

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO DERMATOSCÓPICO GLOBAL DE NEVOS
MELANOCÍTICOS EM PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO**

Clarissa Prieto Herman Reinehr

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO DERMATOSCÓPICO GLOBAL DE NEVOS
MELANOCÍTICOS EM PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO**

Clarissa Prieto Herman Reinehr

Orientação: Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Reinehr, Clarissa
AVALIAÇÃO DO PADRÃO DERMATOSCÓPICO GLOBAL DE NEVOS
MELANOCÍTICOS EM PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO /
Clarissa Reinehr. -- 2021.
106 f.
Orientador: Renato Marchiori Bakos.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. dermatoscopia. 2. nevos melanocíticos
adquiridos. 3. nevos melanocíticos atípicos. 4.
melanoma. I. Marchiori Bakos, Renato, orient. II.
Título.

INFORMAÇÕES GERAIS

Número Projeto Plataforma Brasil CAAE: 18910413.9.0000.5327

Número Projeto WebGPPG: 13-0353

Local de pesquisa: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço: Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Zaccaro Faraco

Telefone: (+55 51) 3359 8571

Nome: Clarissa Prieto Herman Reinehr

Endereço: Rua Jari, 735/ apto 1002. Porto Alegre./RS / CEP 91350-170

Telefones: (+55 51) 35082460 / 997060394

email: cla.reinehr@gmail.com

Orientador:

Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos - Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Departamento de Medicina Interna - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedicatória

Aos meus pais que sempre me estimulam a buscar o conhecimento de qualidade e meu crescimento pessoal em todos os âmbitos da vida.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Renato Marchiori Bakos, por participar ativamente durante todo o processo da realização deste estudo, pelas considerações sempre pertinentes e por ter me apresentado o mundo da dermatoscopia ainda na residência médica.

Aos meus pais e irmãos por serem tão presentes e sempre acreditarem no meu melhor.

À Dr.^a Célia Kalil, por ter sido minha primeira dermatologista, ter me despertado o interesse na dermatologia e por me ensinar muito na prática dermatológica diária.

Aos residentes e demais médicos contratados do serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio no momento da seleção dos pacientes e da coleta de dados. Ao dermatologista Juliano Peruzzo pelo auxílio em questões logísticas durante o período que não pude comparecer ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre devido à pandemia de COVID19.

Às secretárias do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio no agendamento das consultas.

À Vânia Naomi Hirakata por todas as reuniões estatísticas que realizamos para análise dos dados deste estudo.

À FIPE do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio financeiro para realização deste estudo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade de realizar o doutorado, aos professores ministrantes das disciplinas realizadas pelo conhecimento compartilhado e pelas discussões do projeto do doutorado durante as aulas e aos funcionários do programa por auxiliarem sempre de bom grado quando foi necessário.

Aos pacientes que concordaram em participar deste estudo pela sua disponibilidade de atenção e tempo, contribuindo para a formação do conhecimento científico na dermatologia.

AVALIAÇÃO DO PADRÃO DERMATOSCÓPICO GLOBAL DE NEVOS MELANOCÍTICOS EM PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO

RESUMO

Base teórica: O número total de nevos melanocíticos é um dos principais fatores preditores de risco para desenvolvimento de melanoma. Através da avaliação dermatoscópica diferentes padrões de nevos podem ser observados. Estudos avaliando se há variação no padrão dermatoscópico de nevos melanocíticos adquiridos comuns e atípicos em pacientes que tiveram melanoma são escassos na literatura.

Objetivo: O objetivo principal deste projeto é identificar se existe um padrão dermatoscópico global específico dos nevos melanocíticos adquiridos comuns nos pacientes com história prévia de melanoma cutâneo. Objetivos secundários incluem descrever a prevalência dos padrões dermatoscópicos dos nevos da amostra populacional deste estudo e verificar as diferenças entre as características dermatoscópicas dos nevos comuns e atípicos entre pacientes que tiveram melanoma e os que não tiveram.

Materiais e métodos: Foi realizado estudo de caso-controle com pacientes com mais de 10 nevos melanocíticos adquiridos através da análise vídeo-dermatoscópica dos nevos. 120 pacientes com história prévia de melanoma e 120 pacientes sem história prévia de melanoma (grupo controle) foram avaliados. Nevos foram classificados em comuns e atípicos, contados, classificados nas seguintes categorias dermatoscópicas: reticular, globular, homogêneo ou complexo (reticular-globular, reticular-homogêneo, globular-homogêneo), e registrados fotograficamente por dermatoscopia digital. Foi considerado significativo $p < 0,05$. Odds ratios foram calculados.

Resultados: Os pacientes com melanoma apresentaram maior número de nevos comuns ($p=0.002$) e atípicos ($p<0.001$). Não foi observada diferença no padrão dermatoscópico global de nevos comuns entre os grupos. O padrão complexo de nevos atípicos foi associado ao grupo melanoma (OR=2.87, IC95% 1.28 – 6.436). Casos apresentaram maior número de nevos reticulares comuns no dorso e membros inferiores e de nevos atípicos reticulares, reticulares-homogêneos e reticulares-globulares no dorso.

Conclusão: Casos tenderam a apresentar um número superior de nevos comuns e atípicos. Além disso, pacientes com melanoma tenderam a apresentar nevos atípicos com padrão dermatoscópico complexo, um maior número de nevos reticulares comuns no dorso e nos membros inferiores e um maior número de nevos reticulares, reticulares-homogêneos e reticulares-globulares no dorso.

Palavras-chave: dermatoscopia, melanoma, nevo atípico, nevo displásico

EVALUATION OF THE GLOBAL DERMATOSCOPIC PATTERN OF MELANOCYTIC NEVI IN PATIENTS WITH MELANOMA

ABSTRACT

Introduction: Total nevi number is one of the main risk factor for melanoma development. Dermatoscopic analysis allows classification of nevi in different patterns. Studies addressing this subject are scarce in literature.

Objective: The main objective is to identify if there is a specific global dermoscopic pattern of common nevi in melanoma patients and compare them with the characteristics of patients at low/moderate melanoma risk. Secondary objectives include describe the prevalence of dermoscopic patterns in common and atypical nevi in the sample and verify dermoscopic differences in common and atypical nevi between melanoma patients and controls.

Methods: A case-control study with patients having at least 10 acquired nevi evaluated through digital dermoscopy was performed. 120 melanoma patients and 120 controls with at least 10 melanocytic nevi were enrolled. Dermoscopic images of nevi from all patients were collected using digital dermoscopy and classified. Nevi were first classified in common and atypical and counted, after that, nevi were classified based on dermoscopic characteristics in: reticular, globular, homogeneous and complex patterns (reticular-globular, reticular-homogeneous, globular-homogeneous). The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$). Odds ratios were calculated.

Results: 120 melanoma patients and 120 controls were included. Cases presented a larger number of common ($p = 0.002$) and atypical melanocytic nevi ($p < 0.001$). No difference in the global dermoscopic pattern of common nevi was observed between groups. Complex pattern of atypical nevi was associated to melanoma (OR=2.87). Cases presented a higher

number of reticular common nevi on the back, lower limbs and atypical nevi on the back with reticular, reticular-homogeneous and reticular-globular pattern.

Conclusion: Cases tend to present a superior number of common and atypical nevi. They also tend to present atypical nevi with a complex pattern, a higher number of common reticular nevi on the back and lower limbs and a higher number of reticular, reticular-homogeneous and reticular-globular atypical nevi on the back.

Key words: atypical nevus; dermoscopy; nevus, dysplastic; melanoma; nevus, pigmented

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Marco conceitual.....	18
Figura 2: Estratégia de busca na literatura nas principais bases de dados.....	22
Figura 3: Nevo atípico indicado pela seta preta em imagem clínica (esquerda) e dermatoscópica (imagem à direita).....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	43
----------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

CDKN2A: inibidor 2A da quinase dependente de ciclina

CDK4: quinase dependente de ciclina 4

cTNM: TNM clínico

Decs: Descritores em Ciências da Saúde

IC: intervalo de confiança

INCA: Instituto Nacional do Câncer

MC1R: receptor da melanocortina 1

mm- milímetros

MESH: *Medical Subjects Headings*

NMC: nevos melanocíticos congênitos

OR: *odds ratio*

p.A148T: polimorfismo A148T

pTNM: TNM patológico

RR: risco relativo

WHO: *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. Introdução	17
2. Revisão da literatura.....	19
2.1 Estratégia de busca na literatura	19
2.2 Melanoma	22
2.2.1 Definição	22
2.2.2 epidemiologia	22
2.2.3 Fatores de risco.....	25
2.2.4 Manifestações clínicas e classificação	35
2.3 Nevos melanocíticos	37
2.3.1 Definição	37
2.3.2 Epidemiologia e fatores de risco	39
2.3.3 Hipóteses sobre nevocênese.....	41
2.3.4 Manifestações clínicas, classificação e achados histológicos	42
2.3.5 Associação dos nevos melanocíticos com melanoma.....	43
2.4 Dermatoscopia.....	44
2.4.1 Definição	44
2.4.2 Dermatoscopia de nevos melanocíticos	46
3. Justificativa.....	50
3.1 Hipótese.....	51
4. Objetivos.....	51
4.1 Objetivo principal.....	51
4.2 Objetivos secundários.....	51
5. Referências.....	53
6. Artigo	74
7. Considerações finais.....	89
8. Perspectivas futuras.....	90

9. Anexos.....	91
-----------------------	-----------

INTRODUÇÃO

O número total de nevos melanocíticos, assim como a presença de nevos atípicos e de lentigos solares são alguns dos principais fatores de risco para desenvolvimento de melanoma, uma neoplasia cutânea com elevadas taxas de mortalidade caso o tratamento adequado não seja precocemente instituído.(1,2) Neste contexto, o uso de métodos auxiliares no exame clínico dos nevos melanocíticos, como a dermatoscopia, a fim de identificar lesões suspeitas de melanoma, se faz pertinente. O uso da dermatoscopia na avaliação de nevos melanocíticos é hoje utilizado de forma rotineira na avaliação dermatológica, com critérios e padrões dermatoscópicos bem estabelecidos.(3,4) Baseado nos achados do exame dermatoscópico, é possível identificar quais lesões pigmentares apresentam critérios indicativos de risco para malignidade e ainda evitar excisões desnecessárias.(5–7)

Variações no padrão de nevos melanocíticos de acordo com o fototipo apresentado, com a área corporal em que o nevo melanocítico é observado, com a idade do paciente e com o tipo de nevo (adquirido *versus* congênito) são descritas na literatura.(4,8–12) No entanto, estudos avaliando se há variação no padrão global de nevos de pacientes que tiveram melanoma, comparando-os com pacientes que não tiveram melanoma são escassos na literatura, tendo sido encontrados apenas um estudo piloto e um segundo estudo australiano, cujo tamanho amostral estudado foi pequeno (34 pacientes com alto risco para desenvolvimento de melanoma e 31 controles).(13,14)

O presente projeto visa responder a seguinte pergunta de pesquisa: Há um padrão dermatoscópico específico de nevos associado com risco aumentado para desenvolvimento de melanoma (Figura 1: Marco conceitual)?

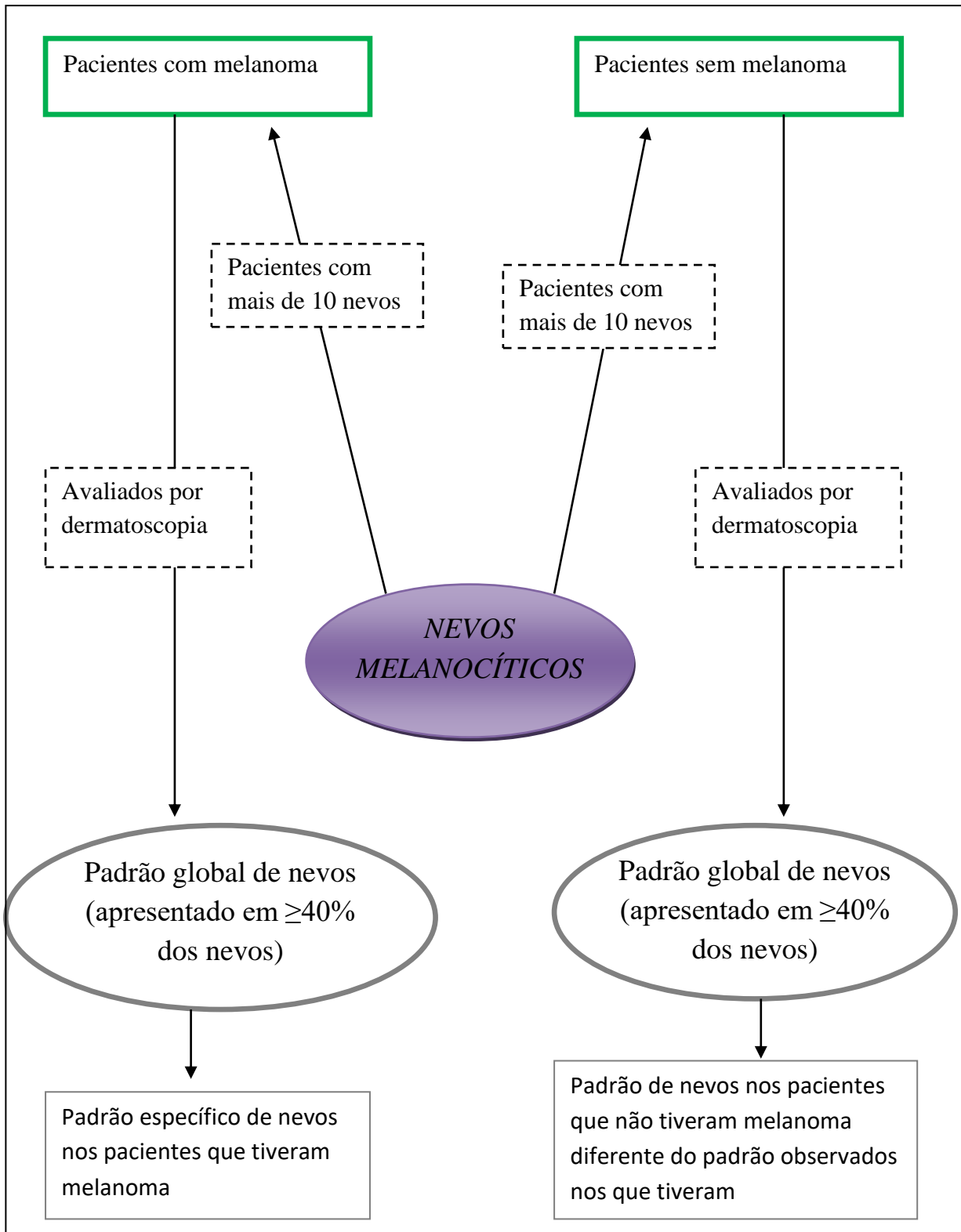


Figura 1: Marco conceitual

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia de busca na literatura

Baseado na pergunta de pesquisa, a revisão da literatura foi realizada em 25.04.2021 nas bases de dados **PubMed** com a combinação de MESH *terms* e termos livres: ((“Melanomas” OR “Malignant Melanoma” OR “Malignant Melanomas” OR “Melanoma, Malignant” OR “Melanomas, Malignant”) AND (“Dermoscopies” OR “Dermatoscopy” OR “Dermatoscopies” OR “Skin Surface Microscopy” OR “Microscopies, Skin Surface” OR “Microscopy, Skin Surface” OR “Skin Surface Microscopies” OR “Surface Microscopies, Skin” OR “Surface Microscopy, Skin” OR “Epiluminescence Microscopy” OR “Epiluminescence Microscopies” OR “Microscopies, Epiluminescence” OR “Microscopy, Epiluminescence”) AND (“Pigmented Nevus” OR “Pigmented Moles” OR “Nevus, Melanocytic” OR “Nevi, Melanocytic” OR “Melanocytic Nevi” OR “Melanocytic Nevus” OR “Nevi, Pigmented” OR “Pigmented Nevi”)), limite: humanos, resultando em 275 artigos, na base de dados **EMBASE** com os Emtreees respondendo a pergunta PICO (P=**melanoma**/exp, I=**epiluminescence microscopy**/exp, O=**pigmented nevus**/exp): (“melanoma” OR “malignant melanoma” OR “fortner melanoma” OR “malignant melanomatosis” OR “melanocarcinoma” OR “melanoma (e)” OR “melanomalignoma” OR “naevi and melanomas” OR “naevocarcinoma” OR “nevi and melanomas” OR “nevocarcinoma” OR “nodular melanoma” OR “pigmentary cancer”) AND (“epiluminescence microscopy” OR “dermatology” OR “dermoscopy” OR “microscopy, epiluminescence”) AND (“pigmented nevus” OR “melanocytic naevi” OR “melanocytic naevus” OR “melanocytic nevi” OR “melanocytic nevus” OR “mole, pigmented” OR “naevus pigmentosus” OR “naevus, pigmented” OR “nevus pigmentosus” OR “nevus, pigmented” OR “pigment naevus” OR “pigment nevus” OR

“pigmented mole” OR “pigmented moles” OR “pigmented naevi” OR “pigmented naevus” OR “pigmented nevi”), limites: *human*, resultando em 767 artigos, e na base de dados da **Lilacs** com a combinação de Decs: (tw:(MELANOMA)) AND (tw:(nevo pigmentado)) AND (tw:(dermoscopia)), resultando em 6 artigos, conforme a **Figura 2**.

