

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA E
CIÊNCIAS MÉDICAS
MESTRADO

**ESTUDO DA PRECOCIDADE DIAGNÓSTICA DOS
MELANOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS EM PORTO
ALEGRE, POR ANÁLISE DE IMAGEM
COMPUTADORIZADA**

SUZANA VOZÁRI HAMPE

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Bakos

Porto Alegre, fevereiro de 1997.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA E
CIÊNCIAS MÉDICAS
MESTRADO

**ESTUDO DA PRECOCIDADE DIAGNÓSTICA DOS
MELANOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS EM PORTO
ALEGRE, POR ANÁLISE DE IMAGEM
COMPUTADORIZADA**

SUZANA VOZÁRI HAMPE

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica e Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Medicina, área de concentração Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Bakos

Porto Alegre, fevereiro de 1997.

À
minha filha Alice,
pelos momentos de
convívio que lhe tirei.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr Lúcio Bakos, pelo incentivo ao ingresso no Curso de Pós-Graduação, pelo estímulo à pesquisa em nosso meio, pela competência profissional e pelo alto nível de qualificação sempre demonstrados.

Ao Dr. André Cartell, pela participação voluntária, pelo constante auxílio, pelo valioso convívio e pela amizade.

À Dra. Gisela del Pino, pela imprescindível cooperação e pelos ensinamentos recebidos, não só acadêmicos como pessoais.

Ao acadêmico Ricardo Albaneze, pelo entusiasmo, pelo bom humor e pela paciência durante os mais difíceis períodos desta pesquisa.

Ao Dr. Vinícius Duval da Silva, pelo interesse e pelo assessoramento de alto nível, principalmente na etapa da análise computadorizada do estudo.

À Dra. Louise Meurer, pela amabilidade, e pela grande ajuda na segunda etapa do estudo.

Ao Dr. Carlos Tadeu Cerski, pela colaboração pessoal e material.

Ao Dr. João Carlos Prolla pelo apoio e por viabilizar a utilização do equipamento de última geração na etapa de análise de imagem computadorizada.

Às chefias dos laboratórios de anatomia patológica da nossa cidade, em especial ao Dr. Geraldo Geyer, ao Dr. Jorge Zanol, ao Dr. Roque Furian, à Dra. Ana Gayer, ao Dr. Geraldo Johan, ao Dr. Gilberto di Napoli, à Dra. Marisa Weiss e à dra. Monica Blaya, à Dra. Maria Cristina, Dr. Antonio Carlos K. Pütten, e Dr. Rui Luzatto, pela confiança e pelo interesse em auxiliar esta pesquisa.

A todos os funcionários dos laboratórios, em especial à Liani Marcia Cabreira, do HCPA, e à Marta Recktenvald, do Instituto de Patologia, pela colaboração direta ou indireta.

Ao José Roberto Goldim, pela colaboração na montagem deste estudo.

Ao Dr. Mauro Cunha Ramos, pela introdução e pelo auxílio no programa EPI-INFO.

A todos os professores, colegas e funcionários do Curso de Pós-Graduação, pela presença e pelo estímulo.

A meus pais, pesquisadores, pelo incentivo, pelo carinho e pelo exemplo.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	12
RESUMO	13
SUMMARY	15
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 História do melanoma	17
1.2 Comentário gerais	20
1.2.1 Conceitos	20
1.2.2 Situação do melanoma no mundo	21
1.2.3 Campanhas de educação do câncer da pele	27
1.2.4 Diagnóstico e tratamento	29
1.3 Fatores de risco e lesões precursoras	34
1.4 Tipos clínico-patológicos de melanoma	38
1.5 Fatores prognósticos	49
1.6 Análise de imagem por computador	73
2 OBJETIVOS	75
2.1 Principal	75
2.2 Secundários	75
3. METODOLOGIA	76
3.1 Delineamento do estudo	76
3.2 Amostra estudada	76

3.3 Critérios de exclusão	76
3.4 Aspectos bioéticos	77
3.5 Coleta de casos	78
3.6 Critérios de classificação	80
3.7 Procedimentos	82
3.7.1 Primeira etapa	82
3.7.2 Segunda etapa	83
3.7.3 Terceira etapa	86
4 RESULTADOS	92
4.1 Descrição geral	92
4.2 Análise estatística	98
4.2.1 Análise bivariada	98
4.2.2 Análise multivariada	105
5 DISCUSSÃO	107
5.1 Objetivo de pesquisa	107
5.2 Aspectos metodológicos	109
5.2.1 Amostra	109
5.2.2 Estudo histológico	110
5.2.3 Análise de imagem computadorizada	114
5.2.4 Critérios de definição de um diagnóstico precoce	116
5.3 Resultados	118
5.3.1 Melanomas de diagnóstico precoce e de espessura $\leq 1,5$ mm	119
5.3.2 Fatores determinantes do diagnóstico precoce	120

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	130
6.1 Conclusões	130
6.2 Sugestões	131
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark I	58
Figura 2 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark I	58
Figura 3 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark II, ninhos pagetóides	59
Figura 4 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark II, ninhos pagetóides	59
Figura 5 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark II, com regressão	60
Figura 6 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark III	60
Figura 7 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark III, pequenas células	61
Figura 8 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark III	61
Figura 9 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, padrão celular epitelióide	62
Figura 10 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, padrão celular epitelióide	62
Figura 11 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV	63
Figura 12 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV	63
Figura 13 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, pequenas células	64
Figura 14 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, pequenas células	64
Figura 15 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, simulando nodular	65

Figura 16 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, detalhe da borda	65
Figura 17 - Melanoma nodular, detalhe da borda	66
Figura 18 - Lentigo maligno	66
Figura 19 - Lentigo maligno	67
Figura 20 - Melanoma lentigo maligno, Clark III	67
Figura 21 - Melanoma lentigo maligno, invasão	68
Figura 22 - Melanoma lentiginoso acral, Clark II	68
Figura 23 - Melanoma desmoplásico	69
Figura 24 - Melanoma desmoplásico	69
Figura 25 - Melanoma desmoplásico	70
Figura 26 - Melanoma de espalhamento superficial, mostrando dificuldade na classificação dos níveis III e IV de Clark.....	70
Figura 27 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark V, ecrinotropismo	71
Figura 28 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark V, ecrinotropismo de células para a hipoderme	71
Figura 29 - Melanoma em nível V de Clark: penetração na hipoderme....	72
Figura 30 - Sistema de análise de imagem computadorizada	89
Figura 31 - Demonstração da imagem do melanoma projetada na tela: mensuração da espessura	89
Figura 32 - Ilustração da régua marcando limites superior e inferior e do valor correspondente em milímetros na tela	90
Figura 33 - Demonstração da mobilidade da régua através do cursor	90
Figura 34 - Demonstração da mobilidade da régua através do cursor	91
Figura 35 - Distribuição dos melanomas por faixa etária estratificada por sexo (N=233)	94
Figura 36 - Distribuição dos melanomas por regiões anatômicas específicas estratificados por sexo	95
Figura 37 - Dificuldade na definição do limite tumoral inferior, pequenas células	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Distribuição dos melanomas por agrupamentos de regiões anatômicas	96
Tabela 2	- Distribuição dos melanomas por diferentes faixas de espessura	98
Tabela 3	- Distribuição dos melanomas considerados precoces e não precoces por sexo, idade, procedência, situação previdenciária, região anatômica, tipo histológico e nível de Clark	99
Tabela 4	- Correlação entre níveis de invasão de Clark e faixas de espessura	103
Tabela 5	- Taxa de diagnóstico dos melanomas finos <i>versus</i> intermediários e espessos, estratificada por sexo e procedência	104
Tabela 6	- Modelo multivariado com exclusão dos termos de estimativas instáveis	106

LISTA DE ABREVIATURAS

- AJCC - American Joint Cancer Committee
- dp - desvio padrão
- IC - intervalo de confiança
- LM - lentigo maligno
- MES - melanoma de espalhamento superficial
- MLA - melanoma lentiginoso acral
- MLM - melanoma lentigo maligno
- MNO - melanoma nodular
- RC - razão de chances
- RR - risco relativo
- RUV - radiação ultra-violeta
- SUS - Sistema Único de Saúde

RESUMO

Fundamentos: A literatura tem demonstrado que a detecção precoce e a remoção cirúrgica em fases iniciais reduz a mortalidade do melanoma e que, em consequência, a identificação do melanoma em fases curáveis deve ser encorajada.

Objetivos: O interesse principal do estudo foi conhecer se os melanomas cutâneos, no meio, estão sendo diagnosticados em fases iniciais, através de método reprodutível e armazenável.

Metodologia: Foi realizado um estudo transversal com os casos de melanomas cutâneos primários, analisados nos laboratórios de patologia de Porto Alegre, de 1º de janeiro de 1994 a 30 de junho de 1995, a fim de avaliar se os diagnósticos foram realizados em estágios precoces. Os casos foram revisados por três dermatopatologistas, que classificaram quanto ao tipo histológico e quanto ao nível de invasão de Clark. Foi realizado um consenso com pelo menos duas concordâncias. A espessura de Breslow foi considerada fator prognóstico determinante e foi medida através de um sistema de análise de imagem computadorizada, por dois membros da equipe.

Resultados: Do total de 279 casos que preencheram os critérios de inclusão, 2,15% eram intraepiteliais. Dos melanomas invasivos, 52% tinham espessura $\leq 1,5$ mm. Quando agrupado por sexo e procedência, as mulheres de

Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, tiveram a mais alta taxa de diagnóstico precoce ($75\% \leq 1,5$ mm). O tronco foi o sítio predominante no homem e freqüente na mulher. O melanoma de espalhamento superficial foi o tipo histológico mais freqüente (80,9%), seguido pelo nodular (10,1%). Para definir os determinantes do diagnóstico precoce, foram realizados cruzamentos simples, dos melanomas intraepiteliais somados aos de espessura $<0,76$ mm, com o sexo, a idade, a procedência, a situação previdenciária, a região anatômica e o tipo histológico. A análise de variáveis múltiplas demonstrou que apenas o sexo (feminino), o sítio anatômico (outras regiões exceto membros inferiores) e a procedência (Porto Alegre) mostraram-se variáveis independentes para determinar um diagnóstico precoce. A idade ≥ 40 anos apresentou significância próxima ao limite. O tipo histológico foi excluído do modelo, uma vez que gerou instabilidade estatística.

Conclusão: Embora o número de casos fosse pequeno, o diagnóstico do melanoma ainda é tardio (52% com até 1,5 mm de espessura). Entretanto, existe um subgrupo de diagnóstico precoce que são mulheres, sobretudo de Porto Alegre, possivelmente por estarem mais atentas e informadas sobre os riscos do melanoma. As mudanças no estilo de vida, nas últimas décadas, provavelmente são responsáveis pela maior incidência no tronco e pela alta freqüência de melanoma de espalhamento superficial encontrada. A análise da espessura tumoral por projeção em tela de computador mostrou-se um recurso auxiliar vantajoso.

SUMMARY

Background: Early detection and surgical removal of malignant melanoma has been shown to reduce mortality, therefore identification of primary cutaneous melanoma at early stages should be promptly encouraged.

Objectives: The main subject of the study was analyze if cutaneous malignant melanoma have early diagnosis by a computer image analysis system.

Methods: A cross-sectional study was performed with the cases of primary cutaneous melanoma, analysed by pathology laboratories in Porto Alegre, from 1st January, 1994 to 30th June, 1995, to determine whether the diagnosis was performed at early stages. Three dermatopathologists reviewed the histological type and Clark's level of invasion by light microscopy and a consensus was achieved with at least two agreements. Breslow's thickness was measured by computer analyses image system, by two members of the study.

Results: Of a total 279 cases selected, 2,15% were *in situ* malignant melanoma, 52% of the invasive melanomas showed a thickness of $\leq 1,5$ mm. When grouped by gender and citizenship, women from Porto Alegre had the earlier diagnosis (75% $\leq 1,5$ mm). The predominant site in men was the trunk and also very frequent in woman. Superficial spreading melanomas comprised 80,9% of cases, followed by 10,1% nodular. Bivariate analysis was performed to define determinants of earlier diagnosis, using *in situ* and $< 0,76$ mm thickness cases:

gender, age, citizenship, anatomic location, health insurance situation and histological type. Through multivariate analysis only gender (female), anatomic site (other than lower extremities) and citizenship (Porto Alegre) were significant independent determinants, while age ≤ 40 presented a marginal significance. The histological type was excluded from the model since it generated statistical instability.

Conclusions: Although the number of cases was small, the diagnosis is still late (52% with $\leq 1,5$ mm). This study identifies a group of patient with early diagnosis: women, mainly from Porto Alegre are probably more aware about risk of melanoma. Lifestyle changes in the last decades could be responsible for the highest incidence of melanomas on the trunk and of the high frequency of superficial spreading malignant melanoma. The computer image analysis system showed to be an advantageous tool for the measurement of tumor thickness.

1 INTRODUÇÃO

1.1 História do melanoma

A mais interessante testemunha da antigüidade do melanoma foi a identificação de metástases em ossos do crânio e extremidades, em múmias da era pré-colombiana dos Incas Peruanos. Algumas foram estimadas em 2400 anos de idade (Urteaga, 1966).

Sinais e manchas congênitas tinham um significado religioso e mágico. Numa importante revisão sobre a história dos sinais e melanoma, Bennett e Hall (1994) citaram uma publicação de 1671, *Physiognomie and Chiromancie, Metoposcopie the Symmetrical Proportions and Signal Moles of the Body, fully and accurately explained; with their Natural - Predictive Significations both to Men & Women*, em que era correlacionada a localização anatômica de sinais com características da personalidade ou com previsões futuras para o indivíduo. Os sinais eram mapeados e numerados.

Relatam ainda que, em 1806, o inventor do estetoscópio, René Laënnec, foi o primeiro a apresentar o melanoma como uma entidade isolada. Em 1812, usou pela primeira vez o termo “*la melanose*” na sua publicação sobre metástases em linfonodos hilares e mediastinais. O autor acreditava que a cor escura das metástases decorria de depósitos de carbono.

Robert Carswell foi o primeiro a utilizar o termo melanoma em 1858. (Apud Urteaga, 1966).

William Norris, médico generalista inglês, publicou, em 1857, uma revisão de oito casos de melanoma, chamando-os na ocasião de melanose. O autor estabeleceu princípios de ordem epidemiológica e clínico-patológica. Do ponto de vista epidemiológico, relatou que existia relação entre nevos e melanoma; era mais comum em zonas industriais do que rurais; seus pacientes tinham cabelos e pele clara; existia história familiar em alguns casos e provavelmente havia predisposição genética da doença. O trauma poderia acelerar o crescimento do tumor. Do ponto de vista clínico-patológico descreveu que a cor variava até a cor enegrecida, embora em alguns casos pudesse estar ausente. O tumor era, em geral, nodular ou pedunculado. Descreveu o surgimento de lesões satélites ao redor do crescimento primário e de depósitos subcutâneos em outros locais. A disseminação acometia pulmões, fígado, ossos, coração e dura-mater. Incidia principalmente em homens, fumantes pesados. Em relação ao tratamento, chamou a atenção para a ocorrência de recidiva após a remoção mínima, defendendo a excisão ampla, por ter tido um caso de 8 anos de sobrevida, tratado dessa forma. Ressaltou que nenhum tratamento era efetivo se a doença já estivesse disseminada (Apud Bennett & Hall, 1994).

De acordo ainda com o relato de Bennett e Hall, sobre o século XIX, o melanoma tinha diversas conotações como câncer negro de Dupuytren, melanoma de Carswell, tumor melanótico e câncer melanóide. É dessa época também a suspeita feita por Fergusson, da origem melanocítica do tumor.

Jonathan Hutchinson, em 1892 e em 1894, identificou em uma série de pacientes, lesões grandes, escuras, principalmente em face, que evoluíam durante anos, as quais chamou de lentigo-melanose. Foi o primeiro a descrever um tipo clínico da doença. Mais tarde, essa entidade recebeu, em sua homenagem, o nome de mancha melanótica de Hutchinson (Apud Bennett & Hall, 1994).

No final do século, o interesse estava voltado na busca da origem da célula névica. Borcea, em 1909, suspeitou pela primeira vez que essa origem estava na crista neural, porém foi contestado. Mishima, em 1965 propôs que as células névicas se originassem de uma célula precursora derivada da crista neural, e chamou-a de neuroblasto (Apud Garnis-Jones & Jackson, 1992). Somente a partir de 1971, segundo Jones, foi comprovada a presença de melanossomos e premelanossomos em células com aparência neuróide, por microscopia eletrônica e técnicas de imunohistoquímica.

Dessa forma, aceita-se hoje que a origem do melanócito juncional é neuroectodérmica e que a sua célula precursora, o melanoblasto, atinja a junção dermoepidérmica durante a vida fetal por migração.

1.2 Comentários gerais

1.2.1 Conceitos

Os tumores melanocíticos são compostos por um dos três tipos de células: as células névicas, os melanócitos epidérmicos e os melanócitos dérmicos. (Lever & Schaumburg-Lever, 1983)

Tumores benignos compostos de células névicas, chamados de nevos melanocíticos, classificam-se em nevo juncional, composto e intradérmico. Além disso, existem variantes especiais que são os nevos de células balonizantes, o nevo halo, o nevo de Spitz, o nevo melanocítico congênito e o nevo de células fusiformes de Reed. Tumores benignos compostos de melanócitos epidérmicos incluem o lentigo simples, o lentigo senil, as efélides, a melanose de Becker e outros. Tumores benignos derivados de melanócitos dérmicos, são entre outros o nevo azul, o nevo de Ito e de Ota e a mancha mongólica. (Lever & Schaumburg-Lever, 1983; MacKie, 1986).

O melanoma é uma neoplasia resultante da transformação maligna dos melanócitos, usualmente localizados na epiderme, na derme ou no epitélio de mucosas. Pode surgir, também, de células névicas alteradas, presentes nos nevos atípicos e congênitos. Raramente essa transformação ocorre em melanócitos extracutâneos como nos olhos e no sistema nervoso central (Barnhill e cols., 1993).

Autores, de várias partes do mundo, utilizam a expressão melanoma maligno, para referir-se ao melanoma. Em meados desse século, acreditava-se

existir uma forma benigna do tumor, o chamado melanoma benigno juvenil. Porém, essa denominação induziu a realização de cirurgias radicais desnecessárias, nessa entidade benigna. Atualmente é chamado de nevo de Spitz, por ter sido originalmente descrito por Sophie Spitz (Allen, 1963; Allen & Spitz, 1953).

