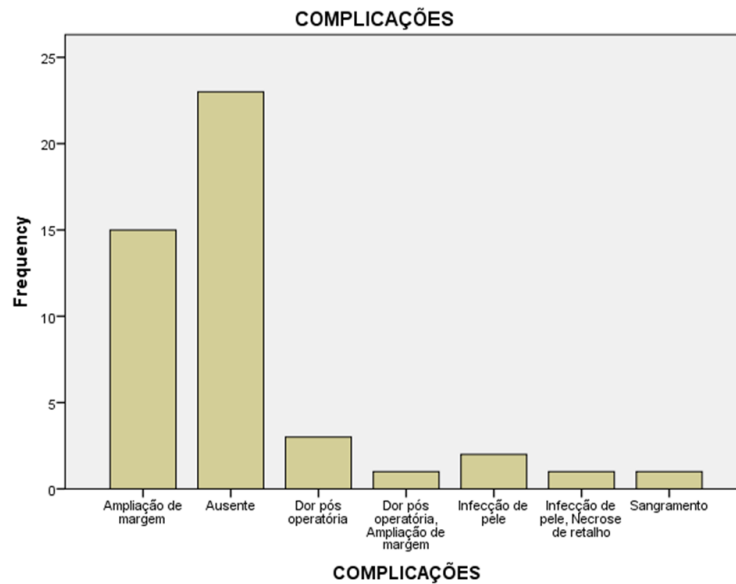
DISTRIBUIÇÃO DA EXPOSIÇÃO SOLAR (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid		3	6,5	6,5	6,5
	Não	2	4,3	4,3	10,9
	Sim	41	89,1	89,1	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

## VII. Complicações

Sobre as complicações ocasionadas pelo tratamento, metade dos pacientes não apresentaram prejuízos. A complicação mais frequente foi a ampliação de margem contando com 32,2%, seguido de dor pós operatória (6,5%), infecção de pele (4,3%), infecção de pele e necrose de retalho (2,2%), dor pós operatória e ampliação de margem (2,2%) e sangramento (2,2%), conforme destacado no Gráfico abaixo. (Gráfico 1 )

Gráfico 1: Complicações



Fonte: Os autores 2023

### VIII. Recorrência

A recorrência após tratamento foi vista em 12 pacientes (26%), enquanto estava ausente em 33 dos 46 pacientes (72%). Não foi possível obter esse dado em 1 paciente da amostra, conforme Tabela 9

Tabela 9 : Distribuição da recorrência

<b>DISTRIBUIÇÃO DA RECORRÊNCIA (N=46)</b>					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid		1	2,2	2,2	2,2
	Ausente	33	71,7	71,7	73,9
	Presente	12	26,1	26,1	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

### IX. Subtipo histológico

O subtipo histológico mais incidente em nosso estudo consistiu no melanoma *in situ* e em disseminação superficial, cada um representando 43,2% da amostra. Dos 46 indivíduos, a distribuição de melanomas nevóides, nodulares e lentiginosos foi de 2 para cada subtipo (4,3%). (Tabela 10)

Tabela 10: Distribuição do subtipo

DISTRIBUIÇÃO DO SUBTIPO (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	Disseminação superficial	20	43,5	43,5	43,5
	Lentiginoso	2	4,3	4,3	47,8
	MM in situ	20	43,5	43,5	91,3
	Nevoide	2	4,3	4,3	95,7
	Nodular	2	4,3	4,3	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

## X. Metástases à distância

Foram observadas metástases em 9 dos 46 casos observados, correspondendo a uma porcentagem de 19,6% da amostra.(Tabela 11)

Tabela 11: Distribuição de metástase

DISTRIBUIÇÃO DE METÁSTASE À DISTÂNCIA (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid		2	4,3	4,3	4,3
	Ausente	35	76,1	76,1	80,4
	Presente	9	19,6	19,6	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