Inicialmente foram removidos artigos repetidos, resultando em 972 artigos; após os artigos relevantes foram selecionados baseados nos títulos e resumos, artigos não escritos na língua inglesa, espanhola ou portuguesa foram removidos, e 941 artigos foram removidos por não estarem relacionados diretamente à pergunta de pesquisa (nevus de localização específica, como palmas e plantas, e nevus em populações específicas, como adolescentes e crianças). Após leitura na íntegra dos artigos aqueles em concordância com o assunto do estudo foram utilizados, resultando em quatro artigos selecionados, o motivo da exclusão de cada um dos artigos nesta fase está descrito na **Figura 2**. Além disso, um artigo relevante encontrado nas referências bibliográficas destes artigos selecionados também foi adicionado (Douglas *et al.* 2011). Nenhuma tese/dissertação do banco de teses da Capes foi relevante para inclusão nas referências bibliográficas.

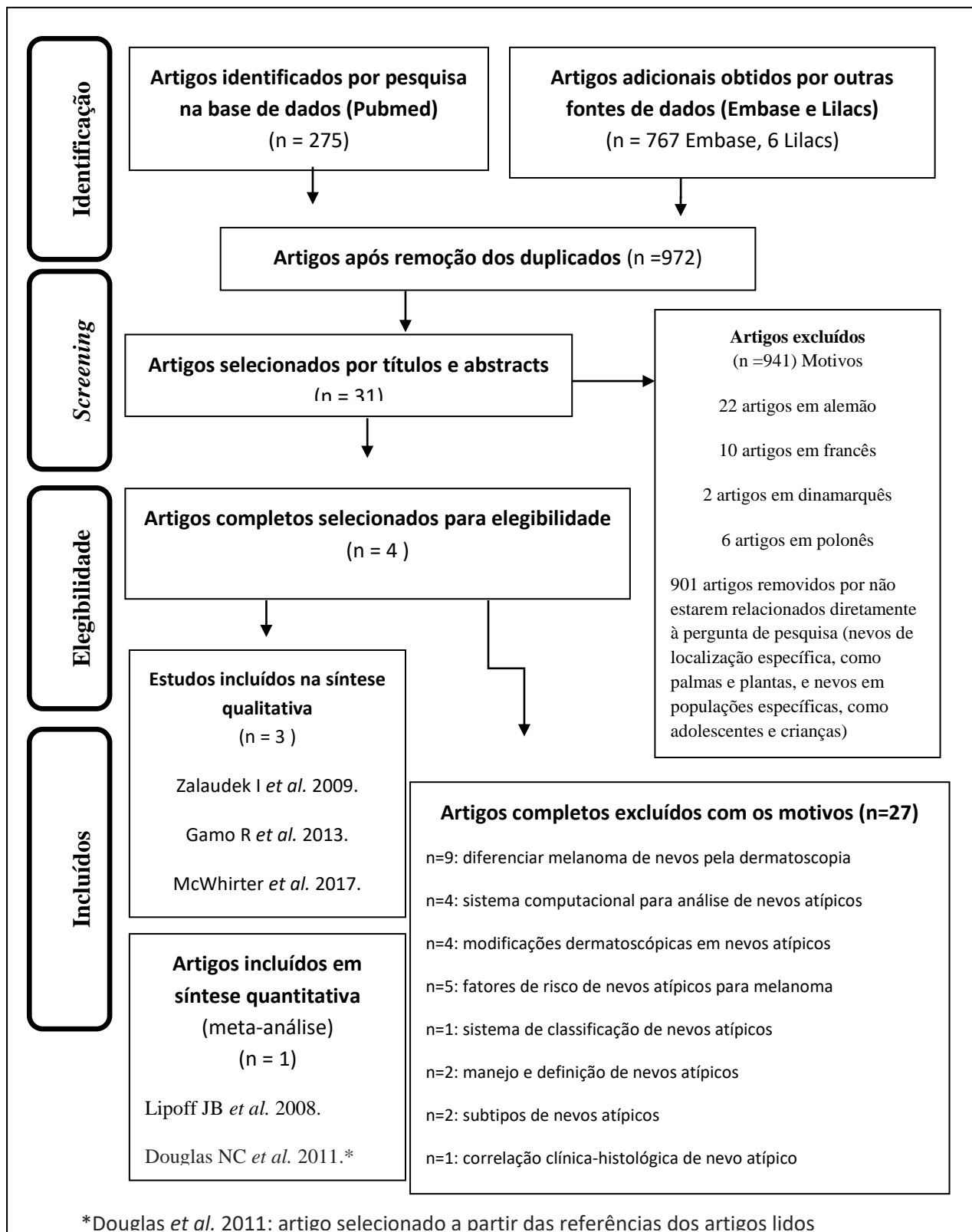


Figura 2: Estratégia de busca na literatura nas principais bases de dados (25.04.21)

Figura 3: Estratégia de busca na literatura nas principais bases de dados (25.04.21)

2.2 Melanoma

2.2.1 Definição

O melanoma é uma neoplasia maligna originada dos melanócitos, células responsáveis pela pigmentação cutânea originárias do neuroectoderma; mais comumente apresenta origem cutânea, porém pode surgir nas mucosas, no trato uveal e nas leptomeninges.(15,16) O melanoma corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos, 4% dos cânceres de pele e é a maior causa de morte por câncer de pele, representando 80% do total de mortes por câncer de pele.(15,17,18) A primeira descrição de melanoma data de 1806, por René Théophile Hyacinthe Laënnec, ele foi o responsável por cunhar o termo melanose, do grego “melánosi” (μελάνωση), para descrever as lesões.(19) Após, no atlas de anatomia de Jean Cruveilhier, denominado *Anatomie Pathologique du Corps Humains*, publicado entre 1829 e 1842, são descritos um melanoma na palma da mão que evolui com metástase cardíaca, pulmonar e hepática, e um melanoma vulvar.(19)

2.2.2 Epidemiologia

A incidência de melanoma cutâneo tem aumentado mundialmente na população caucasiana nas últimas cinco décadas, associada ao aumento da exposição à radiação ultravioleta.(20–23) As maiores taxas de incidência mundiais são observadas em países de população predominantemente caucasiana. Nos países da África e Ásia a incidência é menor, e predominam o melanoma de mucosas e o melanoma acral.(24,25) O melanoma tende a afetar pacientes jovens e de meia-idade (idade média ao diagnóstico de 57 anos): sua incidência aumenta linearmente a partir dos 25 anos até a idade de 50 anos e após

decai, principalmente no sexo feminino.(26) As mulheres tendem a ter o diagnóstico em idade mais precoce, enquanto nos homens ele prevalece a partir dos 55 anos.(26)

Estimativas de melanoma no mundo em 2018 do *Global Cancer Statistics* são de 287723 casos de melanoma, sendo aproximadamente 150700 casos em homens e representando 1,6% de todos os casos de câncer no mundo, e 60,712 mortes no mundo em 2018 devido ao melanoma, o que representa 0,6% das mortes do mundo devido ao melanoma.(27)

Antes da Segunda Guerra Mundial o diagnóstico de melanoma era raro, mas a partir de 1950, acompanhando as modificações no padrão de hábitos de lazer, que incluíram a exposição solar recreativa de forma intencional objetivando o bronzamento da pele como um dos focos centrais dos feriados e férias, a incidência do melanoma teve aumento na população caucasiana da Europa e dos países ocidentais.(28) De 1950 a 2007 a taxa de incidência de melanoma nos Estados Unidos aumentou 17 vezes em homens e nove vezes nas mulheres.(22) De 1990 a 2005, a taxa de incidência de melanoma na população europeia aumentou anualmente entre 2% e 10%.(29) Além disso, com a cultura do bronzeado, houve aumento dos níveis de melanoma no tronco em pacientes jovens de ambos os sexos.(29)

Estudo de base populacional realizado na Alemanha em 2019 revisou dados do Centre for Cancer Registry Data (1999-2012) e do Saarland Cancer Registry (1970-2012) e observou aumento da incidência e da mortalidade por melanoma ao longo dos anos.(28) O estudo conclui que tais aumentos serão mantidos até 2030, tendo em vista o envelhecimento da população e a radiação solar já acumulada por exposição solar na população.(28)

Outro estudo, que avaliou as tendências na população mundial através da revisão de artigos de base populacional em 39 países, demonstrou que a incidência de câncer de pele do tipo melanoma segue aumentando na Europa, enquanto Austrália, Nova Zelândia, Israel e América do Norte estão começando a apresentar uma tendência à estabilização nas curvas de incidência.(23) O aumento das taxas de incidência de melanoma no mundo são relacionados em parte ao aumento do diagnóstico de melanomas finos, por melhora nas técnicas diagnósticas e de vigilância de câncer de pele pela população geral.(30) Alguns estudos sugerem que modificações nos hábitos de exposição solar levarão cerca de 30 anos para resultarem em redução efetiva na incidência de melanoma.

Em relação ao risco estimado de apresentar melanoma ao longo da vida (até os 75 anos), o risco é relacionado diretamente à localização geográfica onde a população reside e às características dessa população: na Austrália e Nova Zelândia a taxa de incidência é duas a três vezes maior do que em qualquer outro local no mundo (risco de 3,6% comparado com risco de 1,9% em americanos caucasianos, por exemplo).(23) Na Europa as maiores taxas são observadas na Dinamarca, Noruega e Islândia, variando de 1,3% a 1,6%.(23)

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa de incidência de melanoma no Brasil para 2020 foi de 8450 novos casos (4200 em homens e 4250 em mulheres), com 1978 mortes no ano de 2019. Devido à variabilidade populacional no Brasil e à miscigenação racial, existem diferenças observadas quanto à distribuição dos casos de melanoma no Brasil.(31) A incidência de melanoma na região sul do Brasil é maior que a média nacional, apresentando 6,96 e 6,5 novos casos por 100 mil habitantes, no ano de 2016, em homens e mulheres, respectivamente.(32) Os estados dessa região apresentam a maior proporção de descendentes de imigrantes europeus,

principalmente alemães e italianos, cujos traços fenotípicos os tornam mais suscetível ao melanoma.(15,17,32–35).

Em estudo de 2018, Melo e colaboradores coletaram dados da base de informações do Registro dos Hospitais do Câncer, do Registro Populacional do Câncer e do Serviço de Informação Nacional de Mortalidade referentes ao período de 2000 a 2014 quanto a informações sobre melanoma na população brasileira.(36) No período de 2000 a 2013, 28624 pacientes com melanoma foram incluídos, 51,9% dos pacientes eram do sexo feminino, 59,4% possuía entre 40 e 69 anos e 47,3% provinham da região Sul do Brasil.(36) No período avaliado houve aumento da taxa de incidência de melanoma de 2,53 para 4,84 por 100000 habitantes para homens, com uma média de aumento percentual anual de 21,5% (intervalo de confiança (IC) de 95%: 15,4-28), já nas mulheres, o aumento foi de 1,93 para 3,22 por 100000, com uma média de aumento percentual anual de 13,9% (IC 8,1-20).(36)

Ainda relacionado com a população Brasileira, um estudo epidemiológico realizado no estado de Santa Catarina, na região de Itajaí avaliando dados de 1999 a 2013 observou 213 casos de melanoma no período, com maior ocorrência em mulheres (56,6%) e diagnóstico com idade acima de 51 anos (50,47%); o tronco foi a região mais afetada (30,19%) e os subtipos espalhamento superficial (19,25%) e nodular (22,54%) os mais comuns.(37)

2.2.3 Fatores de risco

O melanoma cutâneo apresenta etiologia multifatorial.(38) Os fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma podem ser divididos em genéticos, ambientais e fenotípicos.(39–41) No primeiro grupo, estão incluídos a história familiar de nevus

atípicos ou melanoma; fototipo (cor da pele e do cabelo), juntamente com capacidade de bronzear-se e as mutações e polimorfismos genéticos.(15,39,41)

Dentre os fatores de risco ambientais, pode-se citar a exposição solar intermitente e intensa; o número total de queimaduras solares durante a infância e adolescência e a latitude do local de residência.(15,17,39,41,42) Os efeitos da exposição solar resultam em alterações na função imune da pele, alterações no DNA celular, aumento da produção local de fatores de crescimento e formação de espécies reativas de oxigênio que afetam queratinócitos e melanócitos.(43) Além disso, a exposição solar é um fator de risco que leva a mudanças genéticas na pele, como mutações C-T causadas por erro no reparo do DNA, induzidas por ligações covalentes com pirimidinas adjacentes.(44) A exposição excessiva à radiação UV ativa cascatas de sinalização molecular ao nível celular resultando em efeito inflamatório imunossupressivo, que predispõe a falhas na apoptose e à diferenciação celular defeituosa.(45) A exposição à radiação ultravioleta do tipo B (UVB) é absorvida pelo DNA celular e promove erros no reparo de dímeros de ciclobutano pirimidina e na produção de 6-4-fotoprodutos, que resultam nas substituições características citosina (C) por timina (T).(46) A radiação UVB é a principal responsável por mutações na proteína p53 e no gene da telomerase, e atua também aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias.(47–49) Já a radiação do tipo UVA (320-400nm) atinge mais profundamente a pele do que a UVB (290-320nm) e causa danos através da produção de espécies reativas de oxigênio, que danificam as membranas celulares, seus núcleos e proteínas.(46) Além disso, os raios UVA promovem mutações no DNA de substituição de guanina (G) por timina (T).(47) O resultado são vias de transdução de sinal e de interação celular defeituosas, com proliferação celular anormal.(45) Existem modelos animais que demonstraram o papel da radiação UVB no melanoma, em relação à radiação UVA os estudos que

demonstraram influência em modelos animais são mais recentes.(50,51) Existem estudos demonstrando que a exposição à fontes artificiais de radiação UVA aumenta o risco de desenvolvimento de melanoma, sendo o risco relacionado com o tempo de exposição.(52–54)

No melanoma, diferentemente do que ocorre em outras neoplasias cutâneas, como no carcinoma basocelular e no carcinoma espinocelular, a exposição solar intermitente é mais significativa como fator etiológico do que a exposição solar cumulativa, o que explica porque as localizações mais comuns de melanoma são aquelas expostas em momentos de lazer, como no dorso do tórax dos homens e nos membros inferiores das mulheres.(43) Além disso, exposições solares intensas na forma de queimaduras parecem ser mais significativas na gênese do melanoma. Aparentemente, isto ocorre porque uma exposição solar intensa sazonal após período prolongado sem exposição parece danificar substancialmente o DNA dos melanócitos e queratinócitos, que possuiriam uma baixa capacidade de reparo ao DNA. Se por um lado o queratinócito sofreria apoptose, impedindo a perpetuação da célula mutada, o melanócito mutado não sofreria apoptose e seguiria se dividindo.(43) A formação das efélides (sardas) exemplifica este modelo: elas representam clones de melanócitos mutados e sua presença é associada nos estudos com aumento do risco de desenvolver melanoma.(55,56)

Ainda em relação à exposição solar como fator de risco para desenvolvimento de melanoma, Whiteman *et al.* dividiram pacientes com melanoma coletados por base de dados populacional do Queensland Cancer Registry em três grupos: pacientes com melanoma de espalhamento superficial ou nodular no tronco (n=154), na cabeça e pescoço (n=75) e pacientes com lentigo maligno melanoma (n=75), considerados como o grupo exposição solar crônica.(57) Nos resultados os autores observaram que ao

comparar pacientes com melanoma nodular ou espalhamento superficial da cabeça e pescoço com os que apresentaram melanoma no tronco, os que haviam apresentado lesões na cabeça e pescoço possuíam chance significativamente menor de apresentar mais do que 60 nevos melanocíticos (Odds Ratio (OR) = 0,34, 95% CI = 0,15 to 0,79), apresentavam maior chance de possuir mais do que 20 ceratoses actínicas (OR = 3,61, 95% CI = 1,42 to 9,17) e tendiam a possuir história pregressa de excisão de lesões (OR = 1,87, 95% CI = 0,89 to 3,92).(57) Já nos pacientes com lentigo maligna os mesmos apresentavam menor chance de apresentarem mais do que 60 nevos do que os pacientes com melanoma do tronco (OR = 0,32, 95% CI = 0,14 to 0,75) e de terem mais ceratoses actínicas (OR = 2,14, 95% CI = 0,88 to 5,16). Além disso, os pacientes do grupo melanoma cabeça e pescoço apresentaram maior nível de exposição solar crônica do que os do tronco. Frente aos achados os autores sugerem que o lentigo maligno e os melanomas de cabeça e pescoço apresentariam associação com a exposição solar crônica, e ocorreriam em pessoas com uma menor propensão à proliferação melanocítica, que requerem exposição solar crônica para culminar com a expansão clonal de melanócitos epidérmicos mutados. Da mesma forma, os melanomas de tronco ocorreriam em indivíduos com predisposição à proliferação melanocítica, seriam mais dependentes da exposição solar intermitente em fases precoces da vida, em áreas corporais não expostas cronicamente.(57) Melanomas que não apresentam relação com nevos (via “*no nevus*”) teriam mais tendência a ocorrerem em indivíduos mais velhos, subtipo nodular, maior espessura de Breslow e menor número de contagem total de nevos corporais.(58–60)