1.2.2 Situação do melanoma no mundo

O melanoma cutâneo tornou-se um tumor relativamente comum, em virtude da incidência crescente em diversos países geograficamente distintos (Greenberg, 1994; Elwood, 1989; Hill, 1992; Setlow, 1994; Marks & McCarthy, 1990; Østerlind, 1988; Lee, 1990; Mendonça, 1992; Mackie e cols., 1992).

O câncer cutâneo está ocorrendo, nas várias partes do mundo, em níveis considerados epidêmicos. Nos Estados Unidos, a incidência dos carcinomas basocelulares e espinocelulares tiveram um aumento estimado em 65% nos anos 80. O aumento para o melanoma foi estimado em 340% (Rigel e cols., 1996). O melanoma é o sétimo câncer mais comum neste país. Nos anos 30, a probabilidade de um indivíduo desenvolver um melanoma invasivo durante a sua vida era de 1 entre 1500 (Rigel e cols., 1996). Segundo estimativas feitas no início da década, para o ano 2000, esse risco passaria para 1 entre cada 90 (Rigel, 1992). No entanto, em 1994, a probabilidade passou para 1 entre cada 87 indivíduos, 1800% mais que em 1930. Atualmente projeta-se o risco para 1 entre cada 75 indivíduos na população americana para o ano 2000 (Rigel e cols., 1996).

A taxa de aumento anual de incidência, entre norte-americanos é de aproximadamente 4,2% (Salopek e cols., 1995), sendo 4,8% para homens e 3,6% para mulheres (Lee, 1990). A taxa de mortalidade cresce de forma mais lenta que a incidência: 2,5% ao ano para homens e 1,3% para mulheres, uma média de 2% ao ano desde 1950 (Lee,1990). Nessa época, a sobrevida era de 50% para o melanoma no estágio I, passando para 90% nos dias atuais (Rigel e cols., 1996).

Salopek e colaboradores (1995) estimaram que a incidência dos melanomas cutâneos, nos Estados Unidos, seria de 32 por 100.000 habitantes no ano de 1992, e não de 10,7 conforme a divulgação oficial (Salopek e cols., 1995). Eles atribuem o fato à subnotificação, uma vez que estados como Texas, Connecticut e Califórnia não têm notificação obrigatória. Além disso, muitos pacientes que são tratados fora de ambientes hospitalares, em clínicas privadas, principalmente nos casos de melanomas *in situ*, não tem os seus casos divulgados.

O melanoma é a causa mais freqüente de câncer na mulher norte-americana, na faixa entre 25 e 29 anos, e é a segunda causa, na faixa entre 30 e 34 anos, somente superado pelo câncer de mama (Brozena e cols., 1993).

Pondes e colaboradores (1981) estudaram os melanomas cutâneos do sudeste da Escócia e tiveram a impressão de aumento na incidência dos melanomas: de 1962 a 64, a incidência média anual por 100.000 habitantes na região foi de 1,9 para homens e de 2,3 para mulheres; de 1965 a 67, a incidência foi de 1,4 para homens e de 3,5 para mulheres; de 1972 a 74, 3,0 para homens e 5,0 para mulheres e de 1975 a 77, 3,5 para homens e 5,4 para mulheres (Pondes e cols., 1981). Verificaram ainda que a idade média do diagnóstico, em ambos os

sexos foi na sexta década e que 88% dos pacientes estavam no estágio I da doença.

Posteriormente, Mackie e colaboradores (1992) avaliaram os melanomas entre 1979 e 1989 e confirmaram estar havendo mudança não apenas na incidência, como na mortalidade e na frequência dos tipos histológicos. A taxa de incidência anual por 100.000 habitantes aumentou de 3,4, em 1979, para 7,1, em 1989, nos homens, e de 6,6 para 10,4 nas mulheres. Nesses 11 anos, o aumento foi de 82%, com uma média de 7,4% ao ano. A sobrevivência em 5 anos foi, no geral, de 71,6%: 77,6% para mulheres e 58,7% para homens.

A experiência do British Columbia Cancer Agency, no Canadá, mostrou que, de 1972 a 1981, ocorria 1,13 melanomas nas mulheres para cada homem, e que a idade média era de 47 anos. A sobrevivência em 15 anos foi de 55,5% para homens e de 70,3% para as mulheres (Carmichael e cols., 1992). O aumento anual da taxa de incidência de 1970 a 1986 foi de 6% para os homens e 4,6% para as mulheres. Nesse mesmo período, a taxa de mortalidade também cresceu para 3,4% nos homens e 1,6% nas mulheres (Hill, 1992).

Elwood (1989) descreveu o aumento em população branca residente no Japão, apesar de o melanoma ser mais raro nesse país. Da mesma forma, Østerlind (1990) constatou também um crescimento na Dinamarca, tanto na taxa de incidência quanto na de mortalidade, ressaltando um maior número de casos em coortes mais jovens.

A Austrália tem a maior taxa de incidência de melanoma, em relação a outros países. Em 1989, as taxas foram de 30,2 casos por 100.000 habitantes nos homens e de 23,9 nas mulheres (Jelfs e cols., 1994). A região de Queensland, na

Austrália, tem a maior taxa de incidência do mundo (McWhirter & Dobson, 1995). Em 1965, já era de 16,4 por 100.000 habitantes (Herron, 1969). Um estudo sobre a incidência dos melanomas invasivos em crianças de Queensland, entre 1987 e 1994, estimou em 0,85 por 100.000 crianças para meninos e 0,71 para meninas, em comparação à taxa de incidência ajustada à idade de 66,6 por 100.000 adultos masculinos e de 56,4 para mulheres adultas. Na idade de 0 a 4 anos, foi de 0,1 por 100.000 habitantes, crescendo para quase 3 por 100.000 na faixa dos 10-14 anos. Curiosamente o melanoma em ambos os sexos foi mais freqüente no tronco e comum nos membros inferiores (Whiteman e cols., 1995).

A mortalidade na Austrália cresceu de 1931 até 1985, quando atingiu um platô, até 1994. De 1990 a 1994, a mortalidade no homem aumentou de forma não significativa em 3,7%, e declinou nas mulheres em 5,2%. Segundo Giles e colaboradores (1996), há relação da mortalidade com coortes de nascimento, pois foi maior em homens jovens nascidos por volta de 1930, em relação aos que nasceram em 1950. O mesmo ocorreu para mulheres, porém 5 anos antes, ou seja, o pico de mortalidade foi registrado nas nascidas em 1925, declinando em 1945. A estabilização da mortalidade para as mulheres foi atingida em 1970, em Queensland.

Swerdlow (1990) identificou dois padrões de mortalidade para diferentes coortes, no mundo. Nas populações da Suíça, Finlândia, Noruega, Inglaterra e País de Gales, Alemanha Ocidental, Austrália e Nova Zelândia, houve diminuição do crescimento da taxa de mortalidade em coortes mais recentes. Em países centro-sul europeus, como a Itália, a França, a então Tchecoslováquia, Hungria

e Grécia, houve aumento tanto em coortes nascidas do século XIX quanto em nascidas em 1950.

O aumento de incidência poderia estar sendo causado por uma forma nova de melanoma, fino, com menos de 1,5 mm de espessura, com tendência a não metastatizar (Burton e cols., 1994). Os com mais de 1,5 mm não diminuíram com o tempo, exceto entre mulheres escocesas (MacKie e cols., 1992, Burton e cols., 1993).

Após duas grandes campanhas nacionais na Austrália sobre o câncer da pele, uma em outubro de 1987 e outra em janeiro de 1988, observou-se um aumento recorde (167%) no número de casos de melanoma. Se todo esse aumento de incidência fosse devido apenas ao diagnóstico precoce, seria de se esperar que o número de casos novos atingisse um platô e, a partir de 1993, caísse, tendendo a quase zero (Burton e cols., 1995).

De um modo geral, a incidência está aumentando em muitos países de forma similar, com uma taxa média de 6% ao ano (Swerdlow, 1990). Apesar disso, a sobrevivência dos pacientes melhorou (Worth e cols., 1989). A mortalidade tem aumentado de forma menos pronunciada, em média 3% ao ano (Swerdlow, 1990). Isto se deve em parte à detecção mais precoce do tumor. Acredita-se, porém, que o fato de continuar aumentando esteja relacionado a um subgrupo de pacientes, idosos, do sexo masculino, cujos melanomas são diagnosticados com mais de 1,5 mm de espessura (Koh & Geller, 1995; Rigel, 1996).

No Brasil, Mendonça (1992), revisou dados de mortalidade disponíveis no Ministério da Saúde (1991) e, comparando-os aos Registros de câncer de Base

Populacional, de seis capitais, verificou, até 1988, um aumento na incidência. A taxa de mortalidade não sofreu variação significativa, sendo de 0,38 óbitos por melanoma por 100.000 habitantes em 1977 e de 0,40 em 1985.

Da comparação dos coeficientes de incidências de quatro grandes capitais brasileiras com outras regiões do mundo, reconheceu o Brasil como país de taxa intermediária. A taxa de incidência por 100.000 habitantes no período de 1978/1982, foi de 3,7 para homens e de 2,7 para mulheres em Porto Alegre (1979-82); 3,5 para homens e 4,0 para mulheres em São Paulo (1978); 1,6 para homens e 2,1 para mulheres em Recife (1980); 1,3 para homens e 1,0 para mulheres em Fortaleza (1978-82). A autora faz duas conclusões relevantes: a maior concentração de imigrantes europeus e de seus descendentes nas duas primeiras capitais e a existência de subnotificação (Mendonça, 1992). Em 1987, Porto Alegre apresentou o maior coeficiente bruto de incidência por 100.000 habitantes e Belém do Pará o menor: de 4,0 para homens e de 3,5 para mulheres, comparados com o de 0,8 para homens e 0,3 para mulheres (Ministério da Saúde, 1991).

Devido a dificuldades operacionais e financeiras, as atividades do registro de câncer de Porto Alegre sofreram várias interrupções (Ministério da Saúde, 1995). Paralelamente a esse fato, verifica-se um menor número de casos notificados na cidade: em 1990, a taxa bruta de incidência foi de 4,8 para homens, diminuindo para 1,19 em 1991; para as mulheres a variação foi de 4,96 em 1990 para 1,48 no ano seguinte. A incidência é ligeiramente maior nas mulheres. Nesse período, houve dois picos no sexo masculino, nas faixas de 60-64 anos e 70-74 anos, enquanto nas mulheres apenas na faixa de 60-64 anos. Em 1990, a taxa bruta de

mortalidade foi de 2,06 por 100.000 habitantes para homens e 1,05 para mulheres (Ministério da Saúde, 1995), concordante com outros países onde a mortalidade no sexo masculino é maior.

Dados fornecidos pelo Sistema de Informações de Mortalidade da Divisão Estatística da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul mostram um total de 24 casos de melanomas notificados em Porto Alegre em 1992: 14 no sexo feminino e 10 no masculino; em contrapartida, em 1993, houve apenas um caso informado.

1.2.3 Campanhas de educação do câncer da pele

O melanoma é considerado um problema sério de saúde pública nos Estados Unidos, na Austrália e alguns países europeus (Howell, 1995; Rigel e cols., 1996; Burton e cols. 1993; Streetly & Markowe, 1995; Balch, 1987)

Esforços têm sido gastos por órgãos de saúde governamentais, instituições e sociedades dermatológicas, a fim de reduzir a incidência do câncer cutâneo. (Howell, 1995; Ackerman, 1995; Streetly e Markowe, 1995). Campanhas de câncer cutâneo tem sido realizadas com o objetivo de identificar o maior número de pacientes nas fases mais precoces de sua doença, de rastrear subpopulações de risco, de informar quanto a fatores causais e de ensinar a identificação de lesões suspeitas (Davis e cols., 1976; Johnson e cols.,1994). Estudos epidemiológicos orientam quanto ao grupo de pacientes a que devem ser dirigidas as campanhas. No nosso meio, não existe nenhum estudo desta ordem.

Tanto a Academia Americana de Dermatologia (Howell, 1995) como a Sociedade Brasileira de Dermatologia promovem anualmente um dia nacional de atendimento gratuito para o câncer cutâneo. Dos 708 pacientes atendidos nesse dia de campanha, em 1995, no Rio Grande do Sul, foi identificado um caso de melanoma (Sociedade Brasileira de Dermatologia-RS,1995). As instituições de dermatologia enfatizam a aplicação dos programas de educação principalmente na primavera (Koh, 1995). Os efeitos imediatos das campanhas podem ser medidos a curto prazo, a exemplo da realizada na Áustria em 1988, que resultou na redução do número de casos de tumores espessos (Pehamberger e cols., 1993). Um estudo sobre a prevalência de sinais clínicos de melanoma feito na Austrália, verificou-se que 11,9% da população constataram estes sinais clínicos nos últimos 12 meses, mas somente 32% destes procuraram recurso médico. Além disso, 49% não o fizeram, por não atribuírem a importância devida (Henrikus e cols., 1991).

1.2.4 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico nem sempre é possível de ser realizado clinicamente (Miller & Ackerman, 1992). As dificuldades ocorrem nos estágios mais precoces do melanoma, ou quando a lesão não apresenta pigmentação, ou nas suas formas mais raras. O diagnóstico diferencial enquadra patologias como nevo juncional, composto, intradérmico, de Spitz, nevo halo, nevo azul, nevo atípico, ceratose seborréica, hemangioma senil, dermatofibroma, granuloma piogênico, carcinoma basocelular pigmentado e úlceras em região plantar (Davis e cols., 1976; Gonçalves, 1992; Steiner e cols., 1992).

Em 3,1% a 5% dos casos de melanoma, o diagnóstico se faz através das metástases, sem evidência de lesão cutânea prévia, atribuído à regressão espontânea do tumor (Das Gupta e cols., 1963; Norman e cols., 1992).

Rigel e colaboradores (1985) desenvolveram, na Universidade de Nova Iorque a regra do ABCD para o diagnóstico precoce dos melanomas (**A**, assimetria na forma; **B**, bordas concheadas ou irregulares; **C**, variação na cor: zonas enegrecidas, azuladas, esbranquiçadas ou rosadas; **D**, diâmetro maior que 6mm). Posteriormente um “**E**” foi adicionado para elevação que está quase sempre presente (Fitzpatrick e cols., 1988). Kamino e colaboradores (1990) sugeriram que o “**D**” fosse modificado, uma vez que pequenas lesões podem ter o mesmo potencial biológico que lesões maiores. Uma revisão de 1150 melanomas em New South Wales, Austrália, mostrou que um terço dessas lesões tinha 6mm ou menos no diâmetro máximo e que a espessura média era de 0,8mm. Foi interessante observar que o diâmetro das lesões retiradas era tanto menor quanto menor a idade do paciente e também a espessura. Mesmo com um

período curto de seguimento, 3,1% dos pacientes com lesões pequenas morreram (Shaw, 1992). O limite do “D” foi baseado no fato de que apenas 6% dos pacientes avaliados tinham lesões com 6mm ou menos (Rigel e cols., 1985). É provável que essa diferença decorra das campanhas realizadas na Austrália.

Moynihan (1994) propôs a regra dos três “C”: por cor, contorno e modificação (em inglês *change*). Nos programas preventivos de melanoma, na população inglesa, Du Vivier (1991) não encontrou aplicabilidade da lista dos 7 pontos de checagem de Glasgow: prurido; diâmetro < 1 cm; crescimento da lesão; modificação na sua forma; alteração da cor; inflamação; sangramento ou formação de crosta.

Nos casos de melanoma, atendidos por dermatologistas em Nova Iorque, apenas 64% deles tiveram, ao menos, um diagnóstico de suspeita. Somente 40% dos intraepiteliais tiveram diagnóstico clínico correto (Miller & Ackerman, 1992). Esse índice caiu para 44,7% quando médicos não especialistas fizeram diagnóstico clínico de melanoma, antes da confirmação anátomo-patológico. Desses, quase 50% dos melanomas tinham nível de Clark IV ou V (Gonçalves, 1992).

Na primeira metade deste século, Saphier foi o primeiro a descrever aplicações possíveis da microscopia por epiluminescência na superfície cutânea (Apud Stolz e cols.,1993). É um método não invasivo, de emprego clínico, que consiste em amplificar de 5 a 40 vezes o tamanho de uma lesão (Sober & Burstein, 1994). Atualmente utiliza-se pequeno instrumento portátil que possui lente iluminada, o dermatoscópio para a visualização de estruturas superficiais da pele. A técnica permite identificar padrões determinados que correspondem ao

melanoma ou a outras patologias como o nevo de Spitz, nevos benignos, atípicos, ceratoses seborréicas, lesões vasculares e carcinomas basocelulares pigmentados (Steiner, 1992) (Sober & Burstein, 1994). A técnica aumenta a acurácia do diagnóstico clínico (Steiner, 1992; Sober & Burstein, 1994).

A análise digital computadorizada de lesões suspeitas não correlacionou de forma satisfatória com os achados histopatológicos, principalmente no caso de melanomas iniciais (Sober & Burstein, 1994).

Na avaliação da concordância entre a medição pré-cirúrgica da espessura do tumor através da sonometria, com a medição milimétrica no exame anatomopatológico, houve concordância em 75% dos casos, registrando-se o maior número de erros na faixa de 0,55 a 0,95mm (Tacke e cols., 1995). Outro estudo mostrou que a ultrassonografia de alta frequência tem grande acurácia no diagnóstico diferencial com lesões benignas (Semple e cols., 1995).

O diagnóstico de certeza é obtido, na grande maioria das vezes, pelo exame simples histopatológico da lesão, o qual fornece valiosa informação tanto para direcionar o tratamento, como para estimar o prognóstico. Não obstante, o procedimento da retirada do tumor não deverá interferir com o exame histopatológico (Horgan & Hughes, 1993). Biópsias incisionais, outrora consideradas perigosas, demonstraram não afetar o prognóstico, se seguidas por completa excisão (Epstein & Bragg, 1980; Lees & Briggs, 1991; O'Rourke e Bourke, 1995). Sempre que possível deve ser realizada a excisão completa do tumor, uma vez que biópsias incisionais impossibilitam um acesso adequado a todas as características histológicas (Timmons, 1993). Existem controvérsias

quanto ao fato de a biópsia por congelação resultar em diagnósticos incorretos ou interferir na medida acurada da espessura tumoral (Shafir e cols.,1983).