## XI. Recidiva local

A recidiva no mesmo leito operatório foi encontrada em 8 dos 46 casos, representando 17,4% da amostra.(Tabela 12)

Tabela 12: Distribuição de recidiva

DISTRIBUIÇÃO DE RECIDIVA (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid		1	2,2	2,2	2,2
	Ausente	37	80,4	80,4	82,6
	Presente	8	17,4	17,4	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

## XII. Localização

A maioria das lesões era identificada em dorso (34,8%) e na face (21,7%), ao passo que áreas como o tronco (15,2%) e a os membros foram menos acometidos, tendo uma leve predominância dos membros inferiores (15,2%) em relação os superiores (13%). (Tabela 13).

Tabela 13: Distribuição de localização

DISTRIBUIÇÃO DE LOCALIZAÇÃO (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	DORSO	16	34,8	34,8	34,8
	FACE	10	21,7	21,7	56,5
	MMII	7	15,2	15,2	71,7
	MMSS	6	13	13	84,8
	TRONCO	7	15,2	15,2	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

### XIII. Acometimento linfonodal

Sobre metástase linfonodal, 11 dos 46 casos apresentaram acometimento, o que correspondeu a 23,9% da amostra. (Tabela 14)

Tabela 14: Distribuição de acometimento linfonodal

DISTRIBUIÇÃO DE ACOMETIMENTO LINFONODAL (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	Ausente	35	76,1	76,1	76,1
	Presente	11	23,9	23,9	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

### XV. Margens de ressecção cirúrgica

Quanto ao acometimento das margens cirúrgica de segurança, cerca de 34,5% das margens foram comprometidas após a primeira intervenção cirúrgica, sendo 65,2% negativas. (Tabela 15)

Tabela 15: Distribuição de margens

DISTRIBUIÇÃO DE MARGENS (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	Comprometida	16	34,8	34,8	34,8
	Livre	30	65,2	65,2	100
	Total	46	100	100	



Fonte: Os autores 2023

## XVI. Situação clínica ao final do estudo e status de performance

A maioria dos pacientes realizava apenas o seguimento clínico, sem evidência de doença, e 37% apresentou ou recidiva ou recorrência do melanoma, sendo uma parcela pequena para casos metastáticos. Quanto à mortalidade, três pacientes foram a óbito em decorrência do câncer de pele. (Tabela 16)

Tabela 16: Distribuição de situação clínica

DISTRIBUIÇÃO DE SITUAÇÃO CLÍNICA (N=46)					
		Frequência	%	% válida	% cumulativa
Valid	Óbito	3	6,5	6,5	6,5
	Vivos assintomáticos	26	56,5	56,5	63
	Vivos com câncer	17	37	37	100
	Total	46	100	100	

Fonte: Os autores 2023

Nota-se que a maioria dos pacientes apresentavam bom status de performance, sendo coerente com a situação clínica, 30 indivíduos mantiveram 100% da funcionalidade, sendo 20 vivos assintomáticos e 10 vivos com câncer em atividade. Ao passo que apenas 4,3% (2 indivíduos) apresentaram prejuízo significativo, com status de performance em 50%. (Tabela 17)

Tabela 17: Situação clínica x KPS

SITUAÇÃO CLÍNICA X KPS							
Situação clínica	KPS						Total geral
	0	50	70	80	90	100	
Óbito	3						3
Vivos assintomáticos		2			2		26
Vivos com câncer em atividade				5		10	17
Total geral	3	2	2	7	2	30	46