Baseado nessa premissa de que diferentes tipos de melanoma teriam diferentes vias de desenvolvimento, a WHO criou um sistema de classificação para melanoma, na 4ª *WHO Classification of Skin Tumours*, publicado em 2018, baseado em sua etiologia,

em que são considerados se os tumores são relacionados com a exposição solar (baixa exposição solar cumulativa *versus* alta) ou não (não solares), baseando-se em mutações, localização anatômica e epidemiologia.(61) Melanomas localizados em áreas fotoexpostas com dano solar cumulativo na pele adjacente, por exemplo, possuem mutações genéticas diferentes daquelas localizadas em áreas fotoexpostas sem dano solar cumulativo.(62,63) As nove classificações definidas por potenciais fatores etiológicos propostas pela WHO incluem: 1- melanoma de espalhamento superficial: áreas de baixo dano solar cumulativo, relacionado à exposição solar intermitente, 2- lentigo maligno: áreas alto dano cumulativo adjacente, com elastose solar, 3- melanoma desmoplásico: áreas de alto dano solar cumulativo, representa 1% dos melanomas, crescimento com células tumorais separadas por fibras colágenas, podem apresentar aspecto cicatricial, 4- melanoma spitzoide: áreas de baixo dano solar cumulativo, 5- melanoma acral: ocorre nas áreas de pele glabra (palmas, plantas, dedos e leito ungueal), subtipo mais comum em pacientes asiáticos e afrodescendentes, são de etiologia incerta, não há influência da exposição solar e questiona-se se traumas não estariam envolvidos na etiologia, 6- melanoma de mucosas: ocorrem mais comumente na mucosa oral, genital, conjuntival e nasal, parecem não ter influência da exposição solar e ocorrem igualmente em todas as populações, independentemente do fototipo, 7- melanomas surgindo sobre nevos congênitos: em geral ocorrem sobre nevos congênitos gigantes, podem ter origem juncional ou dérmica, 8- melanoma surgindo sobre nevo azul: tipo incomum, com fatores de risco não conhecidos, e 9- melanoma nodular: com epidemiologia e características genômicas heterogêneas, pois pode se originar de todos os oito tipos citados anteriormente.(61)

A exposição solar na infância é outro importante fator de risco para melanoma, com evidência de alta qualidade de estudos ecológicos comprovando tal associação,

além disso, a exposição solar na vida adulta também influencia.(42) Em artigo de revisão que analisou 20 estudos avaliando exposição solar na infância, indivíduos de pele clara que residiram durante toda a vida em ambientes de baixa irradiação solar tiveram menor risco de melanoma do que pacientes com o mesmo fototipo que residiram em ambientes ensolarados.(42) Os maiores riscos de melanoma ocorreram nos pacientes expostos mais precocemente na vida, mesmo que o período de exposição tenha sido curto. O estudo avaliou ainda se houve algum padrão de migração de populações nos estudos incluídos e obteve os mesmos resultados.(42) Ao observar modificações no risco de melanoma em pacientes que migraram na vida adulta de ambientes de baixa irradiação solar para ambientes ensolarados o artigo observou também que houve aumento do risco de desenvolvimento de melanoma, o que demonstra que a exposição solar na vida adulta também está envolvida na patogênese.(42) Já quando a migração contrária ocorreu (indivíduos que moraram em áreas ensolaradas na infância e migraram para área de baixa irradiação) não houve redução do risco de desenvolver melanoma, demonstrando mais uma vez o papel da exposição solar na infância.(42) Portanto existe plausibilidade biológica para explicar como a exposição solar na infância é um fator de risco para melanoma, com artigos mostrando inclusive suscetibilidade biológica para exposição à radiação em idades específicas.(64)

Nos fatores fenotípicos, que resultam da interação entre os aspectos genotípicos e ambientais, inclui-se um número elevado de nevos melanocíticos, múltiplos nevos atípicos, presença de efélides e história pessoal prévia de melanoma.(15,39,41)

O número de nevos melanocíticos comuns é considerado um dos fatores de risco de mais fortes para desenvolvimento de melanoma.(65–68) A associação é variável de acordo com o subtipo de melanoma, sendo maior no do tipo espalhamento superficial

(Risco relativo (RR) de 24,8 de acordo com estudo de caso e controle alemão), enquanto para o tipo lentigo maligno outros fatores seriam mais significativos do que o número total de nevos, como apresentar fototipo I e cabelos ruivos.(69)

Gandini *et al.* realizaram uma metanálise sobre fatores de risco para melanoma e encontraram uma associação estatisticamente significativa entre o número total de nevos (comuns e atípicos) e melanoma.(20) O risco existia, inclusive, para um pequeno número de nevos comuns (16-40 nevos, RR = 1.47), sendo mais significativo conforme o aumento de número nevos (100-120 nevos, RR = 6.89). Além disso, também houve associação entre a contagem de nevos nos braços e melanoma: o risco de melanoma de indivíduos com 11-15 nevos comuns nos braços era aproximadamente cinco vezes maior que o risco daqueles que não possuíam nevos nesse local anatômico.(20) Uma explicação para o risco conferido pela presença de múltiplos nevos pode ser devido à exposição solar influenciar tanto o surgimento de novos nevos quanto para o surgimento de melanoma; além disso, sabe-se que aproximadamente 25% dos melanomas são associados a nevos pré-existentes confirmados histologicamente.(20,70,71) No estudo de Bevona *et al.*, um dos estudos retrospectivos que analisou maior número de casos de melanoma, através da revisão dos exames histopatológicos de 1606 pacientes, 841 homens e 739 mulheres, com média de idade de 60 anos e com diagnóstico de melanoma, os autores observaram que 26% dos melanomas eram associados a nevos, sendo 43% destes displásicos.(71) Além disso, nevos associados a melanoma ocorreram em pacientes mais jovens (OR = 1,27, IC 95% 1,19-1,37): 62,3% dos melanomas em pacientes com 20 anos eram associados a nevos enquanto apenas 11,1% eram associados a nevos nos pacientes com 90 anos ou mais, no subtipo de melanoma espalhamento superficial (OR = 3,96, IC 95% 2,17-4,02): 35,4% deles estavam associados a nevos, e na localização do tronco (OR = 3,26, IC 95% 2,55-4,19):

melanomas localizados no tronco apresentaram três vezes mais chance de serem associados a nevos histologicamente.(71)

O risco de um nevo melanocítico comum evoluir para melanoma é estimado em 1 em 33000 por ano ou menos (de 0,0005% a 0,003%), por isso não é recomendada a excisão de nevos com o objetivo de “prevenir” a evolução para melanoma.(72) Além disso indivíduos com muitos nevos possuem risco de desenvolver melanoma não apenas sobre os nevos, mas também nas áreas de pele não acometidas por nevos, remover nevos daria uma falsa sensação de segurança aos pacientes que os removem.(61) Em 2015, Shain *et al.* avaliaram melanomas e nevos associados a eles e demonstraram que os mesmos compartilhavam as mesmas alterações genéticas, reforçando o papel dos nevos como lesões precursoras de melanoma.(73)

Entre os fatores genéticos, aproximadamente 8 a 14% dos pacientes diagnosticados com melanoma apresentam história familiar positiva para essa neoplasia.(74,75). Muitos casos de melanoma ocorrendo em diferentes membros da mesma família decorrem de hábitos de exposição solar compartilhados e não por alterações genéticas que predisponham ao melanoma.(76) Além disso, estima-se que 10% de todos os casos de melanoma sejam causados por mutações germinativas em genes de suscetibilidade, sendo assim considerados hereditários, sendo os principais genes associados o inibidor 2 da quinase dependente de ciclina (CDKN2A), quinase dependente de ciclina 4 (CDK4) e receptor da melanocortina 1 (MC1R).(15,77,78) O melanoma familiar em geral tem diagnóstico mais precoce, espessura tumoral mais fina (Breslow) e maior número de tumores múltiplos do que o melanoma não familiar.(78,79)

Embora mais de 120 genes estejam envolvidos na regulação do processo de pigmentação da pele, polimorfismos no gene regulador MC1R resultam nos diferentes fenótipos de tons de pele, que determinam a sensibilidade à radiação solar, com influência na propensão ao câncer de pele.(80–84) As variantes do MC1R são chamadas de “r” quando apresentam baixa associação com fenótipo de cabelos ruivos e “R” quando estão altamente ligadas com cabelos ruivos.(80,85) O gene CDKN2A está localizado no braço curto do cromossomo 9, é um gene supressor tumoral que codifica duas proteínas, p14, que atua via proteína p53 para promover apoptose ou interromper o ciclo celular, e p16, uma proteína reguladora do ciclo celular.(76) Aproximadamente 20% das famílias com melanoma em mais de três membros apresentam mutações no CDKN2A.(76) Quando maior o número de familiares afetados com melanoma maior é a chance de haver mutação do CDKN2A.(76) Além do melanoma, mutações do CDKN2A podem predispor também ao câncer de pâncreas, além de aumentarem a predisposição a outros tipos de câncer, a ter câncer de pulmão e de mama.(86,87) Já o gene CDK4 localiza-se no braço longo do cromossomo 12, ele funciona como um oncogene resistente à inibição fisiológica normal via p16.(88)

Em relação aos estudos na população brasileira que abordaram os principais fatores de risco de melanoma, Bakos *et al.*, ao estudar uma amostra de 103 casos de melanoma e 206 controles no Rio Grande do Sul, encontraram um *odds ratio* (OR) para melanoma de 2,7 em pacientes com fototipos I e II, quando comparados aos de fototipos III e IV.(34) Os fototipos mais claros e a presença de efélides foram caracterizados como fatores de risco moderados com OR, respectivamente, de 2,7 e 2,3.(34) Além disso, esse estudo mostrou que o número total de nevos (>30) e a presença de nevos atípicos apresentavam uma tendência de risco para melanoma, enquanto uma história de numerosos (>30) episódios de queimaduras solares ao longo da vida foi um fator de

risco significativo (OR = 11,4).(34) Ainda na região Sul do Brasil, ancestralidade europeia, mais especificamente alemã e italiana, foi associada com maior risco de apresentar melanoma, com OR de 3,5 e de 9,7, respectivamente; ancestralidade indígena foi fator de proteção para desenvolvimento de melanoma (OR = 0,16).(89) Segatto *et al.*, em estudo realizado com a população do Sul do Brasil, observaram ainda que a exposição a pesticidas de forma ocupacional e residencial apresentou um OR de 2,03 (IC 95% 1,03-6,89), sendo o risco aumentado ainda mais quando o uso foi realizado em ambiente fechado por mais de 10 anos (OR 2,84, IC 95% 1,56-5,33).(90) De forma complementar, outro estudo mostrou que os fatores ambientais têm um papel importante na ocorrência de melanoma na região sul do Brasil, evidenciado pela história frequente de queimaduras solares, pequeno número de melanomas diagnosticados em áreas não fotoexpostas e elevada prevalência de pacientes fototipo I.(17) Carvalho *et al.*, estudaram em uma amostra de Porto Alegre fatores de risco para predisposição hereditária ao melanoma, entre os quais história familiar ou pessoal de melanoma ou câncer de pâncreas, múltiplos melanomas primários e síndrome do nevo displásico, encontrando a presença de ao menos um fator de risco em 16% dos pacientes.(15) Nesta mesma população, Ashton-Prolla *et al.* analisaram geneticamente uma amostra de 30 indivíduos com risco de melanoma hereditário e encontraram que 13,33% apresentavam o polimorfismo A148T (p.A148T) do gene CDKN2A, enquanto em 6,9% foram detectadas mutações do gene CDKN2A.(17) Confirmando o papel da variante p.A148T do gene CDKN2A como um alelo de suscetibilidade com baixa penetrância para melanoma, Bakos *et al.* demonstraram sua presença em 12,6% dos pacientes com melanoma (n = 127), e apenas em 3,9% no grupo controle (n = 128) (p=0,009), o estudo demonstrou ainda que o alelo demonstrava ancestralidade Europeia, principalmente alemã.(35) Após o estudo de Bakos *et al.*, Grazziotin *et al.* realizaram um estudo de

caso e controle, com uma amostra de 33 pacientes com melanoma, sendo 5 deles com melanoma múltiplo primário e 28 com mais de dois familiares com histórico de melanoma, e 29 controles.(33) O estudo não observou mutações funcionais no gene CDKN2A e no gene CDK4. Além disso, variantes infrequentes de polimorfismo em *locis* de gene CDKN2A foram observadas em 15 participantes, e 24 pacientes com melanoma (72.8%) e 70% dos controles apresentaram alguma variante infrequente no MC1R (P = 0,372).(33)

Baseado em todos os fatores de risco descritos acima, Bakos *et al.* publicaram um escore para avaliar o risco de desenvolvimento de melanoma na população brasileira.(91) O estudo de caso e controle realizado na população do sul do país (n = 117) observou que os fatores mais importantes e significativos para a construção do escore foram cor dos cabelos, presença de sardas, número de episódios de queimaduras solares, cor da pele e cor dos olhos.(91)

2.2.4 Manifestações clínicas e classificação

A maioria dos melanomas apresenta coloração marrom-escuro devido à melanina, no entanto em alguns casos, mais especificamente no melanoma amelanótico, ou hipomelanótico, a coloração varia entre o rosa-avermelhado e a coloração da pele. O padrão-ouro para diagnóstico de melanoma segue sendo o exame histopatológico, em conjunto com suas características clínicas, dermatoscópicas e, por vezes, o com auxílio do exame imunohistoquímico.(61) As classificações de melanoma como conhecemos hoje foram introduzidas em 1967 por Wallace Clark e posteriormente corroboradas por Vincent McGovern na década de 70, eles observaram que a maioria dos melanomas se origina de melanócitos epidérmicos e que a maioria deles evoluía através de duas fases de progressão: 1- fase radial de crescimento: crescimento da lesão ao redor de si

mesma como um círculo imperfeito e 2- fase vertical de crescimento, há crescimento em direção à derme ou superiormente formando uma lesão nodular.(92)

Baseado nas características clínico-histológicas, a *World Health Organization* (WHO) classifica os melanomas quatro subtipos maiores: 1- melanoma de espalhamento superficial, caracterizado por apresentar fase de crescimento radial ou horizontal com melanócitos organizados em ninhos ou solitários, em padrão pagetoide, 2- lentigo maligno melanoma, cujas células tumorais encontram-se ao longo da junção dermo-epidérmica e nos anexos cutâneos, 3- melanoma nodular, que em geral apresenta fase de crescimento exclusivamente vertical, e 4- melanoma lentiginoso acral, cujas células se apresentam como unidade únicas ao longo da junção dermo-epidérmica.(16,20,93) Além disso o esquema de classificação da WHO considera algumas situações específicas, incluindo melanoma desmoplásico, melanoma em criança, melanoma nevoide, melanoma surgindo sobre nevo azul, melanoma sobre nevo congênito e melanoma não especificado.(16) Outras classificações consideram o melanoma amelanótico e o de mucosas.(93)

Melanomas em fase inicial (*in situ*) em geral apresentam-se como uma mácula de coloração irregular e bordas irregulares, no entanto a apresentação clínica destas lesões iniciais apresenta algumas variações de acordo com o subtipo envolvido.(93) O lentigo maligno melanoma se desenvolve principalmente na face e pescoço de pacientes mais velhos.(94) Já o melanoma de espalhamento superficial apresenta uma fase inicial de crescimento lateral, para após crescer verticalmente, trata-se do tipo mais comum de melanoma encontrado em indivíduos caucasianos, e ocorre em indivíduos jovens em áreas intermitentemente expostas à radiação ultravioleta.(94) O melanoma nodular apresenta-se como uma lesão nodular pigmentada ou não, de crescimento rápido, podendo apresentar ulceração e sangramento. Por fim, o melanoma lentiginoso acral

ocorre em palmas, plantas e no aparato ungueal, especialmente em pacientes de fototipos mais altos.(93)

O tradicional sistema de estadiamento TNM, (T-tumor primário, N – linfonodos regionais, M – doença sistêmica) proposto pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), já está em sua oitava edição.(95,96) Ele é utilizado para realizar o estadiamento, avaliar o prognóstico e conduzir a tomada de decisões nos pacientes com melanoma. Existe o estadiamento baseado no exame clínico (cTNM) e o baseado no exame clínico e patológico (pTNM).(95,96)

2.3 Nevos melanocíticos

2.3.1 Definição

Nevos melanocíticos são tumores benignos de melanócitos e de células névicas, que produzem melanina, que podem ser localizados na epiderme, na derme ou em ambos locais.(20) Clinicamente nevos melanocíticos podem ser classificados em congênitos, quando presentes ao nascimento ou nos primeiros meses de vida, e adquiridos.(10)

Nevos melanocíticos congênitos (NMC) podem ser classificados baseados em seu tamanho em: pequenos (<1,5cm no maior diâmetro), médios (diâmetro entre 1,5 e 20cm) e grandes ou gigantes (>20cm no maior diâmetro).(97–99) Já os nevos melanocíticos adquiridos podem ser do tipo juncional, intradérmico, composto, nevo azul e nevo de Spitz.