Para a medida da espessura tumoral utiliza-se desde a objetiva milimetrada classicamente descrita por Breslow (1970), ou lente milimetrada, que é posicionada sobre o corte da lâmina do tumor, até a escala de Vernier sobre a plataforma do microscópio, embora o uso da escala para o melanoma seja contestado (Colloby,1991; Warren & Davis, 1991).

O grupo cooperativo do melanoma do European Organization for Research and treatment of Cancer (EORTC) avaliou as diferentes opiniões de seis patologistas sobre o diagnóstico de treze melanomas, em relação ao tipo histogênico, níveis de Clark e a espessura de Breslow, tendo havido concordância plena em menos de 50% dos casos (Prade, 1980). Por existir variabilidade inter e intra observadores, alguns autores sugerem a realização de consenso entre patologistas para o diagnóstico definitivo do melanoma. (Heenan e cols.,1984; Colloby e cols., 1991; Krieger e cols., 1994).

Eventualmente, utiliza-se técnicas como a imunohistoquímica que traz informações adicionais no caso de tumores mais primitivos. Para os marcadores de células de melanoma utilizam-se a proteína anti S-100 que tem alta sensibilidade e baixa especificidade e, também, a proteína HMB-45 com apenas alta especificidade (Ruiter, 1992; Orchard & Jones,1994).

Tem sido estudada a aplicabilidade da citometria de fluxo na análise do conteúdo do DNA, para fins prognósticos. Os resultados são controversos na literatura, embora pareça haver correlação entre a proporção maior de aneuploidia com o aumento da espessura tumoral (Bartkowiak, 1991).

O melanoma é curável em aproximadamente 75% dos casos, através de sua remoção cirúrgica (Epstein & Bragg,1979). O manejo do melanoma é, na maioria das vezes, baseado na espessura tumoral (Rizk & Ryan,1994). Enquanto no passado, as margens cirúrgicas preconizadas eram amplas (Adair,1936; Apud Hiyama,1990), na atualidade tem sido sugerida a utilização de margens de 1cm, quando a espessura de Breslow for igual ou menor que 1 mm; de 1 a 2 cm, se o tumor tiver 1 a 2 mm; de 2 cm, se de 2 a 4 mm, e de 3 cm, se tiver mais de 4 mm (Johnson & Sondak,1995). O'Rourke e Bourke (1995) preconizam margens de 1cm para os melanomas em geral, independente da espessura, porém com uma boa quantidade de subcutâneo na margem profunda. Um recente estudo questiona a retirada eletiva de linfonodos, nos diferentes grupos de espessura tumoral, pois essa técnica não previne a recorrência nodal e aparentemente não tem nenhum impacto na sobrevida dos pacientes (Ball e cols.,1994)

1.3 Fatores de risco e lesões precursoras

A radiação ultra-violeta (RUV) é considerada a maior causa da maioria dos melanomas cutâneos, exceto para o melanoma lentiginoso acral (Armstrong & Kricke, 1994). O principal fator de risco para esse tumor parece ser a exposição solar. As observações iniciais dessa relação residiam no fato de existir maior incidência e mortalidade em países de baixa latitude como a Austrália e Nova Zelândia, quando comparados com a Inglaterra e Dinamarca (Lee & Merrill, 1970). Entretanto, nem todos os países apresentam tal relação (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1995). Um recente estudo, que controlou as populações de vários países por fatores de agrupamento, falhou em demonstrar que exista correlação entre uma maior incidência de melanomas, com menores latitudes (Sinha & Benedict, 1996).

Existem várias evidências sobre o papel da RUV como agente causal do melanoma. Há um maior acometimento de regiões expostas de forma crônica ou intermitente (Lee & Merrill, 1970; MacKie, 1981). Estudos sugerem um aumento de risco quando ocorre migração para áreas de maior intensidade solar (Newell, 1987). A pigmentação racial confere um efeito protetor, uma vez que as taxas de melanomas invasivos e intraepiteliais foram, respectivamente, 13 a 23 vezes maior nos brancos em relação aos melanodérmicos (Elder, 1995). Walter e colaboradores (1990) demonstraram um risco maior de melanoma com o uso de lâmpadas de bronzamento artificial. Conseguiram-se promover propriedades

tumorigênicas e metastáticas em ratos, irradiando-se com RUV-B (Singh e cols.,1995).

Acredita-se que, de alguma forma, a diminuição da camada de ozônio, principalmente com a formação do buraco do ozônio no hemisfério sul, tem participação no aumento da incidência dos cânceres da pele, por permitir uma maior passagem de RUV-B, porém não há comprovação até o presente (Marks,1995a). As conseqüências só poderão ser medidas, no século seguinte, após um período provável de indução, de aproximadamente 30 anos (Burton & Armstrong, 1995). Entretanto é desproporcional o grande aumento da incidência em relação à depleção da camada em décadas anteriores (Stahelin e cols., 1990).

Notou-se um aumento muito maior na incidência do melanoma em países onde foi preconizado o uso de protetores solares (Garland e cols.,1992). O risco torna-se maior quando é adicionado, ao protetor óleo de bergamota, um composto que contém 5 - metoxi-psoraleno, com fins de acelerar o bronzeamento (Autier e cols., 1995). Uma série de estudos associou a ocorrência de queimaduras solares principalmente na infância com a ocorrência de melanoma (Elwood e cols., 1984; Øslerlind,1990). As queimaduras solares são causadas pela RUV-B, e os primeiros protetores foram desenvolvidos para bloquear essa radiação. O fator de proteção solar diz respeito apenas à habilidade de absorver a RUV-B, que até recentemente era considerada a única responsável pelos cânceres da pele (Garland e cols.,1992). Setlow e Woodhead (1994) demonstraram o papel da RUV-A na indução do melanoma, concluindo que o aumento da incidência do tumor deva-se a uma maior exposição solar da população, corroborado pelo uso

de protetores solares. Os filtros UV-B protegem contra a queimadura, porém encorajam a uma exposição mais prolongada à RUV (Wolf e cols.,1994). Desde 1989 têm sido adicionados componentes que bloqueiam a RUV-A, mas esse bloqueio se faz apenas pela metade (Garland e cols, 1992).

Vários fatores de risco individuais foram identificados com relação aos traços pigmentares do indivíduo, como a pele clara, os cabelos loiros ou ruivos, olhos claros, presença de efélides, a contagem de nevos (Bliss e cols.,1995; Østerlind e cols, 1988; MacKie e cols., 1989; Rhodes e cols., 1987). Os resultados divergem bastante, uma vez controlado o efeito de risco de um fator sobre o outro, por estarem ocorrendo ao mesmo tempo, através de estudos multivariados. Parece que o número total de nevos no corpo é um dos fatores de risco mais importantes (Larsen e cols., 1988; Holly e cols., 1987; Grob e cols., 1990; Garbe e cols., 1994; Rieger e cols., 1995).

Aproximadamente 50% dos melanomas desenvolvem-se *de novo*. Os demais surgem de lesões precursoras. Alguns estudos sugerem que ocorra evolução dos lentigos para LM e, deste, para MLM, considerando assim o lentigo como uma lesão precursora (Walton, 1994; Skender-Kalnenas e cols.,1995).

Todos os nevos adquiridos têm o potencial de sofrer transformação maligna, sejam eles juncionais, compostos ou intradérmicos. Já os nevos melanocíticos congênitos têm um risco maior de desenvolver melanoma. Aproximadamente 8% dos recém-nascidos, com a lesão, desenvolverão melanoma; 60% a 70%, antes da puberdade (Walton,1994). Swerdlow e colaboradores (1995) constataram que o risco está presente apenas nos nevos congênitos com mais de 5% da superfície corporal.

A lesão precursora mais comum é o nevo atípico, outrora chamado de displásico. Foram estabelecidos critérios rígidos para diferenciar o nevo atípico do melanoma: ocorrência de atipia melanocítica, com núcleo alargado, hipercromático e citoplasma abundante, assim como alterações da arquitetura, dos ninhos de melanócitos e do estroma, além da presença de uma resposta imune. O nevo atípico acomete 5% da população, e 5% desses indivíduos desenvolverão melanoma durante a vida (Walton,1994). Existe uma forma familiar, com um risco de 148 vezes de desenvolver melanoma, a chamada Síndrome dos Nevos Atípicos. Em um indivíduo com essa síndrome, que já tenha tido melanoma prévio, o risco passa para 500 vezes. Um recente estudo confirmou que não só os nevos atípicos, mas também os comuns adquiridos, são lesões precursoras de melanoma. Os autores encontraram associação de nevos e melanoma em 51% dos casos: destes, 56% são displásicos, 41% adquiridos e 3% congênitos (Skender- Kalnenas e cols.,1995).

O número de queimaduras solares na infância é tido como fator de risco porém contestável, uma vez que os relatos de pacientes são subjetivos e sujeitos a esquecimento (Gallagher e cols., 1990, Armstrong & Kricger, 1995).

A história familiar de melanoma sugere um maior risco para o desenvolvimento de MES e MLM e parece não ter influência para o MNO e o MLA, na ordem de duas vezes, e é maior se frente à síndrome dos nevos displásicos (Ford e cols., 1995) O risco também aumenta nos indivíduos que tiveram um carcinoma basocelular ou espinocelular, previamente (Marghoob e cols., 1994).

1.4 Tipos clínico-patológicos de melanoma

O diagnóstico histopatológico do melanoma, seja *in situ*, seja invasor, é feito através de padrões arquitetônicos e de características citológicas (Ackerman, 1994).

As tentativas anteriores de classificação do melanoma tentavam basear-se na predominância de um determinado tipo celular. Cochran (1968) estudou os padrões celulares dos melanomas e verificou que o tipo de célula predominante era a epitelíóide, seguida pela fusiforme e, depois, por um padrão misto. Não notou diferença na taxa de sobrevivência nem no padrão metastático nas diferentes formas de apresentação citológica.

Um dos principais estudos sobre o comportamento dos melanomas foi apresentado em 1967, por Clark Jr., From, Bernardino e Mihm (1969). No estudo, eles definiram os três tipos de melanoma, que tinham correlações clínicas e histopatológicas diferentes: o melanoma de espalhamento superficial (MES), o melanoma tipo lentigo maligno (MLM) e o melanoma nodular (MNO). Estabeleceram o conceito de crescimento horizontal e vertical. Constataram que apenas o MES e o MLM tinham a fase de crescimento horizontal, também chamada de radial. Definiram cinco níveis de invasividade tumoral, correlacionados com o prognóstico. Os espécimes foram fotografados e analisados através de microscopia eletrônica e ótica, permitindo confrontar aspectos clínicos com estruturais. Cada paciente teve seus nevos contados e documentada a cor dos cabelos e o tipo de pele, assim como uma história

detalhada sobre a evolução da lesão. A análise estatística foi feita por computador.

Clark Jr. e colaboradores (1969) encontraram três tipos de células de melanoma: a epitelióide, a fusiforme e pequenas células. Estas últimas eram de mais difícil reconhecimento, por assemelharem-se às células névicas. Além disso, não encontraram nenhum tipo de associação entre tipo histológico e padrão celular predominante .

A atividade juncional, presente em muitos melanomas, fez com que vários estudiosos, no passado, atribuíssem ao nevo juncional a origem do melanoma (Allen, 1963; Booher, 1968). Essa atividade foi esclarecida pelo grupo de Clark, por constatar, através da microscopia eletrônica, um componente intraepitelial do tumor, presente em todos os casos do MES e do MLM. Outros achados à microscopia eletrônica que corroboraram com a hipótese de existência de distintos tipos de melanoma foram as diferenças na ultraestrutura do melanócito. No MES, o melanócito intraepitelial apresenta numerosos melanossomas em seu citoplasma, a evidenciar a melanização incompleta dessas organelas. Diferentemente, no MLM, a melanização é usualmente completa. As células intraepiteliais do MLM e do lentigo maligno (LM) mostram o núcleo grande com nucléolo aumentado em tamanho (Clark Jr. e cols., 1969; Mihm Jr. , 1971).

Em 1976, foi reconhecida a existência de outra forma de melanoma, localizada em extremidades, que apresenta fase de crescimento radial e características fenotípicas próprias: o melanoma lentiginoso acral (MLA) (Clark Jr. e cols., 1976; Arrington e cols., 1977).

Os achados clínicos muitas vezes são insuficientes para diferenciar os tipos de melanoma, cabendo esse papel à análise das características histológicas. A seguir são apresentados os quatro tipos clássicos de melanoma, levando em consideração aspectos clínicos e histológicos de cada forma desse tumor.

a) Melanoma de espalhamento superficial (MES)

O MES é a variante histogenética mais freqüente entre os caucasianos, aproximadamente 70% dos melanomas. Com freqüência acomete o dorso nos homens e os membros inferiores nas mulheres, e ocorre na quarta ou quinta décadas de vida. Tem história de uma lesão que evolui de 1 a 5 anos e pode estar associado a nevo (Barnhill e cols.,1993).

Clinicamente, o MES exhibe alteração de sua margem, que é irregular: se é plana, apresenta denteamento de bordas, com padrão reniforme; se é elevada, uma ou mais protruções peninsulares. A lesão é geralmente elevada em 2 a 4 mm da superfície circunjacente. Pode haver uma estreita faixa acastanhada na periferia da parte elevada. Algumas lesões podem estar encimadas por nódulos tumorais, que usualmente têm superfície lisa, rósea-acinzentada ou cinza escuro, às vezes acompanhados de sangramento. O MES apresenta uma combinação de cores num padrão desorganizado, de várias tonalidades do marrom, ao preto, róseo-violáceo, azul e branco. Uma cor cinza escuro transluzente é particularmente característica. As cores branca e azulada estão relacionadas com fenômenos regressivos (Clark Jr. e cols.,1969).

O MES, em sua fase de crescimento radial, apresenta melanócitos grandes, arredondados ou epitelióides, distribuídos de forma assimétrica como células

únicas ou formando ninhos, caracteristicamente pagetóides, por toda a epiderme (Elder & Murphy, 1991). A distribuição pagetóide é característica no MES (Clark Jr. e cols., 1969) (ver figuras 1 a 6). A palavra pagetóide foi utilizada por assemelhar-se com a distribuição das células características da doença de Paget mamária ou extramamária (Mihm Jr. , 1971). Pode ocorrer infiltração de células isoladas para a derme ou estarem presentes no estrato córneo. Esses melanócitos têm citoplasma abundante, com melanina granular finamente dispersa. O núcleo é grande e hipercromático, mostrando nucléolo caracteristicamente evidente, aumentado e de cor rosa (ver figura 5). A fase de crescimento horizontal, também chamada de radial, pode levar de 6 meses a 5 anos. A fase de crescimento vertical é caracterizada pela invasão, quando células semelhantes são observadas na derme papilar, dispostas em cordões ou individualmente (ver figuras 7 a 14). À medida que o tumor preenche a derme papilar, forma um nódulo (ver figura 15) . Junto a esse, encontram-se as alterações epidérmicas descritas acima, em pelo menos três cones interpapilares (ver figura 16). Um denso infiltrado inflamatório geralmente acompanha o tumor, constituído por linfócitos, plasmócitos , mastócitos e melanófagos, embora menos intenso nessa fase (Clark Jr. e cols.,1969; Elder & Murphy,1991) (ver figuras 3 a 5).

b) Melanoma nodular (MNO)

O MNO é o segundo tipo mais prevalente, com freqüência que varia de 10% a 30%. A distribuição anatômica é semelhante ao do MES. Evolui rapidamente,

em menos de 1 ano e meio. A idade média do diagnóstico é de 53 anos (Barnhill e cols., 1993).

O MNO pode apresentar-se de três modos: como um nódulo liso, como uma placa ou de forma exofítica, freqüentemente ulcerada. O padrão de cor é relativamente uniforme, desde o azul escuro até a cor rosada. Seu crescimento é rápido (Clark Jr. e cols., 1969).

A característica desse tipo nodular é a ausência da fase de crescimento radial, no exame microscópico (ver figura 17). Um pequeno nódulo na derme papilar cresce para invadir a derme reticular e o hipoderma, de forma uniforme. Melanócitos intra-epidérmicos atípicos podem ser vistos sobre o nódulo (Elder & Murphy, 1991). Clark Jr. e colaboradores (1969) tinham, inicialmente, a impressão de que o MNO teria origem em um pequeno foco intraepitelial, que invadiria a derme papilar, para então espalhar-se lateralmente dentro da derme papilar. Anos depois, consideraram que o crescimento intraepitelial fosse resultado da invasão para cima, do grupo de células tumorais, carecendo da fase de crescimento radial, embora pudesse associar-se a nevo pré-existente (Elder & Murphy, 1991). Se, entretanto, esse crescimento ultrapassa a largura de três cones interpapilares, em qualquer corte, o tumor é considerado MES, em fase de invasão vertical. O tipo celular pode variar forma desde epitelióide, fusiforme a pequenas células nevóides e até ter padrão misto (Clark Jr. e cols., 1969; Elder & Murphy, 1991).

c) Lentigo maligno (LM) e Melanoma tipo lentigo maligno (MLM)

O LM é também chamado de mancha melanótica de Hutchinson ou de melanose pré-blastomatosa de Dubreuilh, em homenagem às descrições por eles realizadas no final do século passado (Cohen,1995). A maioria dos LM acomete zonas cronicamente expostas ao sol, sobretudo cabeça e região cervical do idoso (Clark Jr. & Mihm Jr. , 1969).

As opiniões divergem quanto ao fato de o LM ser ou não um melanoma intraepitelial, uma vez que nem todos evoluem para a forma invasiva (Ackerman,1995; Cohen, 1995). Não existe, até o presente momento, nenhum estudo prospectivo, longitudinal, em pacientes com LM para se conhecer o risco real de transformar-se num MLM (Cohen, 1995). Estima-se que isto ocorra em 5% a 30% dos casos (Cohen,1995; Weinstock & Sober, 1987). A fase de crescimento radial pode ser muito prolongada, em até cinco décadas, para tornar-se um MLM. A idade de aparecimento tem um pico nos 70 anos (Cohen, 1995).

Em 1992, a conferência de consenso do National Health Institute, dos Estados Unidos, sobre o diagnóstico e tratamento do melanoma, definiu que melanoma *in situ* é um diagnóstico específico para lesões planas ou elevadas, com características histológicas idênticas àquelas descritas para o melanoma, porém confinadas à epiderme em toda a sua espessura, e aos anexos epiteliais. Os participantes da conferência decidiram incluir os termos lentigo maligno, proliferação melanocítica atípica e proliferação melanocítica pagetóide na denominação de melanoma *in situ* (Apud Ackerman, 1994).