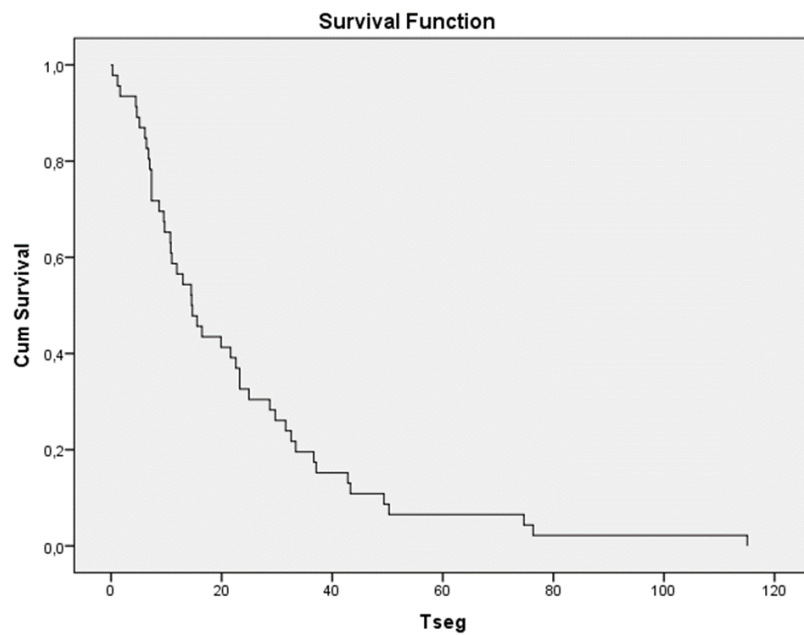
KPS: Escala de Karnofsky

Fonte: Os autores 2023

## XVII. Progressão livre de doença

A progressão livre de doença foi estimada na amostra levando em consideração somente para pacientes vivos e sem doença ao final do estudo, sendo o tempo expresso em meses conforme a curva de Kaplan Meier, o tempo de seguimento médio dos pacientes foi de 22 meses e a mediana de 14 meses.

Gráfico 2: progressão livre de doença



Fonte: Os autores 2023

## 5. DISCUSSÃO

A incidência do melanoma sofre variações conforme faixa etária, sexo, raça e outros fatores de risco envolvidos como o histórico familiar de melanoma e exposição solar. No presente estudo, cerca de 98% dos pacientes apresentavam pele branca e aproximadamente 90% da amostra confirmou exposição solar intermitente ou crônica, bem como queimaduras solares de repetição durante a vida. Os dados expostos vão ao encontro do que é descrito em literatura já que populações brancas tem risco 10 vezes maior de desenvolver melanoma cutâneo do que a população negra, asiática e hispânicas(4), além disso, o padrão de exposição solar intermitente e consequentemente queimaduras severas por radiação ultravioleta são fatores mais associados ao câncer de pele melanoma do que as neoplasias de pele não melanoma (15)

Observou-se também que a faixa etária mais acometida pela doença foi de 60-82 anos (70%) e que a proporção entre os sexos foi igual. Essa igualdade entre os sexos pode ter ocorrido ao acaso ou em detrimento do pequeno número de pacientes da amostra, pois já é reconhecido que homens tem 1,5 vezes mais chance de desenvolver melanoma do que mulheres, apesar de que outros estudos mostram a necessidade de mostrar o padrão de prevalência nos sexos de acordo com a idade. (16) Posto isso, o melanoma em ambos os sexos aumenta com a idade, porém mulheres jovens, com menos de 45 anos têm uma incidência maior da neoplasia em relação aos homens em mesma faixa etária.(17)

Em relação à localização, a maioria das lesões concentrou-se em áreas caracterizadas por exposição crônica ao sol como o dorso e a face, ao passo que áreas como o tronco e a os membros foram menos acometidos. As lesões de regiões cronicamente expostas ao sol geralmente são associadas a melanomas em idade avançada, enquanto os cânceres de tronco e membros são associadas a idade precoce de aparecimento e mutações no gene BRAF. (2)