Nevos atípicos, também denominados displásicos, nevo B-K ou nevos de Clark, estão presentes em 2 a 5% de adultos caucasianos, sendo geralmente maiores, com diâmetro superior a 5 mm, e de aparência mais irregular do que nevos comuns, com

distribuição irregular do pigmento na lesão (Figura 3).(20,97,100) Eles foram descritos inicialmente por Clark *et al.*, em 1978, e logo após por Lynch *et al.* no mesmo ano, dentro do contexto do nevo atípico familiar.(100,101) Clark *et al.* avaliaram 37 pacientes de seis famílias com histórico de melanoma, 15 de 17 pacientes que já haviam tido melanoma e 22 de 41 pacientes que não possuíam histórico de melanoma apresentaram nevos atípicos. O estudo documentou fotograficamente também a transformação de dois nevos atípicos em melanoma.(100) Já no artigo de Lynch *et al.*, ele descreve uma família de fototipo II, cujo pai aos 36 anos apresentava mais de 300 nevos, muitos deles atípicos, e já havia apresentado 7 melanomas; sua irmã de 34 anos apresentava mais de 400 nevos, alguns deles atípicos, e já havia sido diagnosticada com quatro melanomas, o primeiro aos 31 anos de idade.(101) Na história pregressa da família, os autores constataram que a mãe dos pacientes havia apresentado dois melanomas e apresenta múltiplos nevos, bem como uma tia paterna (irmã da mãe), que havia falecido devido a um melanoma cutâneo. Baseado nos achados descritos em seu artigo, Lynch *et al.* sugeriram que fosse utilizada a denominação “Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma Syndrome” para descrever famílias com múltiplos nevos, sendo alguns deles atípicos, e com histórico de melanoma em alguns membros.(101) O nome sugerido por Clark foi de “Síndrome do nevo B-K”.(100)

Nevos atípicos podem ser encontrados dentro de um contexto familiar, como descrito acima nos artigos de Lynch e colaboradores e Clark *et al.*, em que vários indivíduos da mesma família são afetados e possuem múltiplas lesões, neste caso denominada de síndrome do nevo atípico, que apresenta risco aumentado de até 500 vezes para desenvolvimento de melanoma, ou de forma esporádica.(102) A síndrome do nevo atípico é uma doença autossômica dominante, cujo diagnóstico é firmado frente aos seguintes achados: 1- ocorrência de melanoma em pelo menos um familiar de primeiro

ou segundo grau, 2- presença de grande número de nevos, em geral acima de 50, sendo que alguns destes apresentam características clínicas atípicas.(103,104)

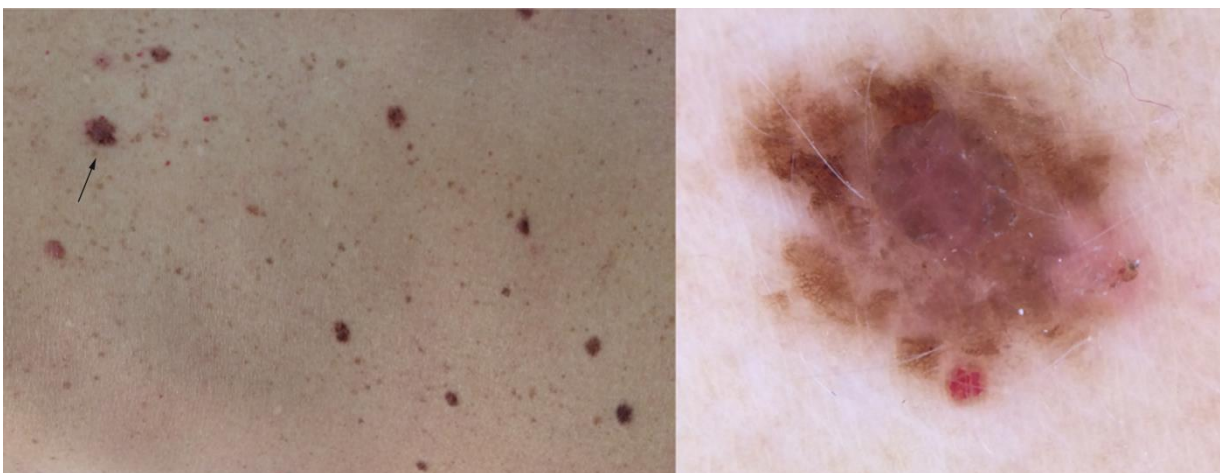


Figura 4: Nevo atípico indicado pela seta preta em imagem clínica (esquerda) e dermatoscópica (imagem à direita). Fonte: acervo da autora.

Os critérios clínicos para diagnóstico de nevo atípico incluem a presença de componente macular em ao menos uma área da lesão somada a três dos seguintes fatores: tamanho maior que 5mm, bordas mal definidas, cores variadas, contorno irregular ou presença de eritema.(13,20) Algumas características diferenciam o nevo atípico do nevo melanocítico adquirido comum: surgimento durante a infância ou puberdade, comportamento dinâmico ao longo dos anos, com modificações na apresentação clínica, além de surgimento de novas lesões durante a vida adulta, inclusive após a quarta década.(97,105) Muitas vezes o termo “nevo atípico” é utilizado clinicamente para designar nevos melanocíticos potencialmente suspeitos, que poderiam apresentar displasia histológica, entretanto, a concordância clínico-histológica é pobre.(20,106)

2.3.2 Epidemiologia e fatores de risco

O desenvolvimento de nevos é processo dinâmico e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais.(107,108) Sua prevalência é ainda relacionada à idade e

raça.(109) A radiação solar é um importante fator de risco ambiental para desenvolvimento de nevos melanocíticos.(110) Em estudo italiano que avaliou 3160 crianças de 13 a 14 anos através de exame clínico e de um questionário sobre dados a respeito da exposição solar, foi observado que nas áreas cronicamente expostas à radiação solar a densidade de nevos melanocíticos comuns era maior do que nas áreas expostas de forma intermitente ou nunca expostas.(70) Além disso as crianças que apresentaram pele mais clara, olhos azuis e cabelos loiros apresentaram maior densidade de nevos. Em relação aos ruivos, eles possuíam menor densidade de nevos. Em relação aos hábitos solares descritos no questionário, o estudo mostrou que a densidade de nevos aumentava conforme aumentava o número de episódios de queimaduras solares prévias descritas.(70) Outro estudo, realizado na Alemanha com 2189 crianças de 6 a 7 anos demonstrou que o número total de nevos era maior quando as mesmas passavam as férias em família em locais ensolarados com radiação ultravioleta intensa. Isto sugere que a exposição solar intensa intermitente possa ser um fator de risco mais significativo para desenvolvimento de nevos melanocíticos.(111) Um estudo de coorte do Colorado, EUA, seguiu 557 crianças nascidas em 1998 dos 3 aos 16 anos, sendo 13,8% delas de origem hispânica, todas elas receberam exames de corpo inteiro para contagem anual do número total de nevos melanocíticos.(112) No período em estudo, houve aumento linear do número total de nevos entre as crianças não hispânicas; nas áreas cronicamente expostas à radiação solar o número de nevos aumentou até a idade de 16 anos, a partir de tal idade o número de nevos estabilizou. O platô no aumento do número de nevos nas áreas cronicamente expostas ao sol sugere que ocorreu um nível de saturação para o dano pela radiação UV, a partir do qual qualquer exposição adicional teria pouco efeito.(57) Já nas áreas expostas intermitentemente à radiação solar este aumento no

número de nevos seguiu ocorrendo linearmente, mesmo após atingir a marca de 16 anos.(112)

Na população caucasiana nevos melanocíticos adquiridos comuns são frequentemente encontrados, sendo que apenas 20% da população caucasiana não apresenta nenhum nevo melanocítico adquirido comum > 2mm de diâmetro.(2,108) Em relação aos nevos atípicos, estudos epidemiológicos referem uma incidência que varia de 1,5% a 53%, tal variação é explicada por diferenças nos critérios diagnósticos clínicos e histológicos utilizados.(113,114) Já os NMC são observados em 1% a 6% dos recém-nascidos.(115) Pacientes com nevo congênito gigante apresentam risco 51,6 vezes maior de desenvolverem melanoma em comparação com a população geral.(116)

2.3.3 Hipóteses sobre nevocênese

O processo de nevocênese é complexo e multifatorial, envolvendo fatores constitucionais e ambientais.(117) Uma das primeiras teorias sobre nevocênese foi proposta por Unna, em 1893, que preconizava que o nevo melanocítico sofreria uma progressão descendente, iniciando como nevo juncional e transformando-se com o passar do tempo em nevo composto e, por fim, intradérmico.(108,118) Teorias posteriores e divergentes surgiram, Cramer propôs um modelo de migração das células névicas ainda no período embrionário, através das células pluripotentes da crista neural e da migração através dos trajetos dos nervos periféricos; de acordo com o autor, a migração de células névicas teria início na derme, e posteriormente ocorreria migração das mesmas em direção à junção dermo-epidérmica.(119) Mais recentemente, Zalaudek *et al.* propuseram a coexistência de duas teorias sobre nevocênese: a via constitucional, que originaria os nevos congênitos de padrão dermatoscópico globular e os nevos que surgem na infância precoce; e a via adquirida, que originaria nevos de padrão reticular,

de surgimento principalmente a partir da puberdade.(108,120) A via constitucional, ou endógena, propõe o desenvolvimento intrauterino dos nevos, através de células melânicas névicas que teriam migrado de forma aberrante durante os primeiros estágios da embriogênese e se depositado na derme.(120) Já a via adquirida, ou exógena, corresponderia a nevos formados em resposta a fatores exógenos, como a exposição intermitente à radiação ultravioleta.(120) Nevos originados da via endógena tenderiam a permanecer durante a vida adulta, enquanto nevos melanocíticos adquiridos tenderiam à involução.(108)

2.3.4 Manifestações clínicas, classificação e achados histológicos

Clinicamente nevos melanocíticos apresentam-se como lesões bem circunscritas, redondas ou ovóides, geralmente medindo de 2 a 6 mm de diâmetro.(109) Ocorrem na forma de máculas de coloração castanha ao preto no caso dos nevos melanocíticos juncionais, e como lesões papulares nos nevos intradérmicos e compostos.(109)

Existem estudos demonstrando que nevos de um mesmo indivíduo tendem a apresentar um padrão “assinatura” na sua visualização clínica, um padrão predominante nos nevos em sua aparência clínica, e também quando é feita análise histológica dos nevos.(121,122) Eles ressaltam os principais padrões clínicos que podem ser observados e seu auxílio na identificação de lesões suspeitas de melanoma, através do “sinal do patinho feio”.(123)

É possível identificar uma associação entre os principais subtipos histológicos de nevos e correlacioná-los com determinados aspectos clínicos e dermatoscópicos: 1- nevos compostos apresentam padrão dermatoscópico globular ou padrão *cobblestone*, este também frequente nos NMC; ambos apresentam histologicamente ninhos de melanócitos na derme papilar; 2- nevos juncionais possuem padrão dermatoscópico reticular e no exame histopatológico apresentam cristas epidérmicas alongadas

pigmentadas com número aumentado de melanócitos na camada basal e com ninhos de melanócitos nas pontas das cristas epidérmicas, 3- nevos com padrão dermatoscópico misto com glóbulos periféricos apresentam ninhos juncionais de melanócitos na parte periférica e ninhos dérmicos e epidérmicos centrais, 4- nevos azuis, cuja dermatoscopia demonstra coloração azulada homogênea, apresentam infiltrado difuso de melanócitos dendríticos e melanófagos na derme papilar e/ou reticular.(108,117,124) Ao compararmos o nevo melanocítico adquirido com o NMC, alguns achados histopatológicos são observados nos NMC: presença de células névicas nos dois terços inferiores da derme reticular ou no tecido subcutâneo, cuja disposição ocorre entre as fibras colágenas, em fila indiana, e envolvimento dos apêndices cutâneos, perineural e perivascular.(125)

2.3.5 Associação dos nevos melanocíticos com melanoma

Cerca de 10 a 40% dos melanomas se desenvolvem a partir de nevos melanocíticos adquiridos, que quando múltiplos ou de características heterogêneas ao exame clínico, são considerados preditores para risco de desenvolvimento de melanoma.(1,2)

O número total de nevos é considerado um dos fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento de melanoma.(1,2,126) Estudos com diferentes populações, tanto em pacientes de fototipos mais baixos, realizados na Europa, Austrália, Estados Unidos da América, e também em pacientes com fototipos mais elevados, realizados no sudeste francês, sul da Espanha, Japão e Argentina encontraram resultados concordantes quanto a associação do número total de nevos e aumento de risco para desenvolvimento de melanoma.(1,127) Além disso, em meta-análise publicada por Caini *et al.* os autores observaram que maior risco é encontrado quando os nevos localizam-se no tronco e nas

pernas.(126) É importante ressaltar que o número total de nevos de cada indivíduo costuma ser dinâmico ao longo da vida: é menor nas faixas etárias mais jovens, se eleva e chega a um número máximo na faixa etária de 45-60 anos, e após esta faixa etária ocorre decréscimo no número destes.(4)

A presença de nevos displásicos constitui um fator de risco para melanoma, assim como portadores da síndrome do nevo displásico, sendo o risco conferido devido à presença de nevos atípicos e não especificamente com o risco individual de transformação maligna do nevo atípico para melanoma.(20)

2.4 Dermatoscopia

2.4.1 Definição

A dermatoscopia, também chamada microscopia de superfície ou microscopia por epiluminescência, é técnica não invasiva *in vivo* que permite avaliar estruturas não visualizadas a olho nu através da ampliação das imagens, observadas por um sistema óptico.(128,129) Relatos de seu uso são descritos desde o século XVII, sendo o primeiro dermatoscópio binocular introduzido por Zeiss na metade do século XX.(129) O primeiro dermatoscópio portátil foi descrito por Goldman em 1958, o equipamento não possuía fonte de luz acoplada, mas permitia uma boa visualização, para os parâmetros da época, com o uso de luz ambiente adequada.(130) Em 1989, Stolz *et al.*, em carta à revista Lancet, descrevem o benefício dos novos dermatoscópios manuais, mais leves e com custo mais acessível, e descrevem o uso no diagnóstico de diferentes lesões na prática clínica.(131) Ainda em 1989 durante o primeiro consenso de terminologia dermatoscópica, em Hamburgo, Alemanha, foram definidos os principais termos dermatoscópicos utilizados.(132) Atualmente, o dermatoscópio é considerado por muitos como o estetoscópio do dermatologista.(133)

Entre os benefícios da dermatoscopia, por se tratar de técnica não invasiva ela permite avaliar as lesões sem as desvantagens associadas aos exames invasivos, como a biópsia cutânea, que causam desconforto ao paciente, exigem maior tempo para sua realização e são mais onerosos.(134) A técnica pode ser considerada uma ligação entre o exame clínico e o exame anatomopatológico.(135)

A dermatoscopia é realizada através de uma lente específica acoplada a um dispositivo, que gera um feixe de luz que incide na superfície cutânea a 20°.(129) Além da magnificar e fornecer fonte de luz, a dermatoscopia torna a camada córnea translúcida e com isso permite a visualização de estruturas localizadas na epiderme e derme superficial.(129,136) Os dois principais cromóforos visualizados à dermatoscopia são a melanina, observada por coloração que varia do preto ao marrom e ao azul-acinzentado, de acordo com a profundidade em que se encontra, e a hemoglobina, presente em lesões vasculares, cuja coloração varia do avermelhado ao violáceo.(137)