O MLM confunde-se com o de espalhamento superficial. Apresenta-se como uma sarda de grande extensão, plana e acastanhada, com todo o contorno irregular, inicialmente mostrando várias nuances de marrom, num padrão

reticulado. Com a evolução, pode apresentar zonas azuladas ou esbranquiçadas, ou nódulos discretos e escuros. Ocorre em áreas expostas, aproximadamente metade na cabeça e no pescoço, e mais em mulheres. A idade média dos pacientes é de 70 anos (Clark Jr. e cols., 1969). É uma forma pouco comum com média de 5% dos casos, porém pode haver variação geográfica quanto a sua frequência (MacKie e cols., 1992). Afeta quase que exclusivamente caucasianos (Mishima, 1960).

As porções intraepiteliais do MLM têm aparência variável. De início, os melanócitos estão levemente aumentados em número e têm forma arredondada. Estão, em geral, dispostos individualmente, separados entre si por um ou mais queratinócitos (ver figura 18). Depois eles começam a exibir variações quanto ao tamanho e formam um padrão lentiginoso, aumentando em número, ao longo da camada basal de uma epiderme atrófica, e estendendo-se ao longo da bainha externa do folículo piloso (ver figura 19). Na lesão, os melanócitos variam quanto à forma, alguns com aparência normal e outros com núcleo grande e até multinucleados. Os dendritos são facilmente demonstráveis, e a pigmentação das regiões basais é bem desenvolvida. Em algumas áreas intraepidérmicas, melanócitos numerosos podem substituir os queratinócitos, formando uma faixa contínua. Aparecem ninhos de melanócitos atípicos que estão amplamente separados uns dos outros. As células dentro dos ninhos são pleomórficas, pequenas ou fusiformes, exibindo adesão celular. Nesse estágio, aparece invasão de células isoladas e surge disseminação pagetóide de células pela epiderme. Quando as células invadem a derme papilar, apresentam formato fusiforme, associado a denso infiltrado mononuclear (ver figuras 20 e 21). Em algumas

áreas, podem-se formar pequenos nódulos. A fase de crescimento radial do MLM é muito lenta, de vários anos de evolução (Clark Jr. e cols.,1969; Elder & Murphy, 1991).

d) Melanoma lentiginoso acral (MLA)

O MLA é uma forma de baixa frequência nos caucasianos, de 2 a 8%, mais comum entre os melanodérmicos, os asiáticos, os descendentes hispânicos e os índios do leste dos Estados Unidos (35% a 60%) (Elwood, 1989; Reintgen e cols., 1982). Não foi confirmada a maior frequência do MLA na população hispânica do sudeste dos Estados Unidos (Feun e cols.,1994). Ridgeway (1995) verificou que, na população norte-americana, o MLA ocorre com maior frequência nos caucasianos, 61%, seguido pelos de origem africana, 34%, e, por fim, os hispânicos, 4%, e os asiáticos, 2%. A região plantar é a mais acometida e mais freqüente na mulher (Fortin e cols,1995). A idade média é de 65 anos (Fleibman e cols., 1980). O tumor tem predileção pelas regiões palmo-plantares e leitos ungueais (Coleman e cols., 1980). Clinicamente apresenta-se de forma variada. Suspeitas clínicas são levantadas quanto à pigmentação do leito ungueal, que se estende proximalmente ou que não acompanha a migração distal do crescimento e uma úlcera plantar que não cicatriza, sem outra causa clínica (Fortin e cols.,1995). Pode apresentar-se como uma mancha pigmentar, com borda indefinida irregular com variação de cores, obedecendo ao ABCD do melanoma (Friedman e cols.,1985).

O MLA caracteriza-se por apresentar proliferação de melanócitos grandes, atípicos e dendríticos, num padrão lentiginoso, ou seja, arranjados lado a lado na

camada basal, substituindo os queratinócitos. O citoplasma é preenchido por grânulos de melanina, e os dendritos pigmentados se alongam entre três a quatro camadas de queratinócitos. As células têm núcleos redondos, com cromatina dispersa e nucléolo evidente, com aspecto menos anaplásico que no MES. Ninhos de melanócitos atípicos presentes não são, em geral, proeminentes. O MLA tem semelhanças com o LM, porém numa epiderme acral, espessada, conferindo acantose irregular (ver figura 22). Não há evidência de dano solar na derme. Um achado característico nesse melanoma é a presença de importante infiltrado linfocitário liquenóide, associada a melanófagos, obscurecendo a junção dermoepidérmica. Em zonas de invasão, as células tendem a ser fusiformes e pigmentadas. O MLA tem tendência a proliferar para a derme reticular ao longo dos ductos écrinos. Pode acompanhar o MLA um padrão de invasão perineural ou intraneural (neurotropismo) ou um padrão desmoplásico associado (Lopransri & Mihm Jr. ,1979; Elder & Murphy, 1991, Ridgeway,1995). Desmoplasia implica uma produção aumentada de fibras colágenas dentro do interstício, entre células (Weinzweig e cols.,1994).

O melanoma amelanótico é um melanoma na fase de crescimento vertical, muito raramente na fase radial, que não apresenta pigmentação evidente pela microscopia ótica. É difícil diferenciá-lo de outras neoplasias malignas. Pode ser composto de qualquer tipo de célula como as névicas, as pequenas células, as fusiformes ou as epitelióides ou uma mistura delas. Poderá ou não apresentar padrões característicos encontrados nos melanomas, como a formação de ninhos. O melanoma amelanótico não é classificado como um tipo de melanoma. (Mihm Jr. & Googe, 1990)

Ackerman (1980) refutou a necessidade de classificar os melanomas em subtipos. Em sua visão, as variações entre os componentes intraepidérmicos dos melanomas estão relacionadas com o sítio anatômico e a heterogeneidade do tumor. Ele defende que todos os melanomas surgem de melanócitos basais da epiderme, exceto os melanomas associados com nevos congênitos e nevo azul.

e) Outros

Com o passar dos anos, constataram-se outras formas menos comuns de melanoma cutâneo, que não se enquadram em nenhuma das classificações acima: o melanoma desmoplásico, o melanoma neurotrópico, o nevo azul maligno, o melanoma originário em nevo melanocítico congênito e o melanoma de desvio mínimo.

O melanoma desmoplásico, forma incomum de melanoma cutâneo, surge de uma lesão melanocítica reconhecível ou oculta. Evolui de forma agressiva e seguidamente forma uma tumefação profunda. É localmente recorrente, em 78% dos casos. Frequentemente metastatiza, com uma taxa de mortalidade em 38%, em 5 anos. É mais comum na cabeça e no pescoço e é de difícil diagnóstico clínico e anatomopatológico. Apresenta um padrão infiltrativo de células fusiformes, arranjado em fascículos com um estroma fibroso (ver figuras 23 a 25). Melanoma residual é observado na epiderme, podendo ter padrão de hiperplasia lentiginosa. Ninhos juncionais e proliferação pagetóide intraepitelial podem ocorrer em menor frequência (Weinzwieg e cols., 1995).

O melanoma neurotrópico apresenta-se na forma tumorigênica, estendendo-se ao longo dos nervos e invadindo o espaço perineural e do endoneuro. As

células demonstram diferenciação neuróide, mostrando-se fusiformes, com núcleos serpinginosos, embebidas num estroma fibrilar. A idade média é de 62 anos, também é mais presente na cabeça e no pescoço, tendendo à recorrência local e a um prognóstico desfavorável (Elder & Murphy, 1991).

O nevo azul maligno é uma forma rara de neoplasia melanocítica dérmica, composta de células fusiformes produtoras de pigmento, formando tumoração densa, com aumento de celularidade, atipias, necrose e atividade mitótica. Tende a estender-se profundamente, poupando a epiderme. Estão classicamente presentes elementos que lembram um nevo azul benigno residual ou associado (Elder & Murphy, 1991).

O melanoma originário em nevo melanocítico congênito é um tumor nodular que geralmente surge do componente dérmico de um nevo congênito gigante e exhibe mitoses freqüentes, áreas de necrose e alto grau de atipia nuclear, com macronucléolo, e padrões destrutivos sem maturação. O comportamento é imprevisível (Elder & Murphy, 1991).

O melanoma de desvio mínimo é um termo utilizado para diagnosticar um grupo heterogêneo de tumores melanocíticos, considerados melanoma, de risco indeterminado. Apresentam-se como lesões não pigmentadas, róseas, ou como nódulos e assemelham-se ao nevo de Spitz ou ao hemangioma. As lesões correspondem a tumores expansivos, preenchendo os critérios de invasão vertical, com discreta ou ausente fase radial. Têm um padrão celular relativamente monomórfico, com um grau menor de atipia. As células são predominantemente fusiformes, ou pequenas células epitelióides ou nevóides (Elder & Murphy, 1991).

1.5 Fatores prognósticos

Em meados deste século, vários estudos foram publicados, com o objetivo de buscar um melhor entendimento dos diferentes comportamentos dos melanomas. Os tumores eram divididos em dois grupos de invasão, um superficial e outro profundo, cujo limite variava de autor para autor, correlacionando-se com a sobrevida do paciente (Allen & Spitz, 1953; Williams e cols.,1968; Cochran,1969). A ulceração e a contagem mitótica tumoral elevada já eram conhecidos como fatores de pior prognóstico. Havia, no entanto, divergências quanto ao significado do padrão celular tumoral, da presença de infiltrado inflamatório, da existência de um nevo associado e da atividade juncional.

Nessa época, McNeer e Das Gupta (1963) publicaram um sistema simples de estadiamento, dividido em três estádios. O estágio I compreendia os tumores localizados, não metastáticos, com 71% de sobrevida em 5 anos. O estágio II representava a presença de metástases para linfonodos regionais e no III, existiam metástases disseminadas. Constatou-se ser necessário um sistema mais discriminativo do estágio I, uma vez que 80 a 90% dos pacientes encontram-se neste estágio (Horgan & Hughes, 1993)

Clark Jr. e colaboradores (1969) definiram cinco níveis de invasividade tumoral com conotações prognósticas diferentes, confirmando os achados anteriores de Mehnet e Heard (1965). McGovern (1970) concordou com a existência desses cinco níveis. O grupo de Clark encontrou que: o nível de

invasão I corresponde à forma restrita ao epitélio (ver figuras 1, 2, 18 e 19); o nível II, ocorre quando as células tumorais ultrapassam a membrana basal, com mortalidade de 8,3% (ver figuras 3, 4, e 22); o nível III, quando o tumor atinge a interface dermo-reticular, podendo haver algumas intrusões entre as bandas de colágeno da derme reticular superficial (ver figuras 5 a 8 e 20). Nesse nível houve mortalidade por doença metastática em 35,2% dos pacientes; o nível IV refere-se à marcada invasão da derme reticular e apresentou uma mortalidade de 46,1% (ver figuras 9 a 16); o nível V, quando o tumor alcança a hipoderme, com 52% de mortalidade (ver figuras 27 a 29). Achou que os melanomas acima do nível III resultariam possivelmente de uma alteração no comportamento biológico e não no crescimento exponencial das células tumorais (Clark Jr. e cols.,1969).

Em 1970, Breslow demonstrou existir relação inversa entre o volume tumoral e a sobrevida dos pacientes com melanoma. Multiplicou a espessura máxima do tumor, medido através de ocular milimetrada, pelo seu diâmetro máximo. Obteve a área máxima do corte, que representa grosseiramente o volume tumoral. Concluiu que a espessura do tumor, em milímetros, é a medida mais significativa desse parâmetro. Identificou grupos com distintos prognósticos, nos pontos limites de 0,76 mm, 1,5mm, 2,25 mm e 3 mm. Verificou que não havia recorrência ou doença metastática em 5 anos, nos tumores menores que 0,76 mm de espessura ou até 5 mm de diâmetro, ou menores que 6,01 mm quadrados. Sugeriu associar com os níveis de invasão (Breslow,1970). Desde então, a espessura tumoral tem sido utilizada, em todo o mundo, como o principal guia prognóstico para o melanoma primário (Mackie e cols.,1995).

O sistema atualizado de estadiamento do melanoma pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) utiliza ambas as classificações, de forma específica, com o objetivo de orientar quanto à terapêutica e o prognóstico (Heenan e cols., 1996). O tumor primário (pT) é classificado como pT1 quando a espessura é inferior a 0,76 mm e o nível de Clark é II. O pT2 apresenta espessura entre 0,76 mm e 1,5 mm, e/ou invasão da interface da derme reticular e papilar que corresponde a Clark III. O pT3 engloba os tumores acima de 1,5 mm até 4 mm, e/ou invasão para a derme reticular (Clark IV). O pT4, quando acima de 4 mm, invadindo ou não o subcutâneo (Clark V), com ou sem satelitoses a menos de 2 cm do tumor primário. O trabalho conjunto do ACJJ com a Union Internacional Contre le Cancer (UICC) adaptou a classificação geral dos tumores TNM (tumor, linfonodos e metástases), para o melanoma, estadiando em IV grupos (Horgan & Hughes, 1993).

Muitos estudos foram realizados a fim de comparar o valor preditivo dos níveis de Clark e da espessura de Breslow, utilizando modelos estatísticos multifatoriais e de fator único. Não existe um consenso até o presente, uma vez que a maioria dos estudos multivariados não mostrou ser significativa a classificação de Clark, para o estágio I da doença, quando a espessura foi levada em conta (Day e cols., 1982 a & b; Balch e cols., 1979; Breslow, 1979; Cascinelli e cols., 1985). Day (1982 a) mostrou que a classificação de Clark tinha valor nos melanomas com espessura entre 0,76 e 1,69 mm. Dois recentes estudos levando em conta um grande número de pacientes demonstraram que Clark é fator prognóstico independente (Morton e cols., 1993; Garbe e cols., 1995a).

Morton e colaboradores (1993) avaliaram 5575 pacientes com melanoma, nos últimos 20 anos. A sobrevida em 5 anos para os níveis de Clark foi, respectivamente, de : II - 95%, III - 81%, IV - 68%, V - 47%. A espessura de Breslow foi avaliada em 3323 pacientes e a sobrevida em cinco anos, nas faixas de espessura foi: <0,75 mm , 95%; 0,75 - 1,49mm, 85%; 1,50 - 3.99mm, 66%; > ou= 4.0 mm, 46%. Os autores concluíram que ambos são fatores prognósticos importantes, porém a espessura de Breslow é mais potente e consideram que lesões Clark IV sejam consideradas de alto risco, independente da espessura.(Morton e cols.,1993).

Apesar de apenas 100 casos de melanoma avaliados no Japão, onde é uma patologia rara e de 50% pertencerem ao tipo MLA, os valores para a sobrevida em 10 anos, encontrados por Sugihara e colaboradores (1994) foi de 100% para espessura inferior a 1,5 mm, 73,4% acima de 1,5 até 3 mm, 62,2% acima de 3 até 4 mm e 38,7% para acima de 4mm.

A experiência escocesa de 1979 a 1984, mostrou que a sobrevida média em 5 anos dos melanomas foi de 72%. Subdividindo-se nas categorias inferior a 1,5 mm, de 1,5 a 3,49 mm e acima de 3,5 mm de espessura, a sobrevida em 5 anos foi respectivamente de 93 %, 73 % e 48 % (MacKie e cols., 1992).

É sabido que uma pequena proporção de pacientes com tumores finos tem evolução fatal e que, em contrapartida, um grupo de pacientes com tumores espessos tem evolução favorável, o que leva a crer que outros fatores interagem na relação tumor-hospedeiro (Clark Jr. e cols., 1989; MacKie e cols.,1995; Barnhill e cols.,1996).

Tentativas tem sido realizadas para identificar fatores prognósticos clínicos e histológicos adicionais, porém ainda não existe um consenso claro sobre seus significados (Mackie, 1995). A dificuldade reside no fato de que muitas variáveis ocorrem ao mesmo tempo. O MES, ou a baixa atividade mitótica ou a regressão parcial, aparentemente têm melhor prognóstico, porém, freqüentemente ocorrem em melanomas finos (McGovern e cols., 1979). Não foi definido até o momento se a presença de regressão no melanoma é fator de pior ou até de melhor prognóstico, pelos resultados de vários estudos serem discordantes. (Day e cols., 1982a; Blessing e cols., 1990; Glass e cols., 1993; Park e cols., 1993; Barnhill e cols., 1996) (ver figura 5).

Vários modelos prognósticos têm sido desenvolvidos a partir de métodos estatísticos mais complexos, como o modelo de variável única de Soong e o modelo de variável múltipla de Clark, permitem trabalhar vários fatores ao mesmo tempo, porém foram considerados de acurácia moderada (Pritchard e cols., 1995). O modelo de Clark apresentou como limites de espessura de 0,85, 1,69 e 3,6mm, para categorias de prognóstico diferentes, encontrando para a faixa de 0,86 a 1,70 mm, uma sobrevida de $93 \pm 2\%$ (Clark Jr. e cols., 1989). Chung (1994) desenvolveu fórmulas que estimam a sobrevida provável dos pacientes com melanoma, para cada uma dessas categorias apresentadas por Clark Jr. e colaboradores (1989), levando em conta o tempo de diagnóstico da doença. O grupo do melanoma da Escócia utilizou limites de 1, 3 e 5 mm num modelo prognóstico recente (Mackie e cols., 1995). Büttner e colaboradores (1995) propuseram estratificar em 1, 2 e 4 mm, após análise multivariada de 5093 casos na Alemanha.

O grupo de melanoma da Escócia considera como fatores principais que influenciam o prognóstico do paciente no estágio I a espessura e a ulceração, como principais, seguidos pelo sexo do paciente. O índice mitótico perde o seu valor, quando correlacionado com a ulceração. MacKie e colaboradores(1995) apontam a possibilidade de existirem diferenças prognósticas em regiões geograficamente distintas. Um modelo prognóstico foi desenvolvido com base em estudos estatísticos complexos, que definiu quatro grupos: mulheres, com ou sem ulceração, e homens, com ou sem ulceração. Cada um desses grupos representa uma árvore com ramificações, com outros fatores prognósticos pertinentes a cada um, como idade, nível de Clark, localização do tumor (Aitchison e cols.,1995). Este modelo informa de forma mais clara, as chances de sobrevida do paciente, com a presença de diferentes fatores ocorrendo ao mesmo tempo (MacKie e cols.,1995). Através dele explica-se porque a sobrevida para um paciente com melanoma de 1mm de espessura, que tem um prognóstico bom, se ulcerado, com nível de Clark III ou IV, num homem, é de apenas 51%.