Em nossa amostra, apenas 32% confirmaram histórico familiar de melanoma. É reconhecido que histórico positivo é um fator de risco para desenvolvimento do melanoma, porém existem estudos que questionam a acurácia dessa informação dada pelo paciente. Flint *et al.* levantou dados a respeito do tema em um estudo coorte, e apontou que o valor preditivo positivo de uma história familiar de melanoma auto-relatada foi de 31%, em contrapartida há alta acurácia de relatos de histórico familiar em outras neoplasias como mama, colorretal e próstata, já que são prevalentes e de maior conhecimento da população. (18) .Sendo assim, apesar do conhecimento desse fator de risco, o estudo discute a baixa acurácia da informação, sendo válido apontar que o histórico familiar seja um fator de risco ainda maior do que as pesquisas demonstram.

A literatura aponta que cerca de 50% dos melanomas são identificados inicialmente pelos próprios doentes, mas isso ocorre quando a lesão já é mais avançada do que quando detectadas por médicos. Ainda, em nossa amostra, apenas 26% dos pacientes afirmaram terem tido os sintomas relacionados à lesão de pele. Tromme *et al.* apontaram que sintomas como prurido e sangramentos não são significativos para a detecção do melanoma, já que quando se trata de pacientes de meia idade ou mais velhos, os fatores mais relevantes, detectados pelos pacientes, vêm a ser o aparecimento de lesões novas e ou mudanças no aspecto de lesões pré-existentes. (19)

O melanoma com disseminação superficial corresponde a 70% dos melanomas cutâneos, acreditamos que a rápida detecção e encaminhamento ao cirurgião oncológico das lesões pigmentadas pelos clínicos colabore para a equivalência entre o MM *in situ* e DS em nosso estudo, cada um representando 43,5% da amostra. As estratégias de prevenção precoce também podem ter sido responsáveis por este resultado. Subtipos mais raros como o nodular, lentiginoso e nevoide, reproduziram o padrão mundial apesar do número reduzido da amostra, cada um representando 4,3% do total.

Quanto às margens cirúrgicas de segurança, foi observado um valor superior de margens comprometidas ao encontrado na literatura(20) sendo 34,8% delas acometidas após a primeira ressecção em nossa amostra, valor elevado possivelmente em virtude do número restrito de casos analisados (46). Em um estudo conduzido retrospectivamente nos dados da Yale Melanoma Registry Database, das 4620 ressecções, apenas 0,8% tiveram margens positivas. Já em outra população, conduzida pela Academia Americana de Dermatologia, o espectro de margens acometidas variou entre 2,2 a 22,6%, em uma análise de 1345 casos.

Entre os fatores de risco estabelecidos para margens positivas, destacam-se o não seguimento das recomendações de margens cirúrgicas (tabela 2), a ressecção em áreas esteticamente ou funcionalmente sensíveis (21) e o diagnóstico de melanoma *in situ*. Acreditamos que o segundo e o terceiro caso sejam os responsáveis pela porcentagem de margens positivas em nossa amostra, dada a predominância de ressecções em face (21,7%) e de melanoma *in situ* (43,5%). Estudos demonstram que, comparado ao MM invasivo, o MM *in situ* apresenta risco duas vezes maior de acometimento de margens.

O tratamento padrão ouro para o melanoma primário permanece a excisão cirúrgica, sendo que a ampliação de margens foi considerada complicação relativamente comum em nosso estudo, acometendo 34,8% dos pacientes, correspondendo também ao número de pacientes com margens positivas após a primeira ressecção. Em segundo lugar, a dor pós operatória, com 8,7%, resultado esperado dado a inervação e sensibilidade das áreas mais

acometidas. Ao passo que, complicações relacionadas ao processo cirúrgico e pós operatório, tais como infecções de pele, necroses de retalho e sangramento, foram raras em nosso serviço.