O dermatoscópio manual usualmente magnifica a imagem em 10 vezes.(138) Há modelos de dermatoscópio manual que utilizam luz halógena não polarizada e necessitam de imersão em óleo, água ou álcool para evitar a reflexão da luz durante o uso.(138) Alguns autores sugerem o uso de gel de ultrassom quando for utilizado o dermatoscópio de luz não polarizada, pois ele permitiria aplicar menor pressão sobre a pele e, com isso, evitaria o colapso dos vasos, facilitando a visualização das estruturas vasculares.(137,139) Já o dermatoscópio que utiliza luz polarizada, introduzido em 2001, não necessita de meio de imersão, e a técnica dermatoscópica não necessita do contato do aparelho com a superfície cutânea, que é posicionado a cerca de 1cm da pele.(128,140) Na dermatoscopia sob luz polarizada a pele não deve estar ressecada ou com escamas, que causam reflexão da luz e dificultam a visualização das estruturas

dermatoscópicas.(141) A terminologia utilizada para descrever os achados dermatoscópicos é extremamente técnica, e pode ser pouco compreensível fora de contexto, tanto termos descritivos quanto metafóricos são utilizados.(142)

Considerada uma evolução na técnica dermatoscópica, a videodermatoscopia, realizada através de lentes de magnificação acopladas a um sistema de vídeo-câmera, permite maiores ampliações das imagens (x10 a x1000), além do registro fotográfico para comparação das lesões com o passar do tempo.(138) Esses sistemas permitem medições seriadas das lesões em relação ao diâmetro, à assimetria e aos achados dermatoscópicos observados.(143)

A dermatoscopia auxilia nos diagnósticos diferenciais do melanoma, como os nevos melanocíticos, ceratoses seborreicas, carcinomas basocelulares e outras lesões cutâneas.(8,20) Além disso, aumenta a acurácia clínica e permite um diagnóstico mais precoce, antes do aparecimento de alterações clínicas.(6,40)

2.4.2 Dermatoscopia de nevos melanocíticos

A análise dermatoscópica inicial dos nevos envolve três aspectos: estruturas morfológicas específicas, distribuição do pigmento e coloração.(108,144) Os quatro principais padrões dermatoscópicos encontrados nos nevos melanocíticos incluem padrão globular, reticular, acastanhado homogêneo sem estruturas e padrões mistos, que incluem combinações dos três padrões citados.(117,144) O padrão reticular corresponde a uma rede pigmentada acastanhada sobre uma base de coloração castanho claro, já o padrão globular apresenta estruturas pigmentadas arredondadas ou ovais agrupadas, com coloração que varia do preto ao castanho claro.(108) Do ponto de vista histológico, nevos com padrão reticular possuem melanócitos isolados ou em pequenos cordões distribuídos regularmente ao longo da camada basal da epiderme, enquanto os nevos

globulares apresentam formação de ninhos de melanócitos.(145,146) Outros padrões, específicos a determinados nevos, incluem o padrão *cobblestone*, observado em NMC, que apresenta estruturas globulares grandes e agrupadas, com bordas anguladas que lembram pedras de calçamento, e o padrão em estrias radiadas, observado no nevo de Reed, que apresenta estruturas com arranjo radiado, que se assemelham a dedos, de coloração preta ou castanho escuro.(108) Em relação à localização corporal dos nevos, aqueles de padrão globular predominam na cabeça, pescoço e parte superior do tronco, enquanto lesões com padrão reticular, menores e planas tendem a predominar nas extremidades, podendo ocorrer também no tronco.(117,147,148)

A classificação dos nevos melanocíticos proposta por Hofmann-Wellenhof *et al.* demonstrou que os indivíduos tendem a apresentar um padrão dermatoscópico presente em 40% ou mais dos nevos melanocíticos, denominado padrão global de nevos, dado este reiterado por estudos posteriores.(4,6,149) O nevo representativo é definido com base na morfologia, distribuição de pigmento e cor, visto repetidamente no mesmo paciente, ou seja, em mais de 40% dos nevos deste indivíduo.(8) Sendo assim, uma estratégia muito utilizada na prática clínica diária é a avaliação de lesões individuais no contexto do padrão global dos nevos do paciente, determinando se a lesão em estudo faz parte do padrão morfológico daquele indivíduo ou se constitui uma lesão morfolologicamente distinta, configurando o “sinal do patinho feio”, sendo assim passível de suspeição.(6)

Zalaudek *et al.* demonstraram que o padrão global dermatoscópico de nevos pode variar de acordo com os fototipos.(3,8,117,150) Encontraram nevos com hipopigmentação central como o mais prevalente em indivíduos de fototipo I, e predominância de cor castanho claro.(8) Já nos pacientes com fototipo IV, os nevos exibiam hiperpigmentação central e coloração castanho escuro. Nos fototipos

intermediários (II e III), foi encontrada uma associação significativa com a hiperpigmentação e hipopigmentação multifocal. Ao final, o estudo sugere que os dados encontrados estejam relacionados com a produção de maiores níveis de feomelanina (pigmento amarelo-avermelhado) nos indivíduos de fototipos iniciais, enquanto nos fototipos mais elevados ocorre uma maior produção de eumelanina (responsável pela coloração castanho-enegrecido).(8)

Além dessa variabilidade do padrão global de acordo com o fototipo, já foi demonstrado que a faixa etária também exerce uma influência.(4,9,150) Os padrões globulares são os mais encontrados na faixa etária entre os 0 a 15 anos, diminuindo progressivamente com o aumento da idade, cuja correspondência histológica é de nevos compostos ou intradérmicos, com achados congênitos.(4,9) Já a forma retículo-homogêneo é a forma morfológica mais comumente encontrada nas faixas etárias acima dos 15 anos, atingindo um pico de nos indivíduos maiores que 60 anos (48%) e correspondendo a nevos juncionais, lentiginosos ou compostos na histologia.(4,9) Quanto à distribuição do pigmento, foi encontrado que os nevos nos indivíduos entre 0 a 15 anos apresentam mais pigmentação homogênea, enquanto a faixa etária entre 16 a 30 anos apresenta hiperpigmentação central.(4) Um achado interessante é de que ao longo da vida o número total de nevos aumenta progressivamente, atingindo um pico ao redor dos 45-60 anos, com um decréscimo no número após essa idade.(4,9)

Além disso, tal como nos nevos comuns, os nevos atípicos também apresentam um padrão mais prevalente, encontrado em mais de 40% das lesões.(149) O estudo de Hofmann-Wellenhof *et al.*, propôs uma classificação dermatoscópica de nevos atípicos em seis principais subtipos: padrão reticular, globular, homogêneo, reticular-homogêneo, retículo-globular e globular-homogêneo (**Tabela 1**); os autores sugerem

ainda que pode ser importante investigar se algum padrão dermatoscópico específico de nevo atípico seria mais associado ao desenvolvimento de melanoma cutâneo.(149)

Tabela 1: Definições de tipos de nevos atípicos

Padrão	Definição
Reticular	Rede pigmentada
Globular	Numerosos glóbulos ou pontos
Homogêneo	Pigmentação acastanhada homogênea
Reticulo-globular	≥ 3 malhas de rede pigmentada com ≥ 3 pontos ou glóbulos
Reticulo-homogêneo	≥ 3 malhas de rede pigmentada com pigmentação acastanhada homogênea em ao menos um quarto da lesão
Globular-homogêneo	≥ 3 glóbulos ou pontos com pigmentação acastanhada homogênea em ao menos um quarto da lesão
Não Classificável	Sem padrão específico

Adaptado de: Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). Arch Dermatol 2001;137:1575–80

Até o presente momento, dois estudos foram encontrados na literatura com o objetivo de avaliar a existência de um padrão específico de nevos comuns e atípicos em pacientes com melanoma. No primeiro estudo, 20 pacientes com melanoma e 20 controles tiveram apenas os nevos do dorso dos pacientes incluídos na análise, e se observou que a presença de nevos com padrão dermatoscópico reticular-globular foi

associado ao grupo de melanoma (OR= 2,9, p=0,003).(13) Além disso, a presença de glóbulos foi observada mais frequentemente no grupo de melanoma (OR=2,3, 0=0,0001).(13) Contudo, este trabalho piloto apresenta algumas limitações além da pequena amostragem: não há menção para cegamento dos avaliadores quanto à categoria; a seleção dos pacientes para o grupo controle incluiu apenas indivíduos com múltiplos nevos grandes, considerados com um maior risco de melanoma e não foram incluídos os nevos do restante do tegumento. Finalmente, os autores citam que, na população geral, as diferenças dermatoscópicas observadas poderiam ser outras das encontradas no estudo, já que nessa amostra foram escolhidos indivíduos com nevos fenotipicamente muito semelhantes (todos os pacientes do estudo possuíam nevos atípicos e sabemos que na população geral apenas uma parcela os possui).(13) Douglas e colaboradores avaliaram nevos de todo o corpo em 34 pacientes com alto risco para desenvolvimento de melanoma e 31 controles.(14) Este estudo não encontrou diferença no padrão global de nevos entre os grupos. Limitações a este estudo incluem o fato de somente indivíduos com fototipos de I a III terem sido incluídos e o tamanho amostral.(14)

3. JUSTIFICATIVA

A dermatoscopia é um método não invasivo, de fácil aplicabilidade, que se tornou um instrumento vital na avaliação de lesões melanocíticas.(6,9,40) Essa técnica permite analisar o padrão global dos nevos do paciente, assim como apontar lesões morfológicamente distintas daquele padrão, sinalizando nevos suspeitos. Nesse contexto, a identificação de um padrão dermatoscópico de nevos relacionado a um risco maior de desenvolvimento de melanoma pode ser importante para direcionar

intervenções de triagem e seguimento em grupos de alto risco. Até o presente momento, há apenas um estudo piloto sobre o tema e outro estudo australiano com pequeno número de pacientes estudados, justificando a realização de um estudo mais amplo, com uma amostragem populacional maior.

O melanoma cutâneo, quando diagnosticado precocemente, é potencialmente curável, enquanto a mortalidade é elevada quando diagnosticado em estágios mais avançados.(15) Medidas voltadas para a prevenção primária e secundária podem ajudar a prevenir casos, identificar indivíduos com maior risco, possibilitando o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, diminuindo a morbi-mortalidade e os gastos relacionados com seu tratamento.(151)

3.1 Hipótese

Pacientes com melanoma cutâneo apresentam um padrão dermatoscópico global de nevos melanocíticos distinto.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

O objetivo principal deste estudo é identificar se existe um padrão dermatoscópico global específico dos nevos melanocíticos adquiridos comuns nos pacientes com história prévia de melanoma cutâneo.

4.2 Objetivos secundários

Descrever a prevalência dos padrões dermatoscópicos dos nevos da amostra populacional deste estudo comparando os achados observados no casos e nos controles.

Verificar as diferenças entre as características dermatoscópicas dos nevos comuns e atípicos entre pacientes que tiveram melanoma e que não tiveram melanoma.

5. REFERÊNCIAS

1. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102(5):695–9.
2. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O’Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J Clin Res Ed* 1986;292(6535):1555–9.
3. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using Dermoscopic Criteria and Patient-Related Factors for the Management of Pigmented Melanocytic Nevi. *Arch Dermatol* 2009;145(7):816-26.
4. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2006;154(2):299–304.
5. Tromme I, Sacré L, Hammouch F, Legrand C, Marot L, Vereecken P, et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study: Digital dermoscopy in daily practice. *Br J Dermatol* 2012;167(4):778–86.
6. Argenziano G, Albertini G, Castagnetti F, De Pace B, Di Lernia V, Longo C, et al. Early diagnosis of melanoma: what is the impact of dermoscopy?: Melanoma and dermoscopy. *Dermatol Ther* 2012;25(5):403–9.
7. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, et al. Dermoscopy of patients with multiple nevi: Improved management

- recommendations using a comparative diagnostic approach. *Arch Dermatol* 2011;147(1):46–9.
8. Zalaudek I, Argenziano G, Mordente I, Moscarella E, Corona R, Sera F, et al. Nevus Type in Dermoscopy Is Related to Skin Type in White Persons. *Arch Dermatol* 2007;143(3):351-6.
 9. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, et al. Frequency of Dermoscopic Nevus Subtypes by Age and Body Site: A Cross-sectional Study. *Arch Dermatol* 2011;147(6):663.
 10. Brooks C, Scope A, Braun RP, Marghoob AA. Dermoscopy of nevi and melanoma in childhood. *Expert Rev Dermatol* 2011;6(1):19–34.
 11. Oliveria SA, Yagerman SE, Jaimes N, Goodwin AI, Dusza SW, Halpern AC, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of new naevi in adults: results from a cohort study. *Br J Dermatol* 2013;169(4):848–53.
 12. Sosa-Seda IM, Valentín-Nogueras S, Figueroa LD, Sánchez JL, Mercado R. Clinical and dermoscopic patterns of melanocytic nevi in Hispanic adolescents: a descriptive study. *Int J Dermatol* 2014;53(3):280–7.
 13. Lipoff JB, Scope A, Dusza SW, Marghoob AA, Oliveria SA, Halpern AC. Complex dermoscopic pattern: a potential risk marker for melanoma. *Br J Dermatol* 2008;158(4):821–4.
 14. Douglas NC, Borgovan T, Carroll MJ, Williams PF, Berry EG, Siskind V, et al. Dermoscopic naevus patterns in people at high versus moderate/low melanoma

risk in Queensland: Dermoscopic naevus patterns in Queensland. *Australas J Dermatol* 2011;52(4):248–53.

15. Carvalho CA, Cunha ME da, Giugliani R, Bakos L, Ashton-Prolla P. Hereditary melanoma: prevalence of risk factors in a group of patients in Southern Brazil. *An Bras Dermatol* 2004;79(1):53–60.
16. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob J-J, Halpern A, et al. Melanoma. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1(1):15003.
17. Ashton-Prolla P, Bakos L, Junqueira G, Giugliani R, Azevedo SJ, Hogg D. Clinical and Molecular Characterization of Patients at Risk for Hereditary Melanoma in Southern Brazil. *J Invest Dermatol* 2008;128(2):421–5.
18. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(1):51–65.
19. Denkler K, Johnson J. A Lost Piece of Melanoma History: *Plast Reconstr Surg* 1999;104(7):2149–53.
20. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41(1):28–44.
21. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41(1):45–60.
22. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009;27(1):3–9.

23. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* 2013;132(2):385–400.
24. Kim SY, Yun SJ. Cutaneous Melanoma in Asians. *Chonnam Med J* 2016;52(3):185.
25. Tod BM, Kellett PE, Singh E, Visser WI, Lombard CJ, Wright CY. The incidence of melanoma in South Africa: An exploratory analysis of National Cancer Registry data from 2005 to 2013 with a specific focus on melanoma in black Africans. *South Afr Med J* 2019;109(4):246–53.
26. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *Vivo Athens Greece* 2014;28(6):1005–11.
27. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
28. Garbe C, Keim U, Eigentler TK, Amaral T, Katalinic A, Holleczek B, et al. Time trends in incidence and mortality of cutaneous melanoma in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(7):1272–80.
29. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(9):1170–8.

30. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GRC, Ring I. Trends for in situ and Invasive Melanoma in Queensland, Australia, 1982–2002. *Cancer Causes Control* 2006;17(1):21–7.
31. Instituto Nacional do Câncer. Instituto Nacional do Câncer - Câncer de pele melanoma [Internet]. 2021 [citado 21 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>
32. Gomes da Silva J de A. Estimativa 2016: A incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. 2016. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2016/
33. Grazziotin TC, Rey MCW, Bica CG, Pinto LA, Bonamigo RR, Puig-Butille JA, et al. Genetic variations of patients with familial or multiple melanoma in Southern Brazil: Genetic variations of patients with melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(2):e179–85.
34. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CSM, Sperhacke CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol* 2002;41(9):557–62.
35. Bakos RM, Besch R, Zoratto GG, Godinho JM, Mazzotti NG, Ruzicka T, et al. The CDKN2A p.A148T variant is associated with cutaneous melanoma in Southern Brazil: CDKN2A p.A148T and melanoma in Southern Brazil. *Exp Dermatol* 2011;20(11):890–3.
36. de Melo AC, Wainstein AJA, Buzaid AC, Thuler LCS. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental

- mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Res* 2018;28(6):629–36.
37. Lima AS de, Stein CE, Casemiro KP, Rovere RK. Epidemiology of melanoma in the South of Brazil: study of a city in the Vale do Itajaí from 1999 to 2013. *An Bras Dermatol* 2015;90(2):185–9.
38. Bressac-de-Paillerets B, Avril M-F, Chompret A, Demenais F. Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. *Biochimie* 2002;84(1):67–74.
39. Mar V, Wolfe R, Kelly JW. Predicting melanoma risk for the Australian population: Predicting melanoma risk for Australians. *Australas J Dermatol* 2011;52(2):109–16.
40. Puig S. A new era in melanoma: Editorial. *Dermatol Ther* 2012;25(5):389–91.
41. Nestle FO, Halpern AC. Sessão 18: 113- Melanoma. In: *Dermatologia - Bologna*, JL; Jorizzo, JL; Schaffer, JV. 3º ed Rio de Janeiro: Mosby Elsevier; 2015. p. 1885–914.
42. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001;12(1):69–82.
43. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation. Epstein FH, organizador. *N Engl J Med* 1999;340(17):1341–8.

44. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499(7457):214–8.
45. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1 Suppl 1):S10-19.
46. Timares L, Katiyar SK, Elmetts CA. DNA damage, apoptosis and langerhans cells--Activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol* 2008;84(2):422–36.
47. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. *Dermatol Ther* 2014;4(1):11–31.
48. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update: Pathology and pathobiology of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007;157:18–20.
49. Fu W, Cockerell CJ. The Actinic (Solar) Keratosis: A 21st-Century Perspective. *Arch Dermatol* 2003; 139(1):66-70
50. von Thaler A-K, Kamenisch Y, Berneburg M. The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exp Dermatol* 2010;19(2):81–8.
51. Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis: UVA Radiation and DNA Damage in Melanoma Pathogenesis. *Environ Mol Mutagen* 2018;59(5):438–60.

52. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor Tanning and Risk of Melanoma: A Case-Control Study in a Highly Exposed Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1557–68.
53. Vogel RI, Ahmed RL, Nelson HH, Berwick M, Weinstock MA, Lazovich D. Exposure to Indoor Tanning Without Burning and Melanoma Risk by Sunburn History. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(7):dju219.
54. Nilsen LTN, Hannevik M, Veierød MB. Ultraviolet exposure from indoor tanning devices: a systematic review. *Br J Dermatol* 2016;174(4):730–40.
55. Ezzedine K, Mauger E, Latreille J, Jdid R, Malvy D, Gruber F, et al. Freckles and solar lentigines have different risk factors in Caucasian women: Risk factors of freckles and lentigines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(3):e345–56.
56. Praetorius C, Sturm RA, Steingrimsson E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27(3):339–50.
57. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic Nevi, Solar Keratoses, and Divergent Pathways to Cutaneous Melanoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2003;95(11):806–12.
58. Pandeya N, Kvaskoff M, Olsen CM, Green AC, Perry S, Baxter C, et al. Factors Related to Nevus-Associated Cutaneous Melanoma: A Case-Case Study. *J Invest Dermatol* 2018;138(8):1816–24.
59. Dessinioti C, Geller A, Stergiopoulou A, Swetter S, Baltás E, Mayer J, et al. Nevus Count Associations with Thinner Nodular or Superficial Spreading Melanoma. *Acta Derm Venereol* 2019;99(6):614–5.

60. Dessinioti C, Geller AC, Whiteman DC, Garbe C, Grob JJ, Kelly JW, et al. Not all melanomas are created equal: A review and call for more research into nodular melanoma. *Br J Dermatol* 2021; doi: 10.1111/bjd.20388. Online ahead of print.
61. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(4):500–22.
62. Purdue MP. Re: Determinants of BRAF Mutations in Primary Melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):401–2.
63. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med* 2005;353(20):2135–47.
64. Miller RW. Special susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. *Environ Health Perspect* 1995;103(suppl 6):41–4.
65. Green A, MacLennan R, Siskind V. Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma. *Int J Cancer* 1985;35(3):297–300.
66. Holman CD, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1984;72(2):257–66.
67. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66(2):387–95.

68. Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, Newton-Bishop JA, Cuzick J, Hersey P, et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: a case-control study in New South Wales, Australia. *Int J Cancer* 1996;67(4):485–91.
69. Weiss J, Bertz J, Jung EG. Malignant Melanoma in Southern Germany: Different Predictive Value of Risk Factors for Melanoma Subtypes. *Dermatology* 1991;183(2):109–13.
70. Carli P, Naldi L, Lovati S, Vecchia CL, Oncology Cooperative Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: A prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer* 2002;101(4):375–9.
71. Bevona C. Cutaneous Melanomas Associated With Nevi. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1620.
72. Tsao H. The Transformation Rate of Moles (Melanocytic Nevi) Into Cutaneous Melanoma: A Population-Based Estimate. *Arch Dermatol* 2003;139(3):282.
73. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373(20):1926–36.
74. Grange F, Chompret A, Guilloud-Bataille M, Guillaume JC, Margulis A, Prade M, et al. Comparison between familial and nonfamilial melanoma in France. *Arch Dermatol* 1995;131(10):1154–9.

75. Huber J, Ramos ES. The P48T germline mutation and polymorphism in the CDKN2A gene of patients with melanoma. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(2):237–41.
76. Goldstein AM, Tucker MA. Genetic Epidemiology of Cutaneous Melanoma: A Global Perspective. *Arch Dermatol* 2001; 137(11):1493-6.
77. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(14):1039–71.
78. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(3):395–407.
79. Barnhill RL, Roush GC, Titus-Ernstoff L, Ernstoff MS, Duray PH, Kirkwood JM. Comparison of Nonfamilial and Familial Melanoma. *Dermatology* 1992;184(1):2–7.
80. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Melanocortin 1 Receptor Variants: Functional Role and Pigmentary Associations: Photochemistry and Photobiology. *Photochem Photobiol* 2011;87(5):978–87.
81. Lira FE, Podlipnik S, Potrony M, Tell-Martí G, Calbet-Llopart N, Barreiro A, et al. Inherited *MC1R* variants in patients with melanoma are associated with better survival in women. *Br J Dermatol* 2020;182(1):138–46.
82. Wendt J, Mueller C, Rauscher S, Fae I, Fischer G, Okamoto I. Contributions by *MC1R* Variants to Melanoma Risk in Males and Females. *JAMA Dermatol* 2018;154(7):789.

83. Taylor NJ, Reiner AS, Begg CB, Cust AE, Busam KJ, Anton-Culver H, et al. Inherited variation at *MC1R* and *ASIP* and association with melanoma-specific survival: *MC1R* and *ASIP* Associations with Melanoma Survival. *Int J Cancer* 2015;136(11):2659–67.
84. Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. *MC1R* variants, melanoma and red hair color phenotype: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122(12):2753–60.
85. Rouzaud F, Kadarko AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. *MC1R* and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res Mol Mech Mutagen* 2005;571(1–2):133–52.
86. Potrony M, Puig-Butillé JA, Aguilera P, Badenas C, Carrera C, Malvehy J, et al. Increased prevalence of lung, breast, and pancreatic cancers in addition to melanoma risk in families bearing the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A mutation: Implications for genetic counseling. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(5):888–95.
87. Goldstein AM. Familial melanoma, pancreatic cancer and germline *CDKN2A* mutations. *Hum Mutat* 2004;23(6):630–630.
88. Leonardi G, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos D, McCubrey J, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol* 2018; 52(4):1071-1080.
89. Bakos L, Masiero NCMS, Bakos RM, Burtet RM, Wagner MB, Benzano D. European ancestry and cutaneous melanoma in Southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(3):304–7.

90. Segatto MM, Bonamigo RR, Hohmann CB, Müller KR, Bakos L, Mastroeni S, et al. Residential and occupational exposure to pesticides may increase risk for cutaneous melanoma: a case-control study conducted in the south of Brazil. *Int J Dermatol* 2015;54(12):e527-538.
91. Bakos L, Mastroeni S, Bonamigo RR, Melchi F, Pasquini P, Fortes C. A melanoma risk score in a Brazilian population. *An Bras Dermatol* 2013;88(2):226–32.
92. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology* 1970;2(2):85–98.
93. LeBoit PE, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, organizadores. *Pathology and genetics of skin tumours: [... reflects the views of a working group that convened for an editorial and consensus conference in Lyon, France, September 22 - 25, 2003]*. Reprinted. Lyon: IARC Press; 2007. 355 p. (World Health Organization Classification of tumours).
94. Tucker MA. Melanoma Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(3):383–95.
95. American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging System [Internet]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>
96. Gomes E, Landman G, Belfort F, Schmerling R. Estadiamento do Melanoma pela AJCC- 8ª edição - 2017. *Boletim do Grupo Brasileiro do Melanoma* 2017;76:3–7.

97. Noto G. On the clinical significance of cutaneous melanoma's precursors. *Indian Dermatol Online J* 2012;3(2):83.
98. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: Clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2):197–203.
99. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1979;1(2):123–30.
100. Clark WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. “The B-K mole syndrome”. *Arch Dermatol* 1978;114(5):732–8.
101. Lynch HT, Frichot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978;15(5):352–6.
102. Greene MH, Clark WH, Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 1985;102(4):458–65.
103. NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268(10):1314–9.
104. Rezze GG, Leon A, Duprat J. Nevo displásico (nevo atípico). *An Bras Dermatol* 2010;85(6):863–71.
105. Fuller SR, Bowen GM, Tanner B, Florell SR, Grossman D. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. *Dermatol Surg* 2007;33(10):1198–206

106. Antonio JR, Soubhia RMC, D'Avila SCGP, Caldas AC, Trídico LA, Alves FT. Correlation between dermoscopic and histopathological diagnoses of atypical nevi in a dermatology outpatient clinic of the Medical School of São José do Rio Preto, SP, Brazil. *An Bras Dermatol* 2013;88(2):199–203.
107. Rogers T, Marino ML, Raciti P, Jain M, Busam KJ, Marchetti MA, et al. Biologically distinct subsets of nevi. *G Ital Dermatol E Venereol* 2016;151(4):365–84.
108. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, Argenziano G, Ferrara G, Petrillo L, et al. A dual concept of nevogenesis: Theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(11):985–91.
109. Rabinovitz HS, Barnhill RL. Sessão 18: 112- Neoplasias Melanocíticas Benignas. In: *Dermatologia - Bologna, JL; Jorizzo, JL; Schaffer, JV. 3º ed Rio de Janeiro: Mosby Elsevier; 2015. p. 1851–84.*
110. Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K, et al. Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol* 1996;132(12):1473–8.
111. Gefeller O, Tarantino J, Lederer P, Uter W, Pfahlberg AB. The relation between patterns of vacation sun exposure and the development of acquired melanocytic nevi in German children 6-7 years of age. *Am J Epidemiol* 2007;165(10):1162–9.
112. Asdigian NL, Barón AE, Morelli JG, Mokrohisky ST, Aalborg J, Dellavalle RP, et al. Trajectories of Nevus Development From Age 3 to 16 Years in the Colorado Kids Sun Care Program Cohort. *JAMA Dermatol* 2018;154(11):1272.

113. Piepkorn M, Meyer LJ, Goldgar D, Seuchter SA, Cannon-Albright LA, Skolnick MH, et al. The dysplastic melanocytic nevus: a prevalent lesion that correlates poorly with clinical phenotype. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(3):407–15.
114. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The dysplastic nevus. *Clin Dermatol* 2009;27(1):103–15.
115. Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Frequency of Congenital Nevi, Nevi spili and Cafe-au-Lait Spots and Their Relation to Nevus Count and Skin Complexion in 939 Children. *Dermatology* 1990;180(3):118–23.
116. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CMAM. Risk of Malignant Transformation of Congenital Melanocytic Nevi: A Retrospective Nationwide Study from the Netherlands: *Plast Reconstr Surg* 2005;116(7):1902–9.
117. Zalaudek I, Catricalà C, Moscarella E, Argenziano G. What dermoscopy tells us about nevogenesis. *J Dermatol* 2011;38(1):16–24.
118. Krenzel S. Nevogenesis--new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol* 2005;27(5):456–65.
119. Cramer SF. The melanocytic differentiation pathway in congenital melanocytic nevi: theoretical considerations. *Pediatr Pathol* 1988;8(3):253–65.
120. Zalaudek I, Leinweber B, Hofmann-Wellenhof R, Scope A, Marghoob AA, Ferrara G, et al. The Epidermal and Dermal Origin of Melanocytic Tumors: Theoretical Considerations Based on Epidemiologic, Clinical, and Histopathologic Findings: *Am J Dermatopathol* 2008;30(4):403–5.
121. Suh K-Y, Bologna JL. Signature nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):508–14.

122. Hurwitz RM, Buckel LJ. Signature nevi: individuals with multiple melanocytic nevi commonly have similar clinical and histologic patterns. *Dermatol Pract Concept* 2011;1(1):13–7.
123. Grob JJ, Bonerandi JJ. The “ugly duckling” sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998;134(1):103–4.
124. Rezze GG, Sá BCS de, Neves RI. Dermatoscopia: o método de análise de padrões. *An Bras Dermatol* 2006;81(3):261–8.
125. Mark GJ, Mihm MC, Liteplo MG, Reed RJ, Clark WH. Congenital melanocytic nevi of the small and garment type. Clinical, histologic, and ultrastructural studies. *Hum Pathol* 1973;4(3):395–418.
126. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer* 2009;45(17):3054–63.
127. Rokuhara S, Saida T, Oguchi M, Matsumoto K, Murase S, Oguchi S. Number of acquired melanocytic nevi in patients with melanoma and control subjects in Japan: nevus count is a significant risk factor for nonacral melanoma but not for acral melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):695–700.
128. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA. Dermatoscopia para principiantes (i): características generales. *SEMERGEN - Med Fam* 2017 Apr;43(3):216-221.

129. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol* 2008;47(7):712–9.
130. Goldman L. A Simple Portable Skin Microscope for Surface Microscopy. *Arch Dermatol* 1958;78(2):246.
131. Stolz W. SKIN SURFACE MICROSCOPY. *The Lancet*. outubro de 1989;334(8667):864–5.
132. Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, et al. Terminology in surface microscopy. Consensus meeting of the Committee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Hamburg, Federal Republic of Germany, Nov. 17, 1989. *J Am Acad Dermatol*. dezembro de 1990;23(6 Pt 1):1159–62.
133. Russo T, Piccolo V, Lallas A, Argenziano G. Recent advances in dermoscopy. *F1000Research* [Internet]. 17 de fevereiro de 2016 [citado 7 de maio de 2016]; Disponível em: <http://f1000research.com/articles/5-184/v1>
134. Malvey J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:3–8.
135. Tschandl P, Argenziano G, Bakos R, Gourhant J-Y, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, et al. Dermoscopy and entomology (entomodermoscopy). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(7):589–96.
136. Hirokawa D, Lee JB. Dermatoscopy: an overview of subsurface morphology. *Clin Dermatol* 2011;29(5):557–65.

137. Martín JM, Bella-Navarro R, Jordá E. [Vascular patterns in dermoscopy]. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2012;103(5):357–75.
138. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermatoscopy: Alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1135–46.
139. Ayhan E, Ucmak D, Akkurt Z. Vascular structures in dermoscopy. *An Bras Dermatol* 2015;90(4):545–53.
140. Lee JB, Hirokawa D. Dermatoscopy: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(3):303–10.
141. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(3):361–74.
142. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatology: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(6):1093–106.
143. Rubegni P, Burrioni M, Andreassi A, Fimiani M. The role of dermoscopy and digital dermoscopy analysis in the diagnosis of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 2005;141(11):1444–6.
144. McWhirter SR, Duffy DL, Lee KJ, Wimberley G, McClenahan P, Ling N, et al. Classifying dermoscopic patterns of naevi in a case-control study of melanoma. Chammas R, organizador. *PLOS ONE* 2017;12(10):e0186647.

145. Ferrara G, Argenziano G, Giorgio CM, Zalaudek I, Kittler H. Dermoscopic-Pathologic Correlation: Apropos of Six Equivocal Cases. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28(3):157–64.
146. Schneckenreither G, Tschandl P, Rippinger C, Sinz C, Brunmeir D, Popper N, et al. Reproduction of patterns in melanocytic proliferations by agent-based simulation and geometric modeling. *PLoS Comput Biol* 2021;17(2):e1008660.
147. Seidenari S, Pellacani G, Martella A, Giusti F, Argenziano G, Buccini P, et al. Instrument-, age- and site-dependent variations of dermoscopic patterns of congenital melanocytic naevi: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2006;155(1):56–61.
148. Gamo R, Malveyh J, Puig S, Fuentes M-E, Naz E, Gómez de la Fuente E, et al. Dermoscopic Features of Melanocytic Nevi in Seven Different Anatomical Locations in Patients With Atypical Nevi Syndrome: *Dermatol Surg* 2013;39(6):864–71.
149. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol* 2001;137(12):1575–80.
150. Zalaudek I, Manzo M, Savarese I, Docimo G, Ferrara G, Argenziano G. The Morphologic Universe of Melanocytic Nevi. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28(3):149–56.
151. Guy GP, Ekwueme DU, Tangka FK, Richardson LC. Melanoma Treatment Costs. *Am J Prev Med* 2012;43(5):537–45.

152. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010;49(4):362–76.
153. Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(21):591–6.
154. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol* 2020;1268:123–39.
155. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, et al. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011;147(6):663–70.