Thörn e colaboradores (1994) avaliaram fatores preditivos de sobrevida numa amostra de 476 pacientes com melanoma do registro de câncer da Suécia. Após análise univariada e multivariada, verificaram que espessura tumoral, ulceração, invasão vascular são fatores preditivos de sobrevida, o que não ocorreu com nevo associado ao tumor, nem com o tipo histológico. O sexo feminino tem melhor prognóstico. Jovens têm pior prognóstico, assim como os tumores da orelha, cabeça-pescoço e tronco.

A avaliação dos fatores prognósticos de 548 residentes em Connecticut, nos Estados Unidos, que inicialmente pertenciam ao estágio I demonstrou que a

espessura tumoral é mais importante, seguido pelo índice mitótico. Dos pacientes com melanomas menores que 0,76 mm, 97,9% sobreviveram em cinco anos. Foram inconclusivos os achados quanto ao tipo histológico, nível de Clark, satelitose microscópica, regressão (protetor), ulceração, invasão vascular, índice mitótico, crescimento vertical e elastose solar (protetor) após ter sido empregada a análise multivariada. Idade, sexo, região anatômica, presença de nevo, pigmentação e resposta linfocitária não tiveram nenhum valor preditivo (Barnhill e cols., 1996).

Resultados discordantes foram encontrados por Clemente, Mihm Jr. e colaboradores (1996). Após controlar, por diversas variáveis, a espessura e a presença de infiltrado linfocitário dentro do tumor em fase vertical (protetor) foram fatores histológicos independentes e significativos para o prognóstico. O mesmo ocorreu para o sexo. A regressão, o sítio anatômico e o índice mitótico não foram significativos

Shaw (1980) verificou que mulheres têm uma taxa de sobrevida superior à dos homens, para uma mesma espessura. A regressão parcial de lesões foi um fator de mau prognóstico para o sexo masculino, em tumores muito finos (Shaw, 1980).

O conceito de BANS (*back* - dorso superior, *arm* - região posterior dos braços, *neck* - região cervical posterior e couro *scalp* - cabeludo), regiões anatômicas de pior prognóstico introduzida por Day e colaboradores (1982a), não foi confirmada em outros estudos (Woods e cols., 1985; Worth e cols., 1989).

A idade do paciente no momento da cirurgia não predispõe o indivíduo à doença metastática, ou seja, não se correlaciona com a cura. Se, porventura,

desenvolvem-se metástases, o paciente idoso sobrevive menos após o tratamento, existindo correlação negativa entre idade e tempo de sobrevida (Gamel e cols.,1993).

Uma vez no estágio II da doença, a espessura tumoral perde o seu valor na predição do curso clínico do paciente (Balch e cols., 1981)

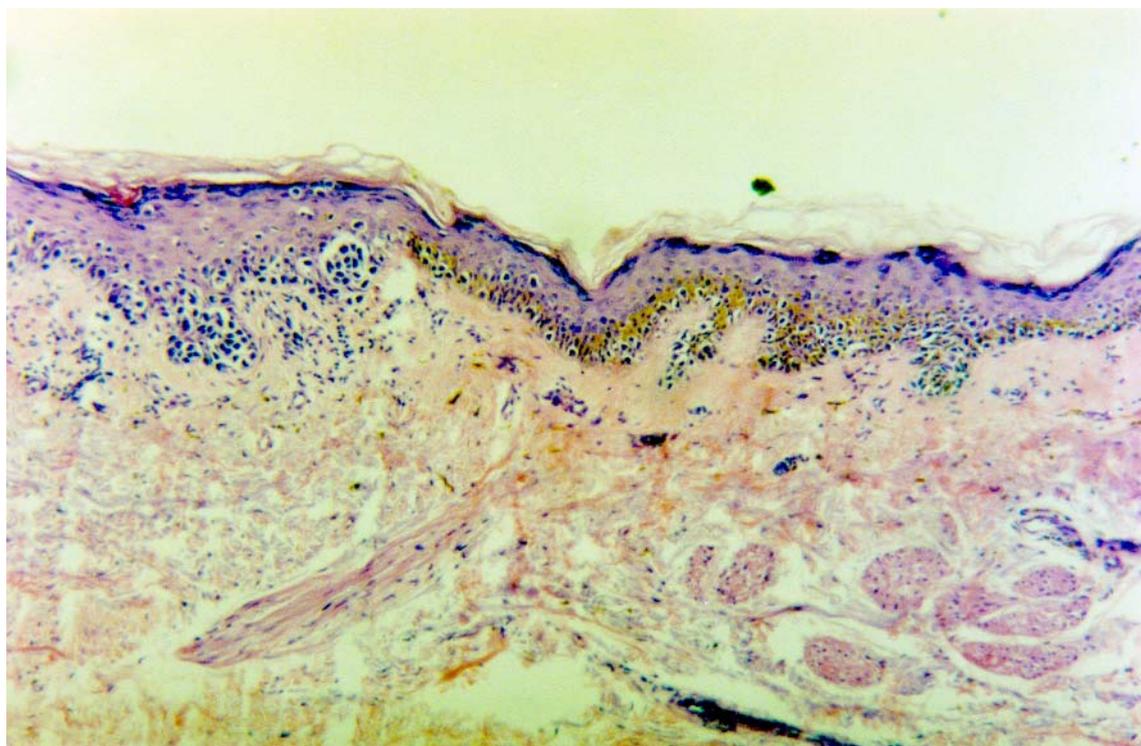
Um estudo realizado no MD Anderson, com 442 pacientes, mostrou que, por análise multivariada, nem a massa nodal por exame físico, nem o tamanho do maior linfonodo são fatores prognósticos úteis, sugerindo que retirem tais fatores do sistema de estadiamento corrente. O número de linfonodos acometidos, mostrou-se fator prognóstico de valor, assim como idade e espessura tumoral (Buzaid e cols.,1995).

Uma avaliação de pacientes com Clark V e espessura igual ou acima de 4 mm, verificou-se existir diferença na sobrevida dos pacientes de acordo com a localização, se em extremidade ou no tronco, e com a presença de linfonodos positivos. Os que tinham o tumor na extremidade, sem linfonodos acometidos, tiveram sobrevida de 82%, em contraste com 8% se no tronco, com linfonodos comprometidos. Idade, ulceração e sexo, não foram variáveis significativas neste grupo (Coit e cols., 1989).

FIGURAS 1 a 29

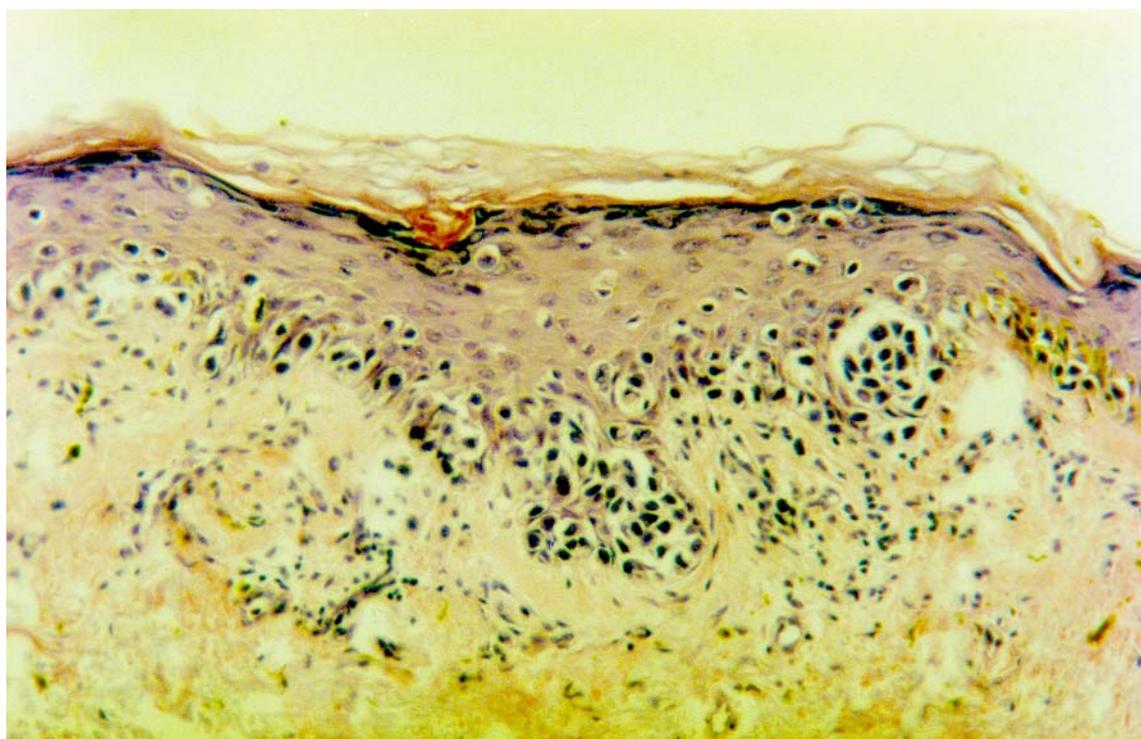
Colocação pela hematoxilina - eosina; 25 a 200 aumentos

- Tipos clínicos - patológicos de melanoma
- Classificação dos níveis de invasão de Clark



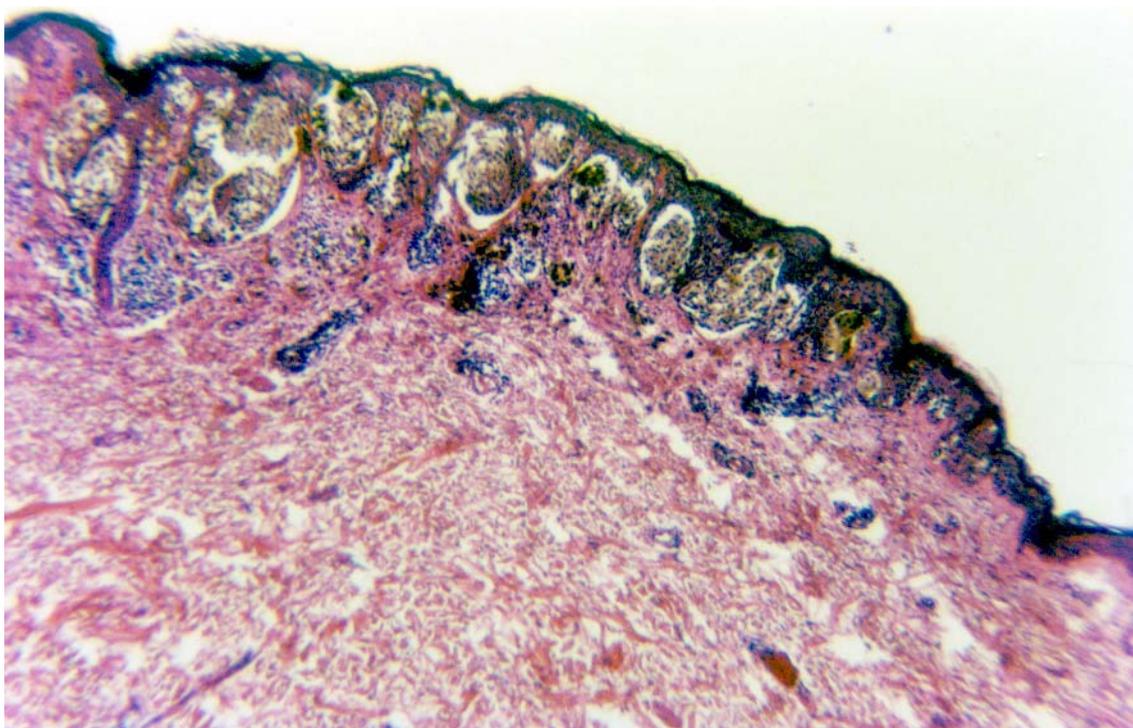
50x

Figura 1 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark I



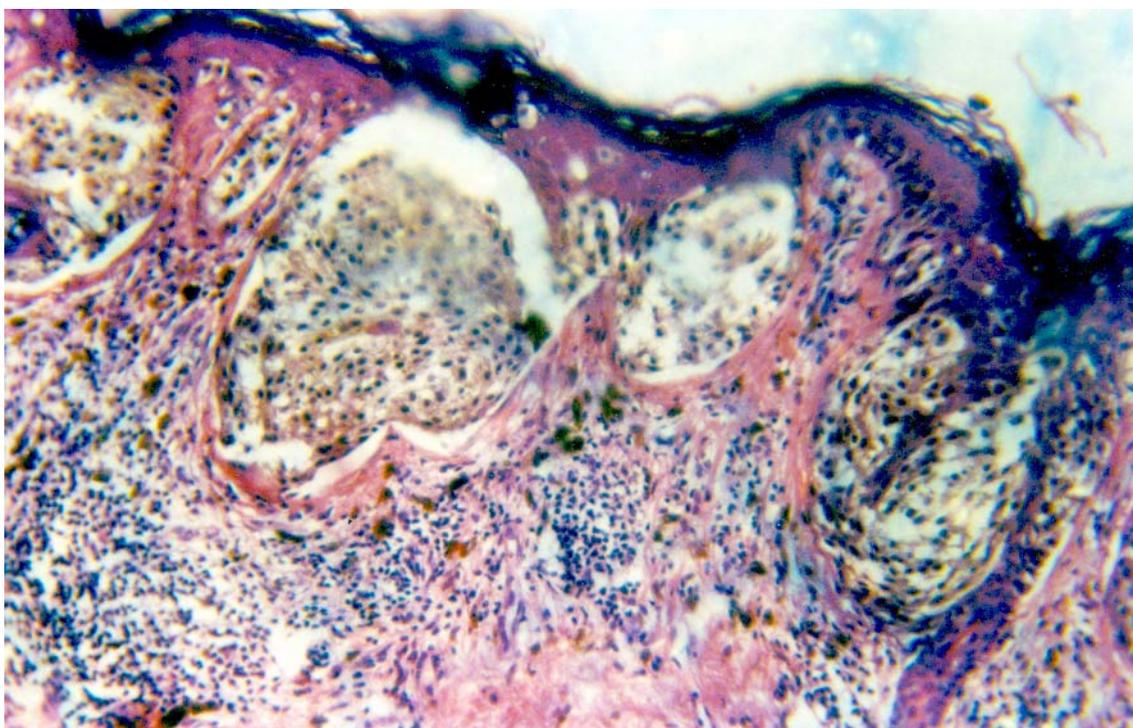
100x

Figura 2 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark I



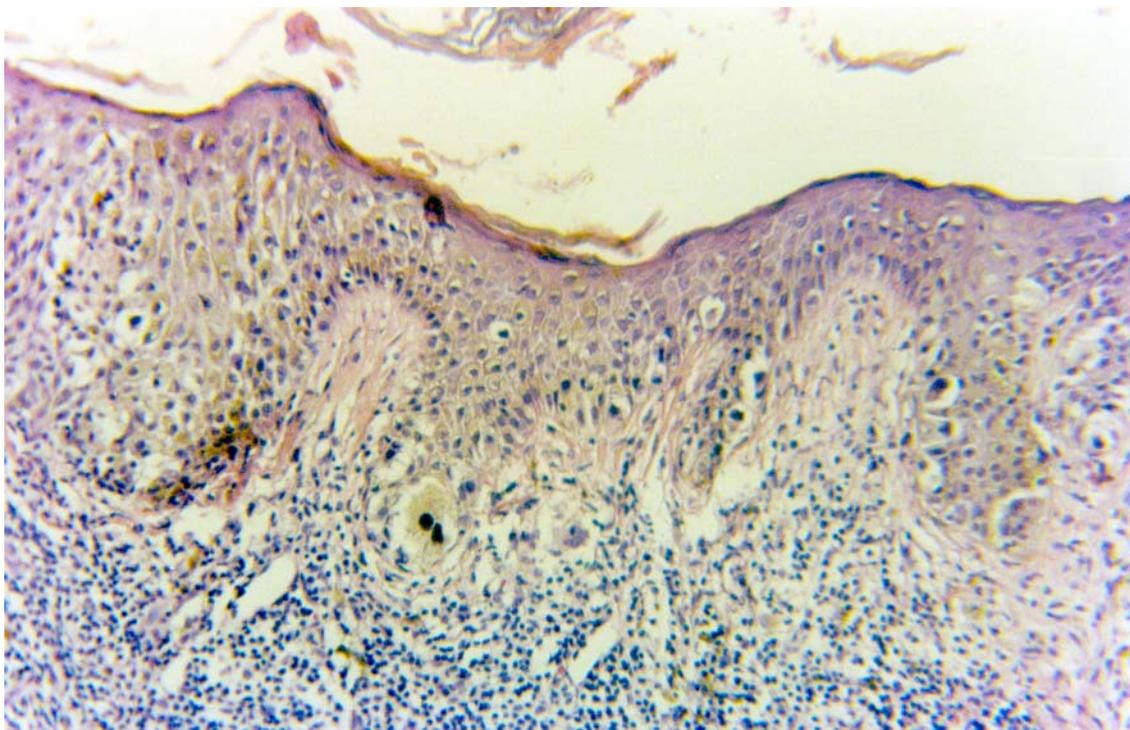
63x

Figura 3 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark II, ninhos Pagetóides