Uma vez que a ocorrência de metástases no melanoma está diretamente relacionada ao índice de Breslow, que nessa série, concentrou-se em valores inferiores a 1mm, (22) nota-se que as metástases à distância foram observadas em 9 dos 46 casos, é importante salientar que em nossa pesquisa só foram incluídos pacientes com metástase posterior ao diagnóstico de melanoma. A linfadenopatia, por sua vez, relaciona-se à profundidade da invasão tumoral e topografia, as metástases linfonodais estavam presentes em 23,9% dos casos, o que é compatível ao encontrado na literatura.

Houve recidiva em 8 dos 46 casos, representando 17,4% da amostra, acreditamos que esse valor se deva à restrição da amostra e ao tempo de seguimento médio de 22 meses, já que a estimativa é de que cerca de 50% dos pacientes tratados para melanoma irão recorrer, destas 20% no mesmo leito. (23)

Fatores reconhecidos por influenciar na recorrência do melanoma consistem na espessura do tumor (Breslow), presença de ulceração, tipo histológico, sexo e idade, sendo mais prevalente em indivíduos acima dos 70 anos. Conforme a literatura (24), as mulheres são 50% menos propensas a recidivas do que homens.

Apesar do número equivalente de homens e mulheres, é bem estabelecida a maior incidência de melanoma, com pior prognóstico e maior risco de recorrência no sexo masculino. Entre as limitações do estudo, há o viés da amostra, relacionado ao número reduzido analisado, e coleta restrita em virtude da necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido, coletado nos pacientes em seguimento. A predominância de melanoma no sexo masculino justifica-se tanto por fatores próprios do indivíduo, como expressão gênica e influência hormonal, (25) como por hábitos comportamentais, visto o maior autocuidado com fotoproteção e maior frequência em consultas médicas pelas mulheres.

## 6. CONCLUSÃO

O perfil do paciente acometido por melanoma cutâneo é predominantemente de indivíduos brancos, com histórico de exposição solar e idade mais avançada, sendo que houve equiparação entre os sexos em nosso estudo. Quanto ao subtipo, o melanoma *in situ* e de disseminação superficial são os mais prevalentes, sendo o tratamento de escolha nestes casos a excisão sem reconstrução, sendo raras complicações como infecções ou perda de enxerto ou necessidade de terapêuticas adicionais.

Por fim, vale ressaltar a importância do rápido reconhecimento e encaminhamento de lesões suspeitas pelos médicos da atenção primária, o que contribui diretamente para o bom prognóstico e sobrevida dos pacientes, além de reduzir a morbidade pela abordagem em estágios iniciais ser menos agressiva.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ostrowski SM, Fisher DE. Biology of Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. fevereiro de 2021;35(1):29–56. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858820301088>
2. Long G V, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. *The Lancet* [Internet]. agosto de 2023;402(10400):485–502. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623008218>
3. Holman DM, Freeman MB, Shoemaker ML. Trends in Melanoma Incidence Among Non-Hispanic Whites in the United States, 2005 to 2014. *JAMA Dermatol* [Internet]. 1º de março de 2018;154(3):361. Disponível em: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2017.5541>
4. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* [Internet]. 2014;28(6):1005–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398793>
5. Bastian BC. The Molecular Pathology of Melanoma: An Integrated Taxonomy of Melanocytic Neoplasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* [Internet]. 24 de janeiro de 2014;9(1):239–71. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012513-104658>
6. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 29 de junho de 2016;16(6):345–58. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc.2016.37>
7. Prieto-Granada C, Howe N, McCardle T. *Melanoma Pathology*. Em: *Melanoma* [Internet]. Oxford University Press; 2015. p. 10–30. Disponível em: <https://academic.oup.com/book/25190/chapter/189591504>
8. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in Immunosuppressed Patients. *Mayo Clin Proc* [Internet]. outubro de 2012;87(10):991–1003. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619612007306>
9. Scolyer RA, Soyer HP, Kelly JW, James C, McLean CA, Coventry BJ, et al. Improving diagnostic accuracy for suspicious melanocytic skin lesions: New Australian melanoma clinical practice guidelines stress the importance of clinician/pathologist communication. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 1º de junho de 2019;48(6):357–62. Disponível em: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2019/june/improving-diagnostic-accuracy-for-suspicious-melan>
10. Ding L, Gosh A, Lee DJ, Emri G, Huss WJ, Bogner PN, et al. Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 17 de setembro de 2022;38(5):418–34. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/phpp.12770>
11. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer* [Internet]. julho de 2022;170:256–84. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804922002283>
12. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res* [Internet]. 28 de junho de 2020;2020:1–12. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2020/9235638/>
13. Livingstone E, Krajewski C, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Benson S, Elsenbruch S, et al. Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany – Results of a multicentre and longitudinal study. *Eur J Cancer* [Internet]. março de