6. ARTIGO

Revista para a qual será enviado para publicação: The Journal of Dermatology

(Fator de Impacto: 4.005)

Title Page:

Title: Dermoscopic nevus patterns associated to melanoma patients: a case-control study

Key words: atypical nevus; dermoscopy; nevus, dysplastic; melanoma; nevus, pigmented

MANUSCRIPT WORD COUNT: 2369

TABLE COUNT: 3

Authors

1. Clarissa Prieto Herman Reinehr
2. Renato Marchiori Bakos

Highest Earned Academic Degrees

1. Masters in Medical Sciences from the Universidade Federal do Rio Grande do Sul
2. PhD in Medical Sciences from the Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Institutional Affiliations

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Location:

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santana - Porto Alegre, RS - Brazil

- 90035-000

Corresponding author: Clarissa Prieto Herman Reinehr

E-mail: cla.reinehr@gmail.com

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santana - Porto Alegre, RS -

Brazil - 90035- 000

Phone: +55 51 33598023 / +55 51 997060394

Statement of all funding sources for the work: FIPE from Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Publishable conflict of interest statement: All authors declare no conflict of interest

Title: Dermoscopic nevus patterns associated to melanoma patients: a case-control study

ABSTRACT

Introduction: The quantitative and qualitative presence of melanocytic nevi is considered significant risk factors for melanoma. Little is known if patients showing any of the recognized global dermoscopic nevus patterns might also be considered at increased risk for the disease.

Objective: We aimed to investigate the frequency of global dermoscopic patterns of common nevi among melanoma patients and compare to controls as well as the dermoscopic patterns of atypical nevi between the groups.

Methods: We included consecutive melanoma patients and age- and sex-coordinated controls presenting to our Department with at least 10 melanocytic nevi. Total body examination was performed and all nevi had their dermoscopic pattern described. Global dermoscopic patterns of nevi were compared between groups as well as atypical nevi patterns. Finally nevi patterns were stratified by their location and also compared between groups.

Results: We included 120 melanoma patients and 120 controls. Melanoma patients presented a larger number of common ($p=0.002$) and atypical melanocytic nevi ($p<0.001$). No difference in the global dermatoscopic pattern of common nevi was observed between groups. Complex pattern of atypical nevi was associated to melanoma ($OR=2.87$). Melanoma patients also showed more common nevi with reticular pattern on the back ($p=0.014$) and lower limbs ($p=0.041$) as well as atypical nevi on the back with reticular pattern ($p=0.01$), with reticular-homogeneous pattern ($p=0.001$) and with

reticular-globular pattern ($p=0.048$) than controls. Nevi with a multifocal pigmentation were also more frequent among melanoma patients (OR 2.61).

Conclusion: Melanoma patients tend to present a higher number of common reticular nevi on the back and lower limbs as well as atypical nevi with a complex pattern, especially reticular, reticular-homogeneous and reticular-globular atypical nevi on the back.

Key words: atypical nevus; dermoscopy; nevus, dysplastic; melanoma; nevus, pigmented

Introduction

Melanoma is a multifactorial disease that corresponds to 1% of malignant skin tumors and it is the main cause of death due to skin diseases.(17) Several genotypic, phenotypic and environmental risk factors have been already identified.(20,21,152) Among them qualitative and quantitative presence of melanocytic nevi are considered some of the most relevant risk factors for cutaneous melanoma. Patients with more than 100 common nevi have an increased risk for developing the disease as well as those with five atypical nevi or more.(20)

In dermoscopy melanocytic nevi may show similar features in most of the patients, the so called “signature pattern nevus”. It has been described when one or more dermoscopic patterns of nevi are observed in at least 40% of all nevi presented by the patient.(149) A few studies have previously demonstrated that melanoma patients might show distinct dermoscopic patterns of melanocytic nevi in comparison to non-melanoma patients.(13,14)

As melanoma incidence increases worldwide in the white population,(153,154) to identify high risk individuals for developing the disease is crucial to optimize efforts for

primary and secondary prevention. To better elucidate the dermoscopic patterns of nevi present in melanoma patients could be of great help in identifying these individuals at increased risk and also in examining these patients and thus in detecting earlier potentially suspicious lesions.(6) The aim of this study was to describe dermoscopic patterns of nevi in melanoma patients and compare them with non-melanoma patients.

Methods

Population

Patients presenting at least 10 melanocytic nevi at a tertiary referral hospital in Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil) were consecutively recruited to participate from March 2017 to February 2020. WINPEPI (version 11.43) was used to calculate sample size based on data from a pilot study conducted in 2008 with 20 melanoma patients and 20 controls, which reported a statistically significant relation between the dermatoscopic pattern global-complex (reticular-globular) and melanoma, odds ratio 2.9 (1.5 – 5.7; p= 0.003).(13) In a previous study the prevalence of reticular-globular dermatoscopic pattern in nevi was of 13.6%.(149) Based in this prevalence a sample of 240 patients (120 cases and 120 controls, controls were selected in a 1:1 ratio to patients) would be needed to detect the same degree of difference, with a power of 80% and an alpha of 0.05.

We included patients with biopsy-proven cutaneous melanoma older than 18 years of age with at least 10 acquired melanocytic nevi. Inclusion criteria for the control group were sex- and age-coordinated patients having at least 10 melanocytic nevi, without a personal history of melanoma. Acquired melanocytic nevi were defined as lesions with a macular component and a diameter ≥ 2 mm that were not present at birth or in the first year of life. Atypical nevi was defined by the criteria of the International Agency for Research on Cancer (IARC): a macular component in at least one area of the lesion plus

at least three of the following features: ill-defined borders, ≥ 5 mm diameter, variegated colors, uneven contour and presence of erythema.(20)

We excluded from both groups: patients with diseases associated to photosensitivity, individuals that were physically unable to receive full body imaging and patients who refused to give consent to participate.

The study was approved by the local Ethics Committee All patients have signed a written informed consent form before participating in the study.

Total body examination as performed in all patients and their total nevi count was recorded. Images of representative lesions of the main dermoscopic patterns were evaluated and collected using a videodermatoscope (FotoFinder Systems, Bad Birnbach, Germany).

Global dermoscopic nevi patterns were classified as: reticular, globular, homogeneous and complex patterns (reticular-globular, reticular-homogeneous, globular-homogeneous).(149) Nevi that did not show any of the morphological criteria described above were classified as nonspecific. The presence of a signature nevi pattern was defined when a dermoscopic pattern was observed in at least 40% of the nevi.(149)

Dermoscopic features such as color (light brown, dark brown, black, blue, gray and red) and pigment distribution (peripheral hyper or hypopigmentation, central hyper or hypopigmentation, multifocal hyper or hypopigmentation, eccentric pigmentation and homogeneous pigmentation) were also evaluated.(149)

Frequencies of melanoma patients and controls showing a signature dermoscopic nevus pattern were compared as well as their occurrence in distinct body sites. We also evaluated the frequency of global dermoscopic patterns of atypical nevi between melanoma patients and controls as well as their location.

Statistics

SPSS version 18.0 (the Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp, Armonk, NY) was used for statistical analysis. We used a significance level of 5% ($p < 0.05$). Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies and quantitative variables as medians and standard deviations. Yates's chi-squares test (Yates' correction for continuity) was used to test for differences between patient characteristics for cases and controls for categorical variables sex and other 2x2 contingency tables (presence of complex global dermatoscopic pattern) and Chi-square was used for the other categorical variables, such as phototypes. For statistical analysis purpose, global atypical nevi patterns were divided in complex versus non complex patterns.

Quantitative variables were compared between groups using the *t* test for independent data for variables with normal distribution (age). As total body nevi counts, total common nevi count and total atypical nevi count were not normally distributed, a nonparametric test for medians was used to explore differences between cases and controls (Mann-Whitney-Wilcoxon test). In these cases, median and interquartile percentiles (25% to 75%) were used. Odds Ratios were calculated for the main variables evaluated.

Results

The sample was composed of 120 melanoma patients and 120 controls. They were aged between 22 and 79 years (mean age $52.67 \pm$ SD 12.33), including 168 female patients (70%), Fitzpatrick phototypes II (42.1%), III (49.6%) and IV (8.3%). Melanoma patients presented a larger number of total nevi ($p=0.002$), common ($p=0.007$) and atypical nevi than control patients ($p=0.000$) (Table 1).

Table 1 – Demographic characteristics of sample

	Cases	Controls	P value
Gender			
Female	82 (68.3%)	86 (71.6%)	0.573
Male	38 (31.6%)	34 (28.3%)	
Phototype			
II	55 (45.8%)	46 (38.3%)	0.404
III	57 (47.5%)	62 (51.7%)	
IV	8 (6.7%)	12 (10%)	
Age			
Mean ± SD	54.48± 12.6	50.85± 11.85	0.022
Nevi count			
Median	31	21	0.002
Interquantile interval	17-62	14-39	
Atypical nevi count			
Mean	3.9	1.64	< 0.001
Median	1	0	
Interquantile interval	0-5	0-2	
Common nevi count			
Mean	44.72	33.74	0.007
Median	28	20,5	
Interquantile interval	17- 57.5	14-39	

n (%), SD: Standard deviation

Nevi characteristics

The most common signature pattern observed in common acquired nevi for both groups was the reticular pattern (113/120 of the melanoma patients and 115/120 of the controls), the globular pattern was observed as a signature pattern in only four melanoma patients and four controls. (Table 2).

Table 2: Frequency of melanoma patients and controls showing a specific signature dermoscopic global pattern of common nevi.

Global (signature) pattern of common nevi							
	Reticular	Globular	Homogeneous	Complex*	2 patterns: reticular and globular	2 patterns: reticular and complex	Total
Melanoma patients	113	4	0	1	0	2	120
Controls	115	4	0	0	1	0	120

*Complex pattern: includes RG, RH and GH nevi; RG: reticular-globular; RH: reticular-homogeneous; GH: globular-homogeneous

Regarding to the frequency of melanocytic nevi presenting with distinct dermoscopic patterns and their distribution on different body sites we could observe that the presence of nevi with a reticular pattern on the back (cases: median 3, interquartile interval 1 – 6 and controls: median 1, interquartile interval 1 – 2) and on the lower limbs (cases: median 1, interquartile interval 1 – 3 and controls: median 1, interquartile interval 1 – 2) were significantly associated to melanoma patients ($p=0.014$ e $p=0.041$). We could not observe other statistical significant associations between groups for other dermoscopic patterns and other specific body sites.

When evaluating the dermoscopic patterns of atypical nevi, the presence of nevi with a complex dermoscopic occurred in 45.3% of melanoma patients and in 21,6% controls representing an OR of 2.87 for melanoma development (IC 95% 1.28 – 6.436) ($p=0.016$). Detailed information regarding dermoscopic patterns of atypical nevi are illustrated in Table 3.

Regarding to the frequency of the dermatoscopic patterns of atypical nevi and their distribution on different body sites we could observe that the presence of atypical nevi with a reticular pattern on the back were also more frequent in melanoma patients

($p=0.01$), as well as the presence of atypical nevi with a RH pattern and those with a RG pattern also on the back ($p=0.001$ and $p=0.048$, respectively).

Table 3: Frequency of melanoma patients and controls and the occurrence of a predominant dermoscopic global pattern of atypical nevi.

Dermoscopic patterns of atypical nevi							
	Reticular	Globular	Homogeneous	Complex*	2 patterns: reticular and globular	2 patterns: reticular and complex	Patients
Melanoma patients	41	0	0	25	0	9	75
Controls	35	1	1	9	3	2	51

Subtypes of the complex dermatoscopic pattern of atypical nevi					
	RH	RG	More than one subtype	Non-specific	Patients
Melanoma patients	14	8	2	1	25
Controls	3	5	0	1	9

*Complex pattern: includes RG, RH and GH nevi; RG: reticular-globular; RH: reticular-homogeneous; GH: globular-homogeneous

Regarding to dermoscopic colors of nevi, all nevi presented light to dark brown color and there were no differences of their distribution between melanoma patients and controls ($p=0.644$). Nevi in controls showed more frequently uniform pigmentation (80/113 in melanoma patients versus 100/115 in controls, $p=0.021$) while nevi showing multifocal pigmentation were most frequently observed in melanoma patients (26/113 in melanoma patients versus 12/115 in controls; $p=0.021$). The multifocal pigmentation in nevi represented an OR of 2.61 for melanoma (IC 95% 1.24 – 5.47).

Discussion

Quantitative and qualitative number of nevi are considered significant risk factor for melanoma development.(1,2,126) In our study, we could also observe that melanoma patients presented more common and atypical nevi than control patients.

Although we could not identify a specific signature dermoscopic pattern of common nevi that was associated to melanoma patients, our data corroborate and also add relevant information since we could evaluate a larger sample than similar studies on the subject. Douglas *et al* also evaluated dermoscopic patterns of all nevi in 34 patients at high risk for melanoma and 31 controls, and found no difference between the groups in nevi pattern for age and body sites. Globular nevi were more common in younger ages and reticular nevi were more frequent in the elderly patients; in both groups, globular nevi predominated on the head/neck and abdomen/chest, reticular and non-specific nevi on the back, and non-specific pattern on the upper and lower limbs.(14) Additionally we could include consecutive control patients age- and sex-coordinated which would constitute a more representative sample of the population in general dermatologic clinics.

We observed that the reticular pattern was the most common signature nevus pattern for common acquired nevi for both groups. Zalaudek *et al* evaluated 5481 patients in order to evaluate predominant dermoscopic patterns of nevi and observed that the reticular pattern as one of the commonest nevus pattern in adults being present in 2933 (55.3%) of the patients ($p < 0.05$ for all groups older than 20 years).(4,155) We also found that melanoma patients presented more nevi with reticular pattern on the back and lower limbs which may be considered a risk factor for the disease. In accordance with our findings, Gamo *et al* showed that in patients at high risk for melanoma development such as those with familial atypical nevi syndrome the reticular pattern was the most frequent pattern found on the lower back, legs, buttocks and abdomen

($p < 0.001$). (117,147,148,155) We could not observe studies comparing the frequency of dermoscopic global patterns of nevi to specific body sites between melanoma and nonmelanoma patients however we consider that our data suggest that individuals with reticular pattern nevi on the back and on the lower limbs are in particular risk for melanoma development in comparison to the general population. (148,155)

The association of the complex pattern of atypical nevi with melanoma patients observed in our study (OR 2.87, IC 95% 1.28 – 6.436) was also seen in a previous study. (13) Lipoff *et al* evaluated dermoscopic global patterns of nevi in 20 melanoma patients and 20 controls, all subjects included in the sample presented atypical nevi. They included only nevi located on the back and observed that the reticular-globular pattern in atypical nevi was associated to melanoma patients (OR 2.9, $p = 0.003$). (13).

Interestingly we could also demonstrate that melanoma patients showed more atypical nevi with a reticular, RH and RG patterns on the back than controls. In a series that evaluated dermoscopic nevus pattern in 106 patients with familial atypical nevi syndrome occurring on six body sites, the reticular-homogeneous pattern was the most common on atypical nevi on the trunk (51.4% of the nevi evaluated on the trunk). (148)

Our data demonstrate that the presence of atypical nevi with complex dermoscopic pattern on the back especially the RH or RG pattern may also be considered a risk factor for melanoma development. (148)

Nevi showing a multifocal pigmentation, typically observed in atypical nevi, were also associated to melanoma patients in our study. Their presence should be considered another significant risk factor for melanoma development with an OR of 2.61 (IC 95% 1.24 – 5.47).

Potential limitations of our study were that only one author reviewed all images, although a consensus between the authors was reached about definitions of the patterns

after analyzing a representative selection of them. Melanoma is more frequent among fair skin individuals worldwide; nevertheless differences in ethnic constitution existing in different countries may limit extrapolation of our results to every population.

Conclusions

In this study we observed that melanoma patients tend to present a superior number of common and atypical nevi than controls. The presence of a higher number of common nevi showing reticular pattern on the back and lower limbs as well as atypical nevi with a complex pattern, especially, reticular-homogeneous and reticular-globular pattern on the back were also more frequent in melanoma patients. Besides that, melanoma patients showed more frequently nevi with multifocal pigment distribution.

Acknowledgements

We would like to thank FIPE–HCPA (Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre) for the research grant that supported this study. We are also grateful to Mrs. Vânia Naomi Hirakata (HCPA) for her assistance in statistical analyses.

References

1. Ashton-Prolla P, Bakos L, Junqueira G, Giugliani R, Azevedo SJ, Hogg D. Clinical and Molecular Characterization of Patients at Risk for Hereditary Melanoma in Southern Brazil. *J Invest Dermatol* 2008;128(2):421–5.
2. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41(1):28–44.