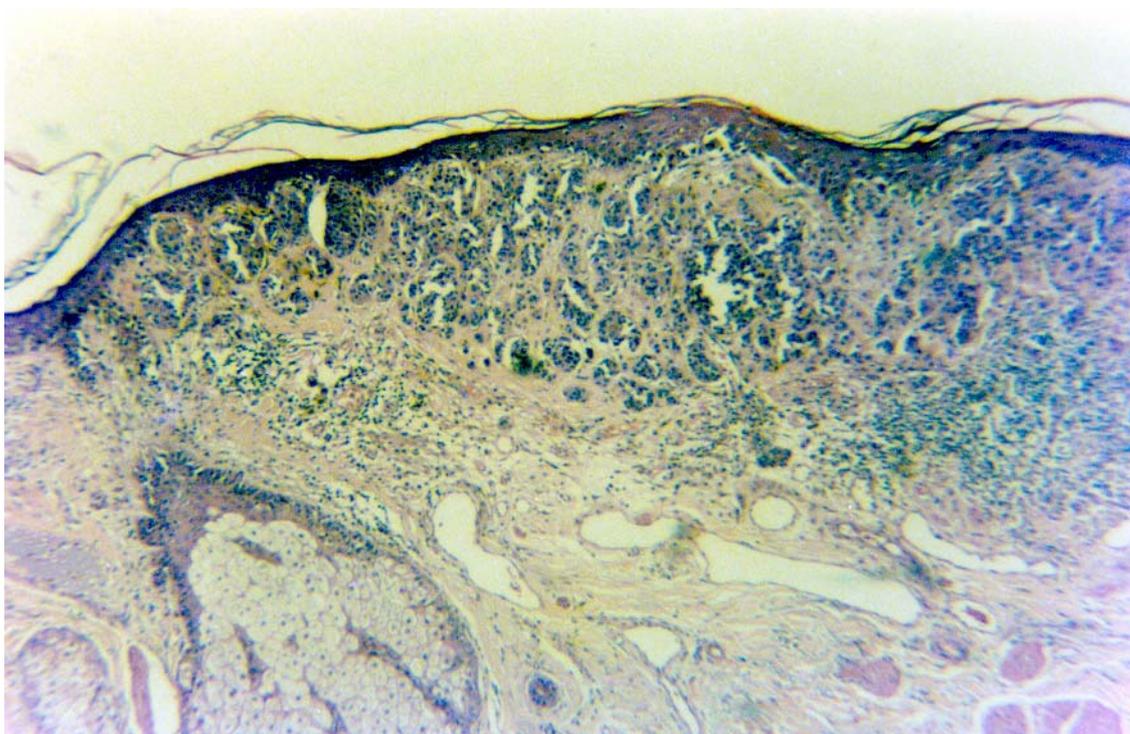
160 x

Figura 4 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark II, ninhos pagetóides



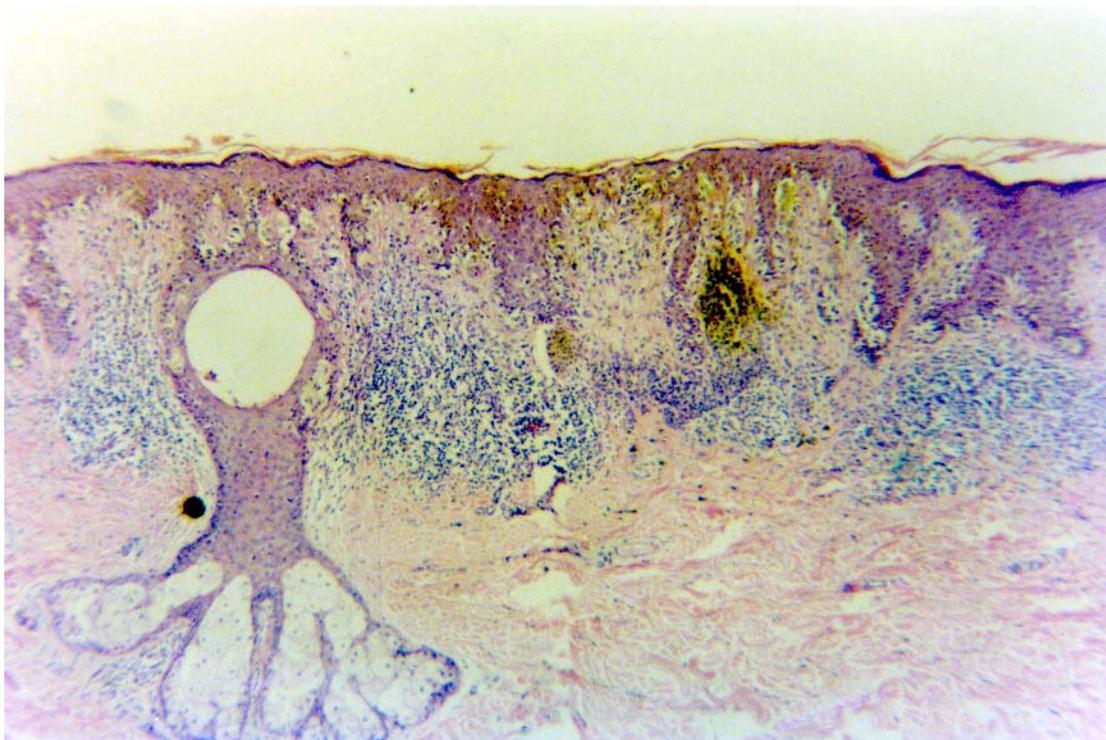
160 x

Figura 5 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark II, com regressão



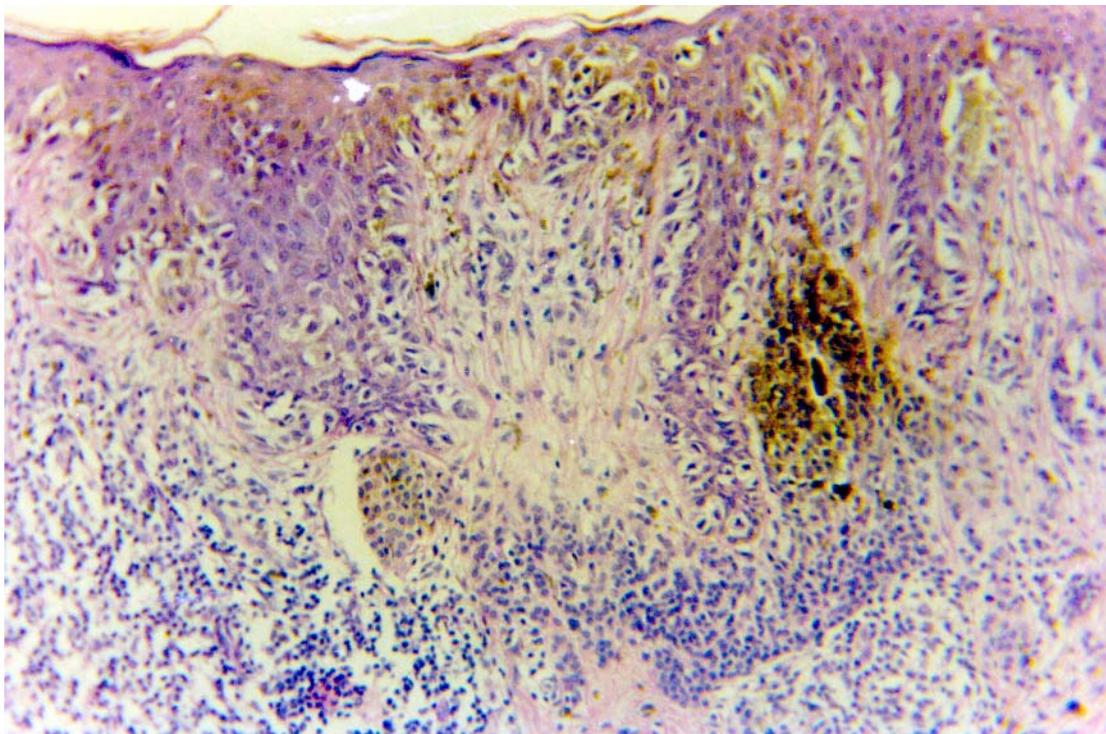
63x

Figura 6 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark III



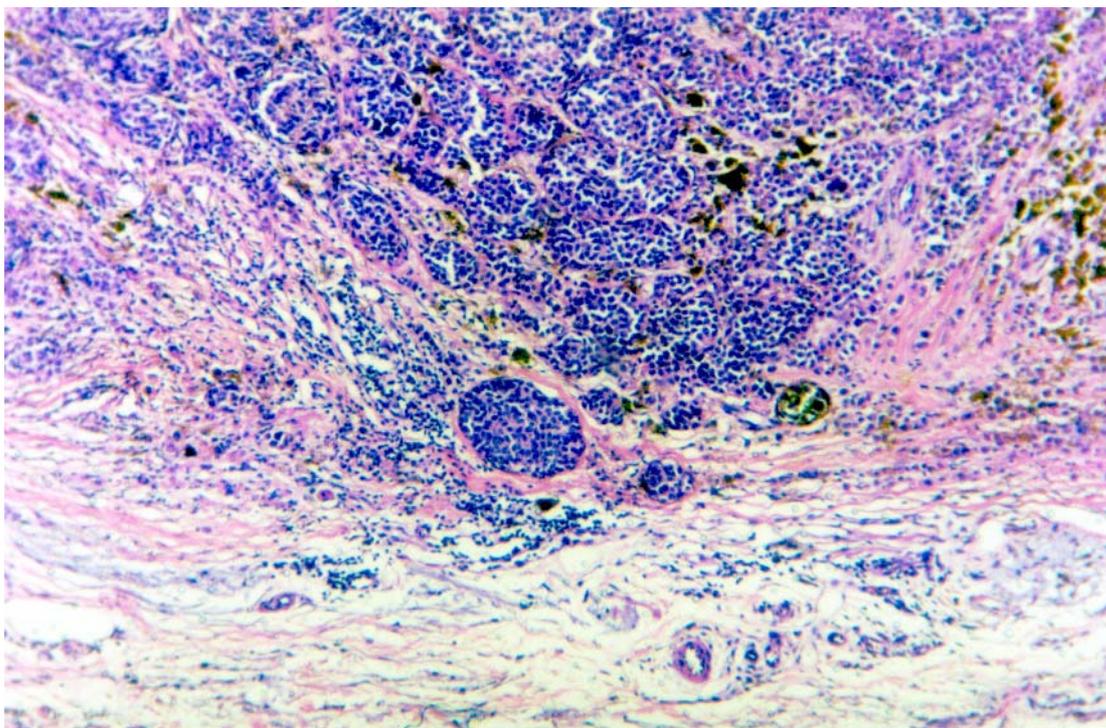
32x

Figura 7 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark III, pequenas células



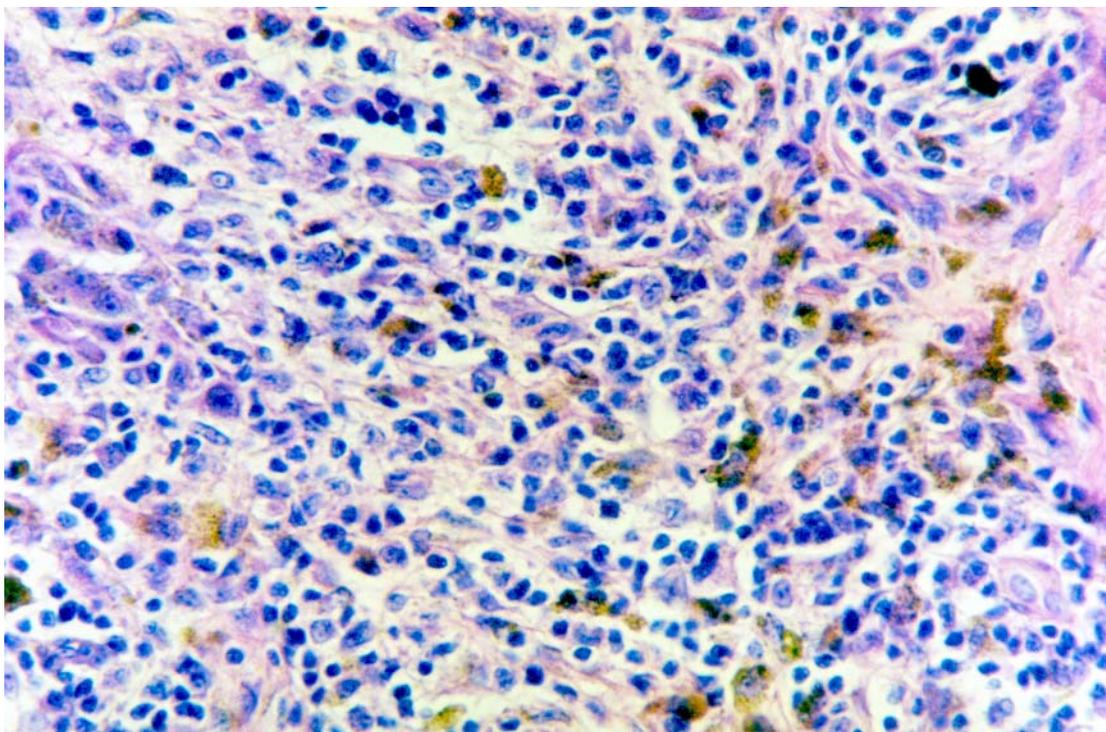
160x

Figura 8 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark III



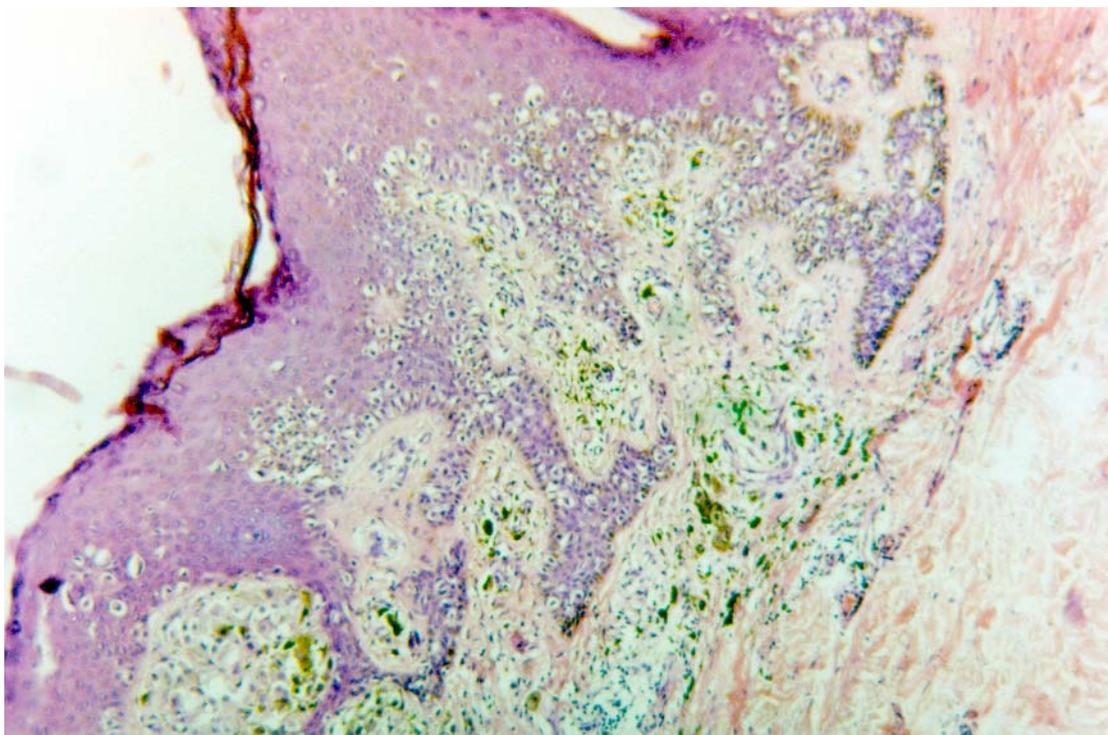
50x

Figura 9 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, padrão celular epitelióide



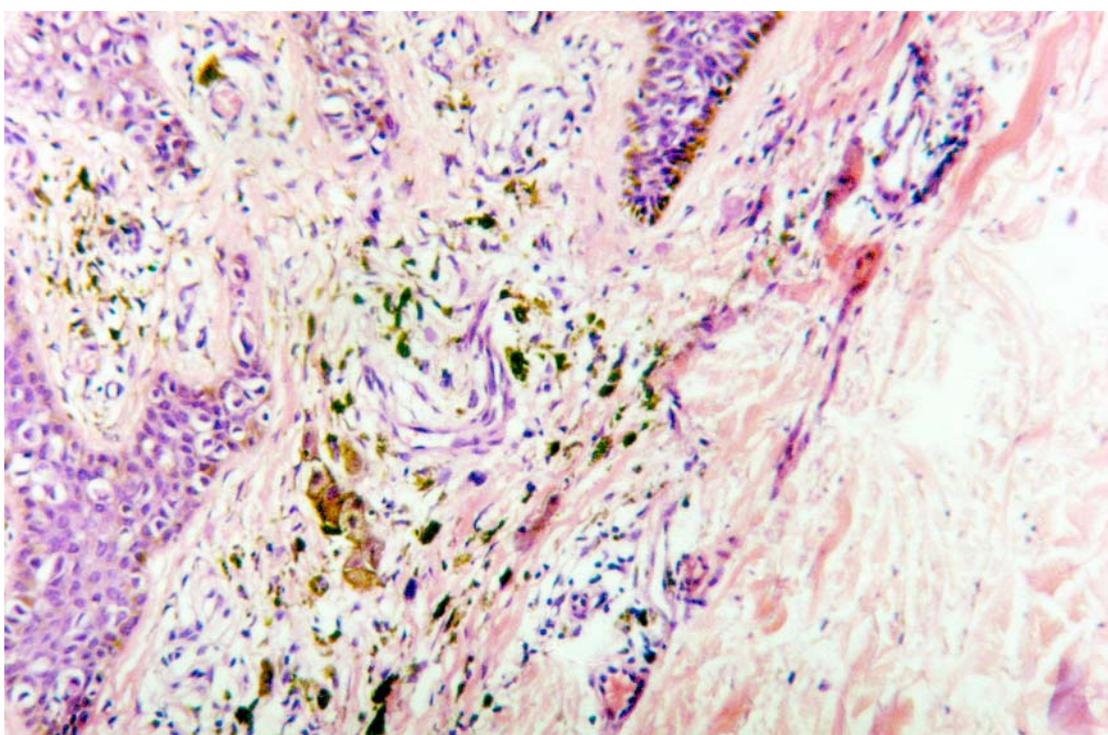
200x

Figura 10 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, padrão celular epitelióide