- 2015;51(5):653–67. Disponível em:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804915000155>
14. Nijsten T. Sunscreen Use in the Prevention of Melanoma: Common Sense Rules. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 20 de novembro de 2016;34(33):3956–8. Disponível em:  
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.69.5874>
  15. Wu S, Cho E, Li WQ, Weinstock MA, Han J, Qureshi AA. History of Severe Sunburn and Risk of Skin Cancer Among Women and Men in 2 Prospective Cohort Studies. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1º de maio de 2016;183(9):824–33. Disponível em:  
<https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwv282>
  16. Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. Em: *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Codon Publications; 2017. p. 3–22. Disponível em: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/168>
  17. Liu-Smith F, Ziogas A. Age-dependent interaction between sex and geographic ultraviolet index in melanoma risk. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. maio de 2020;82(5):1102-1108.e3. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962217327482>
  18. Flint ND, Bishop MD, Smart TC, Strunck JL, Boucher KM, Grossman D, et al. Low accuracy of self-reported family history of melanoma in high-risk patients. *Fam Cancer* [Internet]. 21 de janeiro de 2021;20(1):41–8. Disponível em:  
<https://link.springer.com/10.1007/s10689-020-00187-0>
  19. Tromme I, Sacré L, Hammouch F, Richez P, Degryse JM, Speybroeck N. Melanoma diagnosis: predictive value of macroscopic changes observed by the patient. *Melanoma Res* [Internet]. dezembro de 2018;28(6):611–7. Disponível em:  
<https://journals.lww.com/00008390-201812000-00017>
  20. Islam S, Lewis KM, Phillips S, Carney MJ, Clune J. Management of Melanoma and Positive Margins. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 24 de outubro de 2022;10(10S):46–7. Disponível em:  
<https://journals.lww.com/10.1097/01.GOX.0000898552.80192.f9>
  21. Miller CJ, Shin TM, Sobanko JF, Sharkey JM, Grunyk JW, Elenitsas R, et al. Risk factors for positive or equivocal margins after wide local excision of 1345 cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. agosto de 2017;77(2):333-340.e1. Disponível em:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962217304127>
  22. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schittek B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *British Journal of Dermatology* [Internet]. julho de 2002;147(1):62–70. Disponível em:  
<https://academic.oup.com/bjd/article/147/1/62/6635053>
  23. Wan G, Nguyen N, Liu F, DeSimone MS, Leung BW, Rajeh A, et al. Prediction of early-stage melanoma recurrence using clinical and histopathologic features. *NPJ Precis Oncol* [Internet]. 31 de outubro de 2022;6(1):79. Disponível em:  
<https://www.nature.com/articles/s41698-022-00321-4>
  24. Lyth J, Falk M, Maroti M, Eriksson H, Ingvar C. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I–II cutaneous malignant melanoma – from the population-based Swedish melanoma register. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 9 de setembro de 2017;31(9):1468–74. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14280>
  25. Farahi JM, Fazzari M, Braunberger T, Caravaglio J V, Kretowicz A, Wells K, et al. Gender differences in melanoma prognostic factors. *Dermatol Online J* [Internet]. 2018;24(4). Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/1gs163n8>