3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41(1):45–60.
4. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010;49(4):362–76.
5. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol* 2001;137(12):1575–80.
6. Lipoff JB, Scope A, Dusza SW, Marghoob AA, Oliveria SA, Halpern AC. Complex dermoscopic pattern: a potential risk marker for melanoma. *Br J Dermatol* 2008;158(4):821–4.
7. Douglas NC, Borgovan T, Carroll MJ, Williams PF, Berry EG, Siskind V, et al. Dermoscopic naevus patterns in people at high versus moderate/low melanoma risk in Queensland: Dermoscopic naevus patterns in Queensland. *Australas J Dermatol* 2011;52(4):248–53.
8. Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(21):591–6.
9. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol* 2020;1268:123–39.
10. Argenziano G, Albertini G, Castagnetti F, De Pace B, Di Lernia V, Longo C, et al. Early diagnosis of melanoma: what is the impact of dermoscopy?: Melanoma and dermoscopy. *Dermatol Ther* 2012;25(5):403–9.

11. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102(5):695–9.
12. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O’Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J Clin Res Ed* 1986;292(6535):1555–9.
13. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer* 2009;45(17):3054–63.
14. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2006;154(2):299–304.
15. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, et al. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011;147(6):663–70.
16. Zalaudek I, Catricalà C, Moscarella E, Argenziano G. What dermoscopy tells us about nevocogenesis. *J Dermatol* 2011;38(1):16–24.
17. Seidenari S, Pellacani G, Martella A, Giusti F, Argenziano G, Buccini P, et al. Instrument-, age- and site-dependent variations of dermoscopic patterns of congenital melanocytic naevi: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2006;155(1):56–61.
18. Gamo R, Malveyh J, Puig S, Fuentes M-E, Naz E, Gómez de la Fuente E, et al. Dermoscopic Features of Melanocytic Nevi in Seven Different Anatomical Locations in Patients With Atypical Nevi Syndrome: *Dermatol Surg* 2013;39(6):864–71.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Caracterizar padrões dermatoscópicos de pacientes que estão sob alto risco de desenvolver melanoma na população do sul do Brasil pode ser de grande valia para o melhor entendimento de fatores de risco para o desenvolvimento da doença neste grupo.

Observamos que os nevos adquiridos comuns possuem um padrão global (“*signature pattern*”) semelhante entre pacientes com melanoma e controles, com predomínio do padrão reticular. Já ao observarmos os padrões de nevos atípicos, observamos que nos pacientes com melanoma os padrões ditos complexos (retículo-globular, retículo-homogêneo e glóbulo-homogêneo) foram mais comumente observados do que nos pacientes controles. Em relação à dermatoscopia dos nevos, nosso estudo observou maior número de nevos comuns reticulares nas costas e nos membros inferiores nos pacientes com melanoma, bem como de nevos atípicos reticulares, retículo-homogêneos e retículo-globulares no dorso.

A descrição destes achados do estudo, possivelmente poderão auxiliar a avaliação clínica e dermatoscópica de pacientes em consultórios de Dermatologia. Eles permitem ao dermatologista conhecer um pouco mais sobre aqueles pacientes que estariam sob maior risco de desenvolverem um melanoma, valorizando as características dermatoscópicas observadas e analisando-as dentro de um contexto.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Continuar estudando fatores de risco para melanoma na população no Sul do Brasil, dando continuidade aos estudos epidemiológicos prévios disponíveis na literatura.

Correlacionar os achados dermatológicos/dermatoscópicos com achados de predisposição genética ao melanoma, avaliando mutações e polimorfismos nos genes BRAF, MC1R, CDKN2A e CDK4.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Serviço de Dermatologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Termo De Consentimento Livre E Esclarecido - Casos

Avaliação do padrão dermatoscópico global de nevos melanocíticos em pacientes com melanoma cutâneo.

Este documento visa informar o paciente a respeito do projeto de pesquisa para o qual está sendo convidado a participar, expondo suas principais características. Após as explicações verbais e a resposta a todas as dúvidas manifestadas, caso o paciente tenha interesse em aceitar participar do estudo, deverá assinar o seu consentimento.

Você está sendo convidado a participar deste estudo que irá estudar os nevos melanocíticos (também chamados de “sinais”, “pintas” ou “belezas”) da sua pele. Isso será realizado através da inspeção da pele e da dermatoscopia digital, exame em que se pode estudar estruturas de camadas mais inferiores da pele a partir de aparelho digitalizado, semelhante a uma lupa. Desta forma, será possível visualizar estruturas que são observadas na inspeção no interior dos nevos. Acha-se que possa existir uma associação entre um padrão de nevos (sinais) nesse exame e um risco de desenvolver melanoma. Você está sendo convidado por que já teve um melanoma cutâneo retirado. Nós não sabemos ao certo se esta relação efetivamente existe, porém, em caso afirmativo, esse conhecimento mesmo não lhe trazendo nenhum benefício direto, possivelmente beneficiará outros pacientes no futuro. Não há riscos maiores conhecidos em participar desta pesquisa, exceto uma leve sensação gelada causada pela aplicação do álcool gel durante a realização do exame.

Esta pesquisa visa estudar os detalhes dos nevos vistos com esse aparelho semelhante a uma lupa (dermatoscópio) e relacionar os achados com a história pessoal de melanoma, verificando se há um padrão de risco para esse câncer de pele. Os pacientes voluntários que aceitarem participar do estudo cumprirão os seguintes procedimentos que serão realizados em uma consulta clínica (aproximadamente 30 minutos), abaixo relacionados:

- Exame clínico dermatológico;
- Realização, captura e armazenamento de fotografias dos nevos (sinais) de todo o corpo através de dermatoscópio digital (Fotofinder). Este método diagnóstico é considerado não invasivo. Para coleta das imagens, o aparelho toca suavemente a pele do paciente com uma gota de álcool-gel. Não há dor gerada nesse procedimento, apenas uma discreta sensação gelada transitória ao colocar o álcool gel na pele;
- Coleta de dados clínicos e demográficos do paciente.

Informações Adicionais:

- O paciente poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo no seu atendimento.
- As informações obtidas no estudo são confidenciais no sentido de preservar a identidade dos pacientes. Apenas os pesquisadores terão acesso aos seus dados.
- Não haverá qualquer gasto, tampouco ganho financeiro para os pacientes integrantes do estudo.
- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.
- O procedimento para realização da avaliação dermatoscópica não é invasivo, conseqüentemente, não acarreta nenhum desconforto significativo ao paciente.

CONSENTIMENTO:

Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, participar da pesquisa em questão. Também autorizo o registro fotográfico dos meus netos, desde que não permita minha identificação.

Data: _____

Assinatura do paciente

Data: _____

Nome do pesquisador

Data: _____

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Dra. Clarissa Reinehr (Fone: 3359-8570), Dr. Renato Bakos (3359-8571).

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: 3359-8304

Termo De Consentimento Livre E Esclarecido - Controles

Avaliação do padrão dermatoscópico global de nevos melanocíticos em pacientes com melanoma cutâneo.

Este documento visa informar o paciente a respeito do projeto de pesquisa para o qual está sendo convidado a participar, expondo suas principais características. Após as explicações verbais e a resposta a todas as dúvidas manifestadas, caso o paciente tenha interesse em aceitar participar do estudo, deverá assinar o seu consentimento.

Você está sendo convidado a participar deste estudo que irá estudar os nevos melanocíticos (também chamados de “sinais”, “pintas” ou “belezas”) da sua pele. Isso será realizado através da inspeção da pele e da dermatoscopia digital, exame em que se pode estudar estruturas de camadas mais inferiores da pele a partir de aparelho digitalizado, semelhante a uma lupa. Desta forma, será possível visualizar estruturas que são observadas na inspeção no interior dos nevos. Acha-se que possa existir uma associação entre um padrão de nevos (sinais) nesse exame e um risco de desenvolver melanoma (tipo de câncer de pele). Você está sendo convidado a participar de um grupo controle, ou seja, de pacientes que não tiveram câncer de pele do tipo melanoma. Apesar de você **não** ter melanoma (tipo de câncer de pele), para chegarmos a estas conclusões necessitamos comparar os achados dos sinais de pacientes que tiveram melanoma com pacientes que nunca tiveram melanoma, você pertence a este último grupo. Este estudo não lhe trará nenhum benefício direto, porém pode beneficiar outros pacientes no futuro. Não há riscos maiores conhecidos em participar desta pesquisa, exceto uma leve sensação gelada causada pela aplicação do álcool gel durante a realização do exame.

Esta pesquisa visa estudar os detalhes dos nevos, vistos com esse aparelho semelhante a uma lupa (dermatoscópio), em pacientes que não tiveram câncer de pele do tipo melanoma. Os pacientes voluntários que aceitarem participar do estudo cumprirão os seguintes procedimentos que serão realizados em uma consulta clínica (aproximadamente 30 minutos), abaixo relacionados:

- Exame clínico dermatológico;
- Realização, captura e armazenamento de fotografias dos nevos (sinais) de todo o corpo através de dermatoscópio digital (Fotofinder). Este método diagnóstico é considerado não invasivo. Para coleta das imagens, o aparelho toca suavemente a pele do paciente com uma gota de álcool-gel. Não há dor gerada nesse procedimento, apenas uma discreta sensação gelada transitória ao colocar o álcool gel na pele;
- Coleta de dados clínicos e demográficos do paciente.

Informações Adicionais:

- O paciente poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo no seu atendimento.
- As informações obtidas no estudo são confidenciais no sentido de preservar a identidade dos pacientes. Apenas os pesquisadores terão acesso aos seus dados.
- Não haverá qualquer gasto, tampouco ganho financeiro para os pacientes integrantes do estudo.
- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.
- O procedimento para realização da avaliação dermatoscópica não é invasivo, conseqüentemente, não acarreta nenhum desconforto significativo ao paciente.

CONSENTIMENTO:

Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, participar da pesquisa em questão. Também autorizo o registro fotográfico dos meus nevus, desde que não permita minha identificação.

Data: _____

Assinatura do paciente

Data: _____

Nome do pesquisador

Data: _____

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Dra. Clarissa Reinehr (Fone: 3359-8570), Dr. Renato Bakos (3359-8571).

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: 3359-8304

ANEXO 3 – FICHA DE DADOS DO PACIENTE

Avaliação do padrão dermatoscópico global de nevos melanocíticos em pacientes com melanoma cutâneo.

1. Dados de Identificação

Paciente nº: _____ () 1. Caso () 2. Controle

Iniciais do paciente: _____ Prontuário: _____

Sexo: () 1. Feminino () 2. Masculino Idade: _____

Fototipo: () 1 – I () 2 – II () 3- III () 4- IV () 5-V () 6- VI

Procedência: _____

Profissão: _____

Telefones de contato: _____

2. Dados de História Clínica

2.1 **Se caso**, responder:

- Data do diagnóstico _____

- Localização: 1. Face (especificar: _____) () 2. Região cervical () 3. Tronco () 4. Membro superior () 5. Membro inferior

- Índice de Breslow _____

3. Exame Físico:

Número total de nevos: _____

Número de nevos por localização:

Face: _____

Região cervical: _____

Tronco anterior: _____

Dorso: _____

Membros superiores: _____

Membros inferiores: _____

Número de padrões diferentes de nevos observados: _____

Padrões observados em cada localização: (padrões 1 a 7 de acordo com dermatoscopia)

Região cervical: _____

Tronco anterior: _____

Dorso: _____

Membros superiores: _____

Membros inferiores: _____

Quantidade total de nevos atípicos: _____

Número de nevos atípicos por localização:

Face: _____

Região cervical: _____

Tronco anterior: _____

Dorso: _____

Membros superiores: _____

Membros inferiores: _____

4. **Exame dermatoscópico:**

Padrão global existente (presente em 40% dos nevos do indivíduo): (149)

- () 1. Reticular (pigmento reticulado)
- () 2. Globular (numerosos glóbulos ou pontos)
- () 3. Homogêneo (pigmentação acastanhada homogênea)
- () 4. Retículo-globular (rede de pigmento com ≥ 3 glóbulos ou pontos)
- () 5. Retículo-homogêneo (rede de pigmento com pigmentação acastanhada homogênea ocupando ao menos 25% da lesão)
- () 6. Globular-homogêneo (≥ 3 glóbulos ou pontos com pigmentação acastanhada homogênea ocupando ao menos 25% da lesão)
- () 7. Inespecífico (ausência de padrão específico).

Distribuição de pigmento:

- () 1. Uniforme

- 2. Hiperpigmentação central
- 3. Hipopigmentação central
- 4. Hiperpigmentação periférica (excêntrica)
- 5. Hipopigmentação periférica (excêntrica)
- 6. Hiper/hipopigmentação multifocal

Cor predominante dos nevos (visto em mais de 50% da lesão):(8)

- 1. Castanho claro
- 2. Castanho escuro
- 3. Preto
- 4. Cinza
- 5. Azul
- 6. Branco
- 7. Vermelho

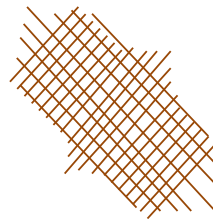
**ANEXO 4 – ESQUEMA REPRESENTATIVO DOS PRINCIPAIS PADRÕES
DERMATOSCÓPICOS OBSERVADOS NOS NEVOS**

PADRÃO DERMATOSCÓPICO

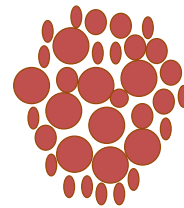
IMAGEM DERMATOSCÓPICA

REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA

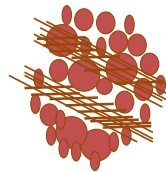
1. RETICULAR



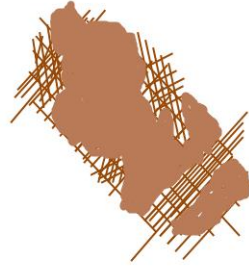
2. GLOBULAR



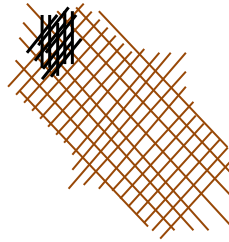
3. RETÍCULO-GLOBULAR (rede pigmentar e > 3 glóbulos)



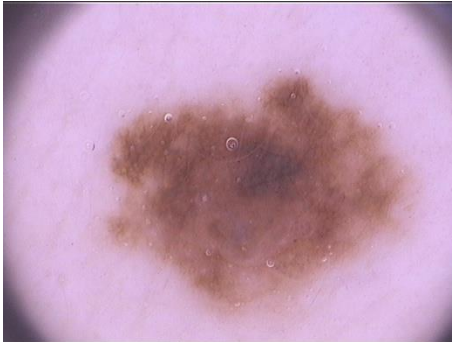
4. RETICULAR-HOMOGÊNEO (rede acastanhada e pigmento homogêneo $\geq 25\%$ da lesão)



5. RETICULAR COM ÁREA DE HIPERPIGMENTAÇÃO LOCALIZADA



6. RETICULAR COM DISTRIBUIÇÃO DE PIGMENTO HIPO/HIPERPIGMENTAÇÃO MULTIFOCAL



Fotos do acervo da autora e representações esquemáticas dos nevos criadas pela autora

STROBE CHECKLIST

Checklist of items that should be included in reports of observational studies

Item		
No		Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract. PÁGINA 74
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found..... PÁGINA 74
<hr/> Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported. PÁGINAS 75-76
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses..... PÁGINA 76
<hr/> Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper..... PÁGINA 76
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection..... PÁGINAS 76-77

Participants	6	<p>(a) <i>Cohort study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up..... NA</p> <p><i>Case-control study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls. PÁG. 76-77</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants..... NA</p>
		<hr/> <p>(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed.... NA</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case... PÁGINAS 76-77</p>
Variables	7	<p>Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable..... PÁGINAS 76-78</p>
Data sources/ measurement	8*	<p>For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one</p>

		group.....	PÁGINAS 78
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias...	PÁGINAS 76-78
Study size	10	Explain how the study size was arrived at.....	PÁGINA 76
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why.....	PÁGINA 78
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding...	PÁGINA 78
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions ...	PÁGINA 78
		(c) Explain how missing data were addressed	PÁGINA 78
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed... NA	
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed.....	PÁG 76-77
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy...	NA

(e) Describe any sensitivity analyses **NA**

Results

Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers * potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed... PAG 78-79
		(b) Give reasons for non-participation at each stage..NA
		(c) Consider use of a flow diagram...NA
Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, * social) and information on exposures and potential confounders.... PAG 78-79
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest... PAG 78-82
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount) NA
Outcome data	15	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures * over time..... NA
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure..... PAG 78-82

		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures..... NA
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included..... .. PAG 78-82
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized..... PAG 78-82
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period..... NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses... PAG 78-82
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives PAG 82-84
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias.. PAG 84
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and

other relevant evidence..... **PAG 82-84**

Generalisability 21 Discuss the generalisability (external validity) of the study results..... **PAG 83-84**

Other information

Funding 22 Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based**PAG 84**

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.