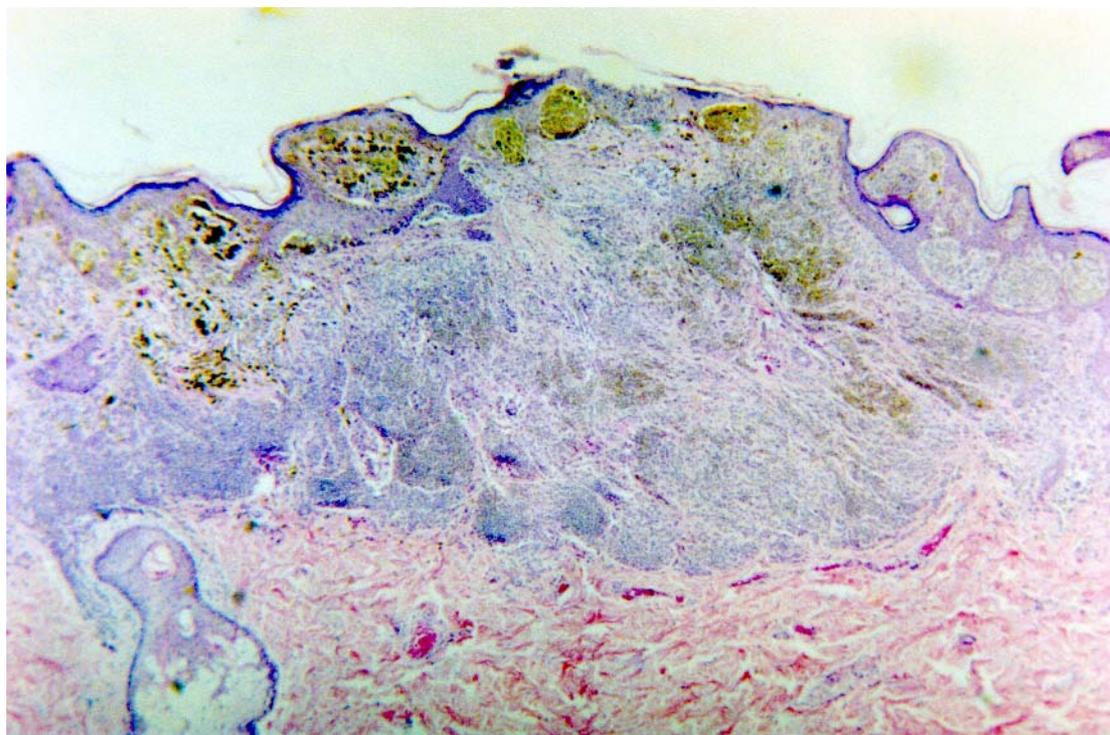
50x

Figura 11 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV



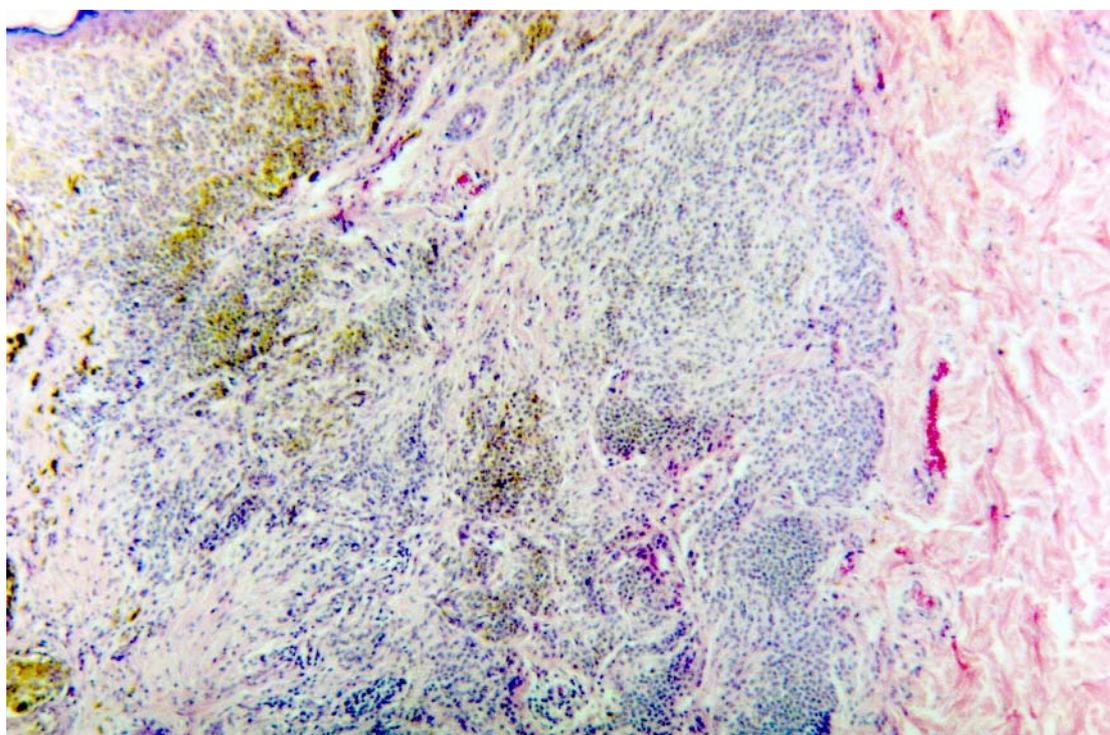
100x

Figura 12 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV



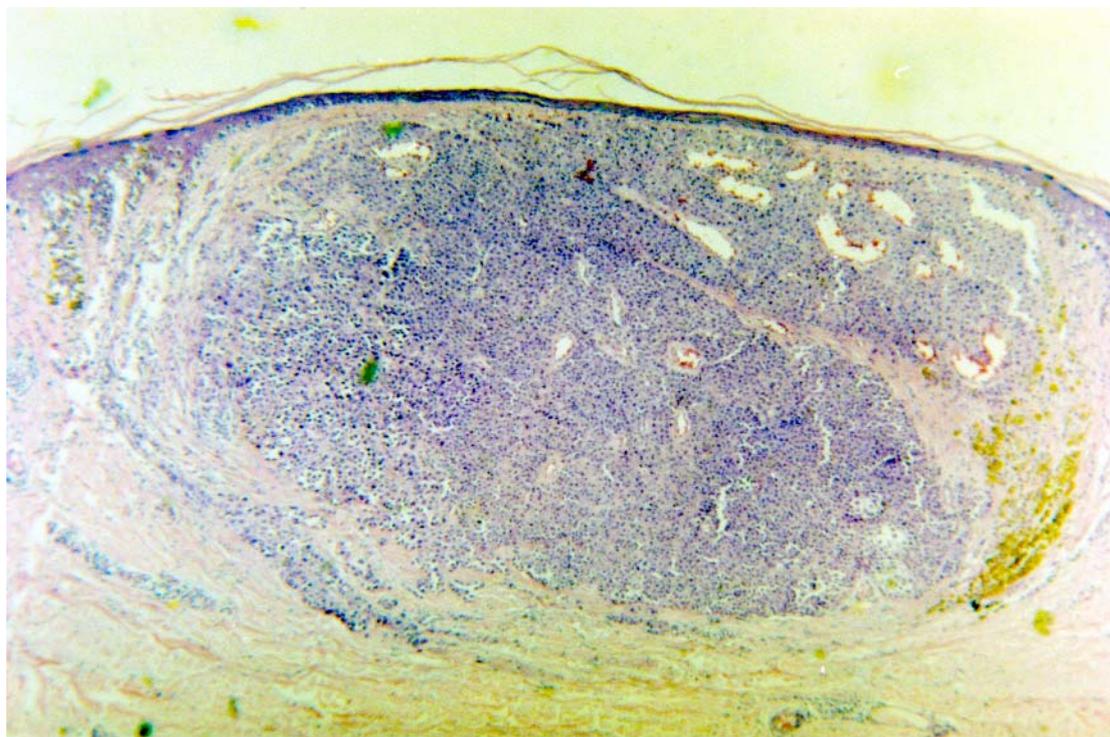
25x

Figura 13 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, pequenas células



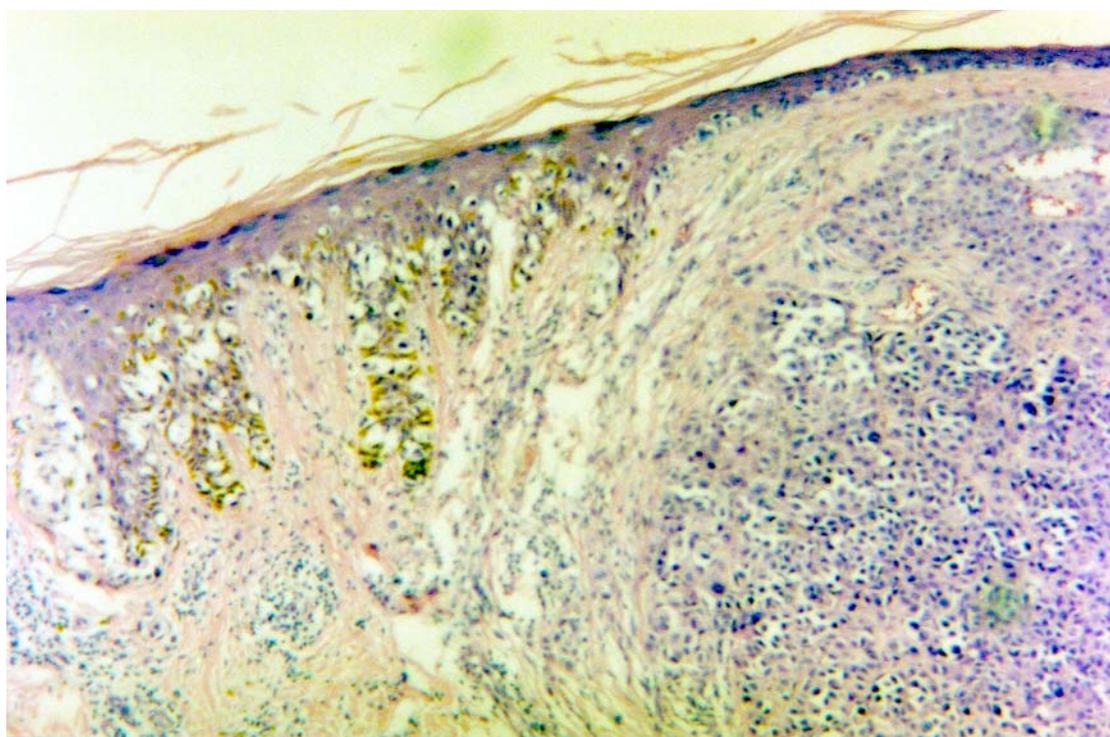
50x

Figura 14 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, pequenas células



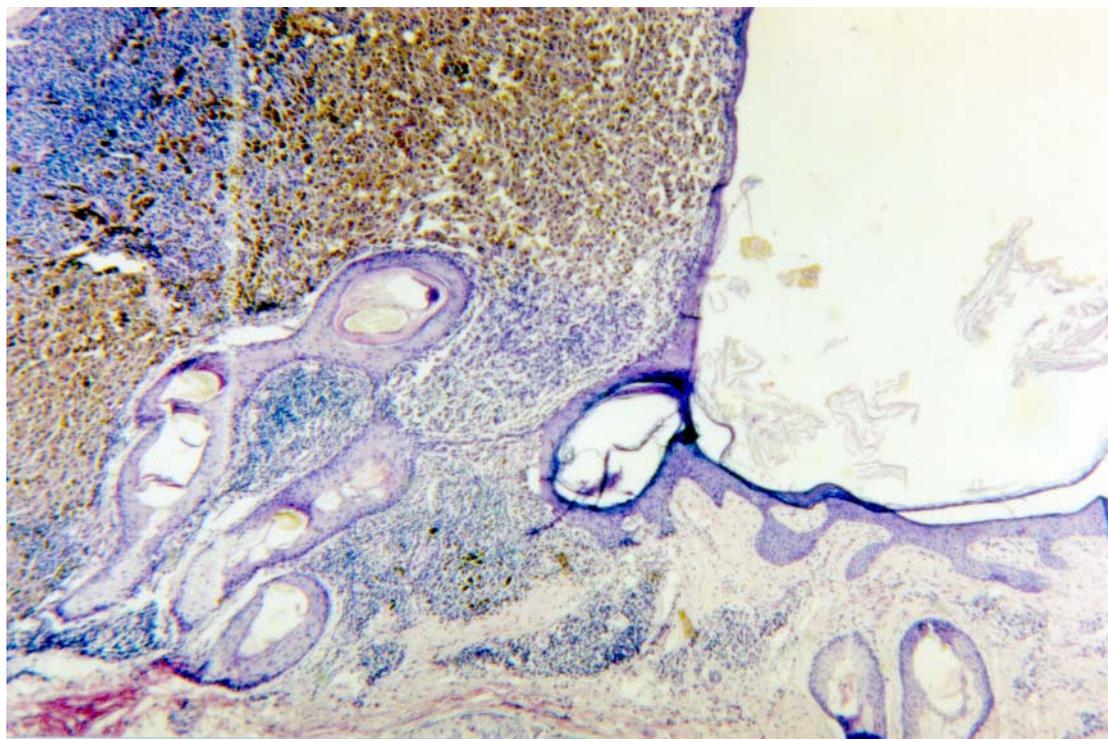
25x

Figura 15 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, simulando nodular



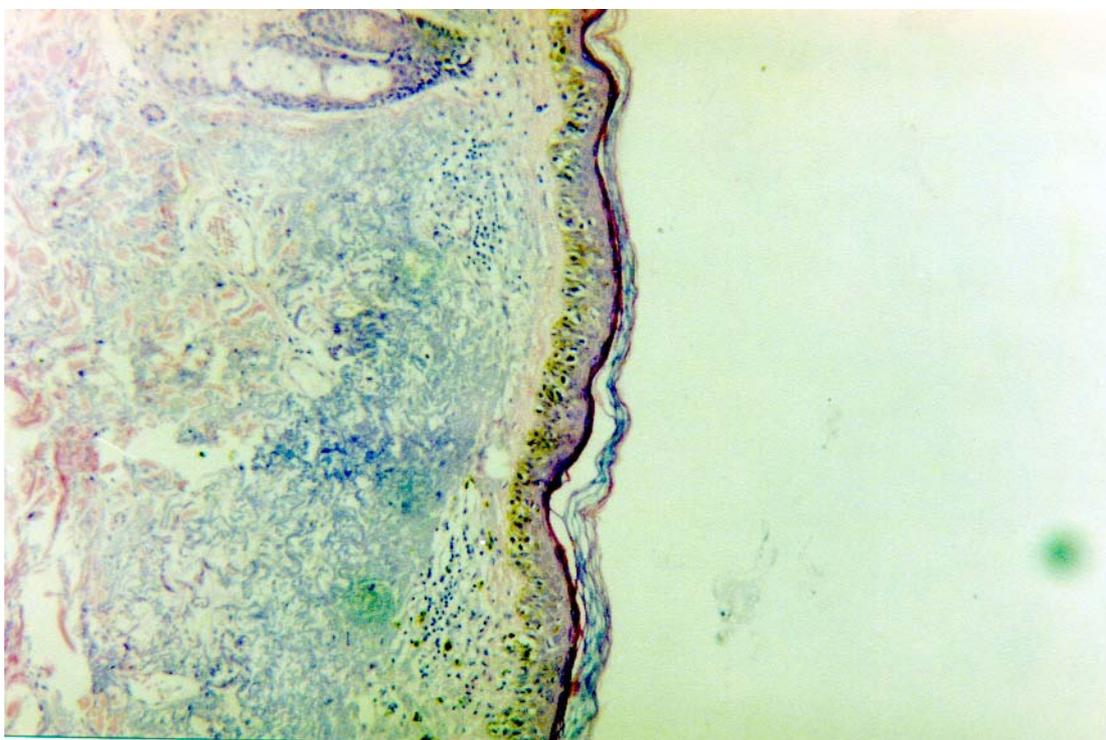
50x

Figura 16 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark IV, detalhe da borda



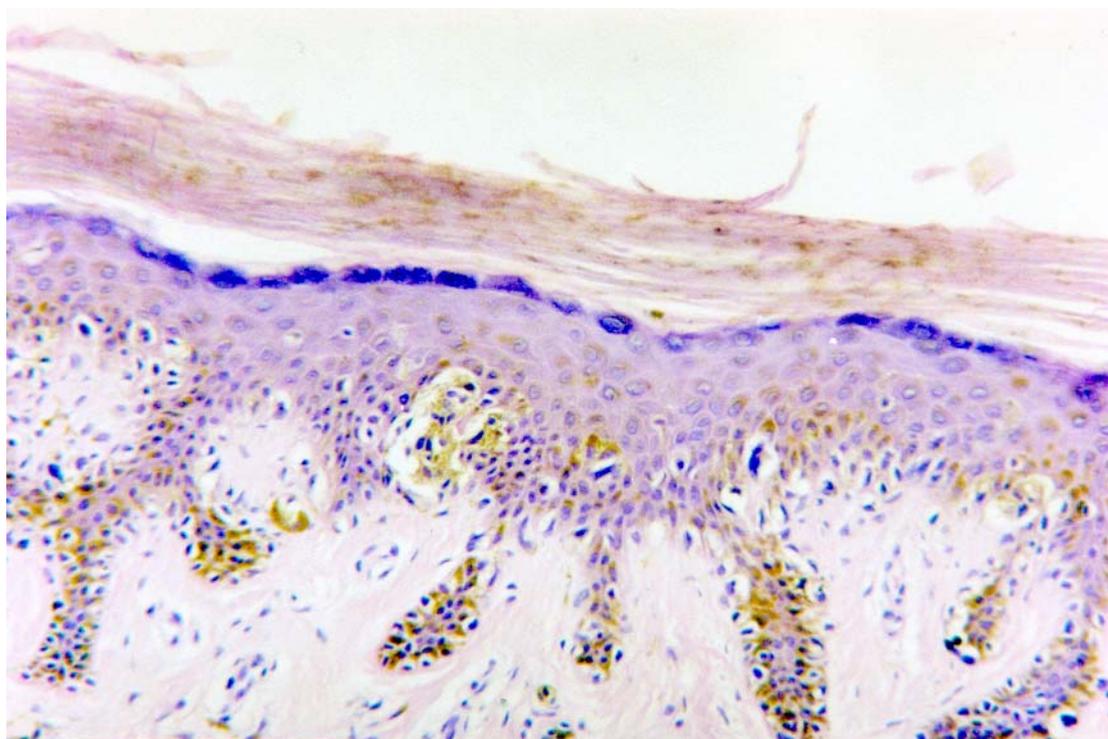
25x

Figura 17 - Melanoma nodular, detalhe da borda



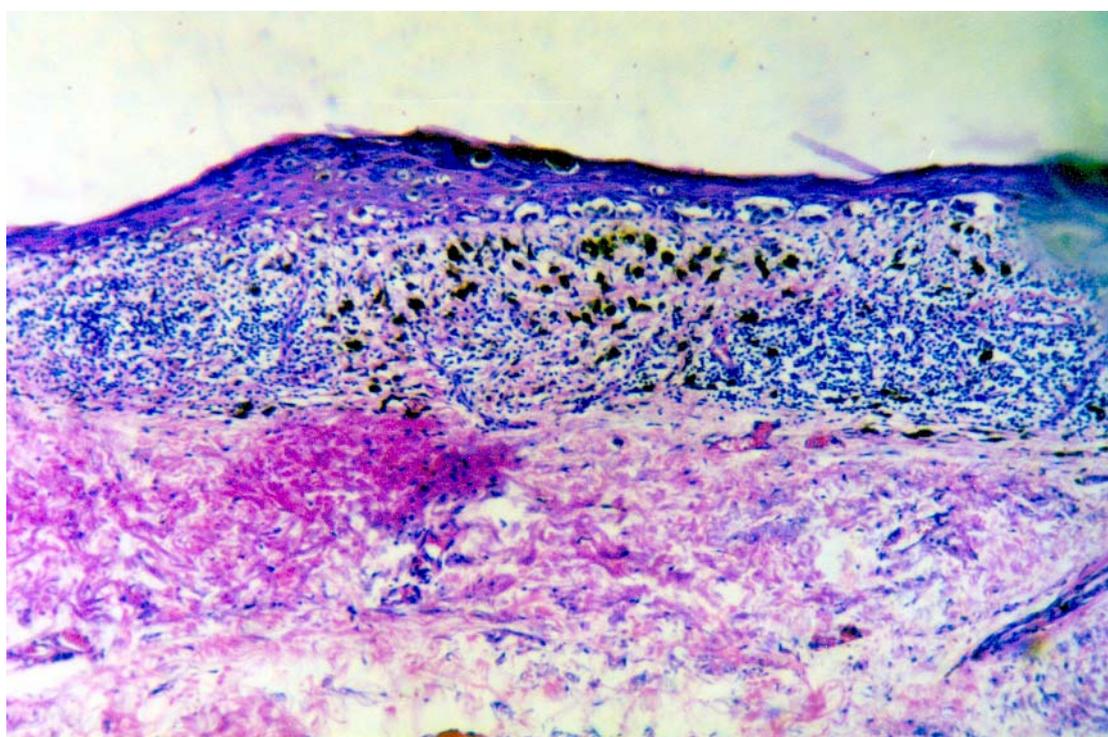
50x

Figura 18 - Lentigo maligno



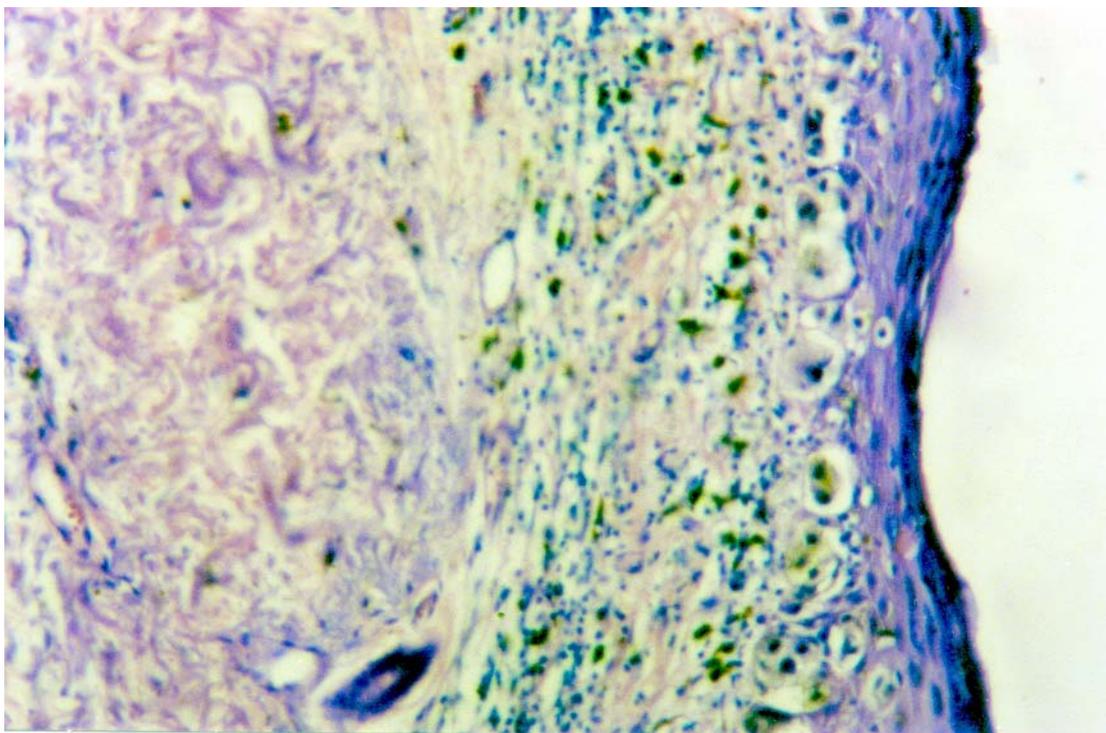
25x

Figura 19 - Lentigo maligno



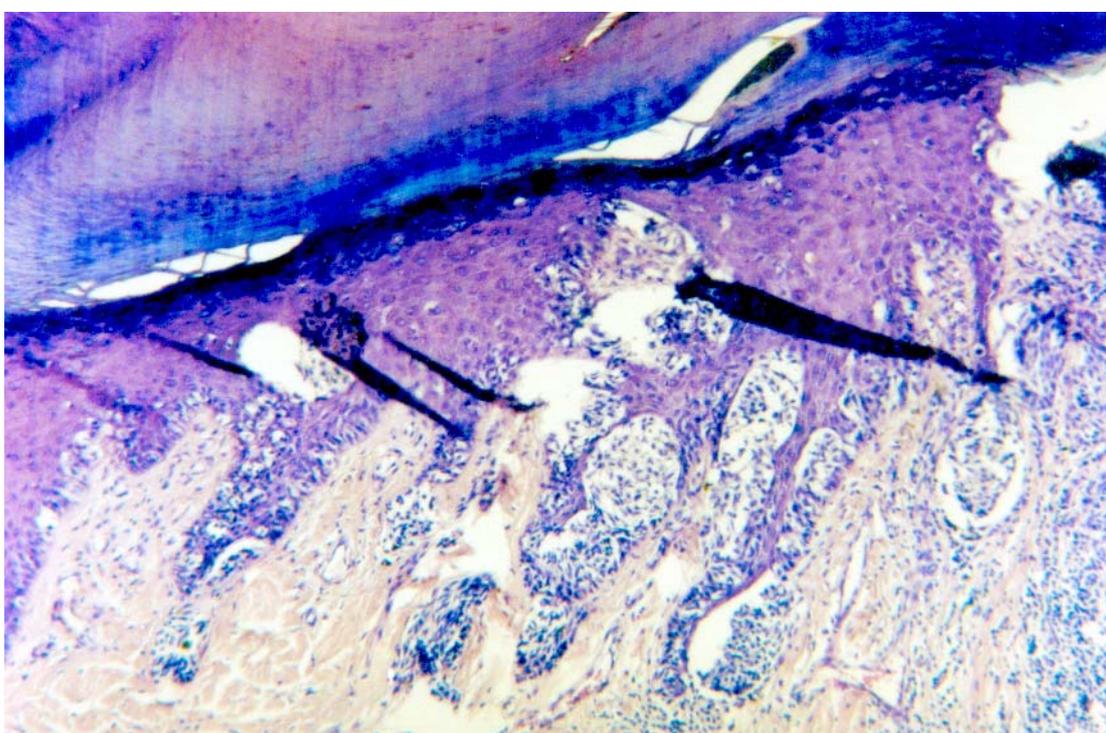
50x

Figura 20 - Melanoma lentigo maligno, Clark III



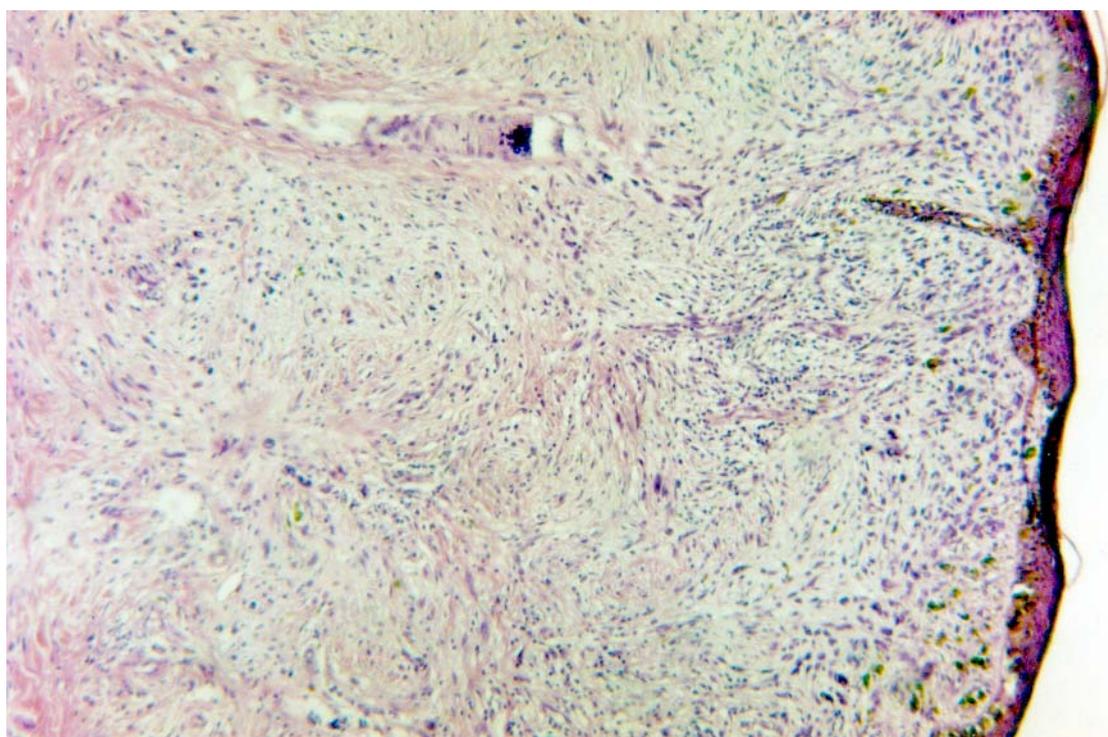
100x

Figura 21 - Melanoma lentigo maligno, invasão



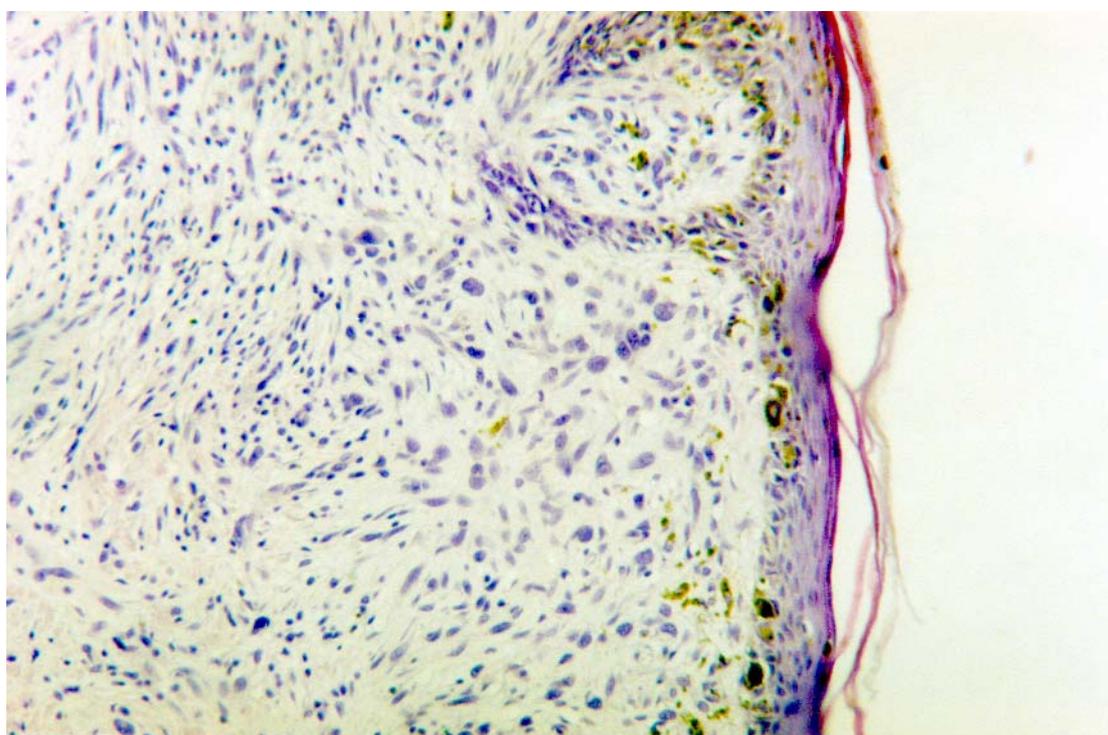
50x

Figura 22 - Melanoma lentiginoso acral, Clark II



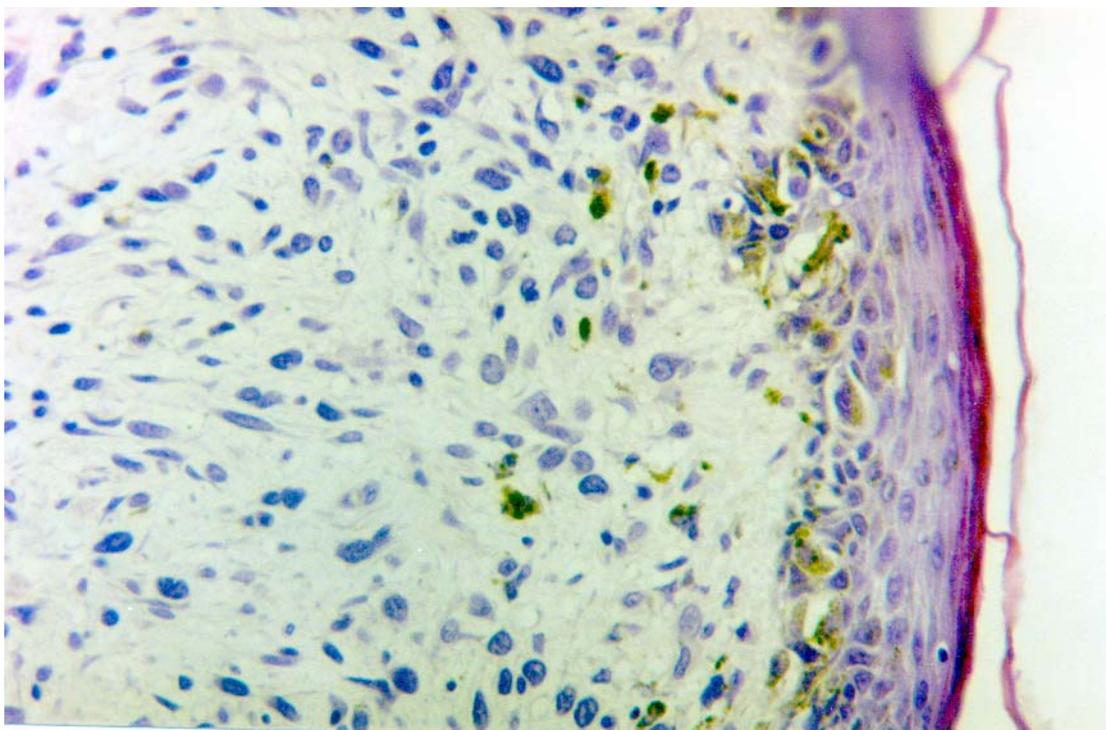
50x

Figura 23 - Melanoma desmoplásico



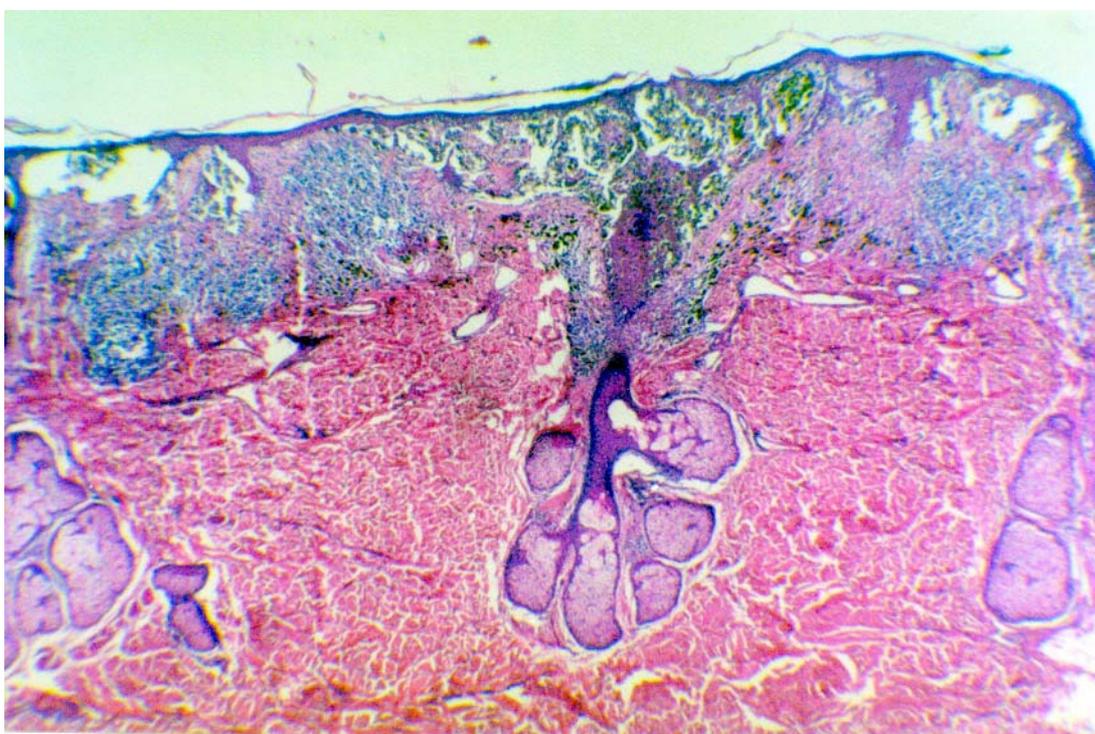
100x

Figura 24 - Melanoma desmoplásico



200x

Figura 25 - Melanoma desmoplásico



25x

Figura 26 - Melanoma de espalhamento superficial, mostrando dificuldade na classificação dos níveis III e IV de Clark

25x

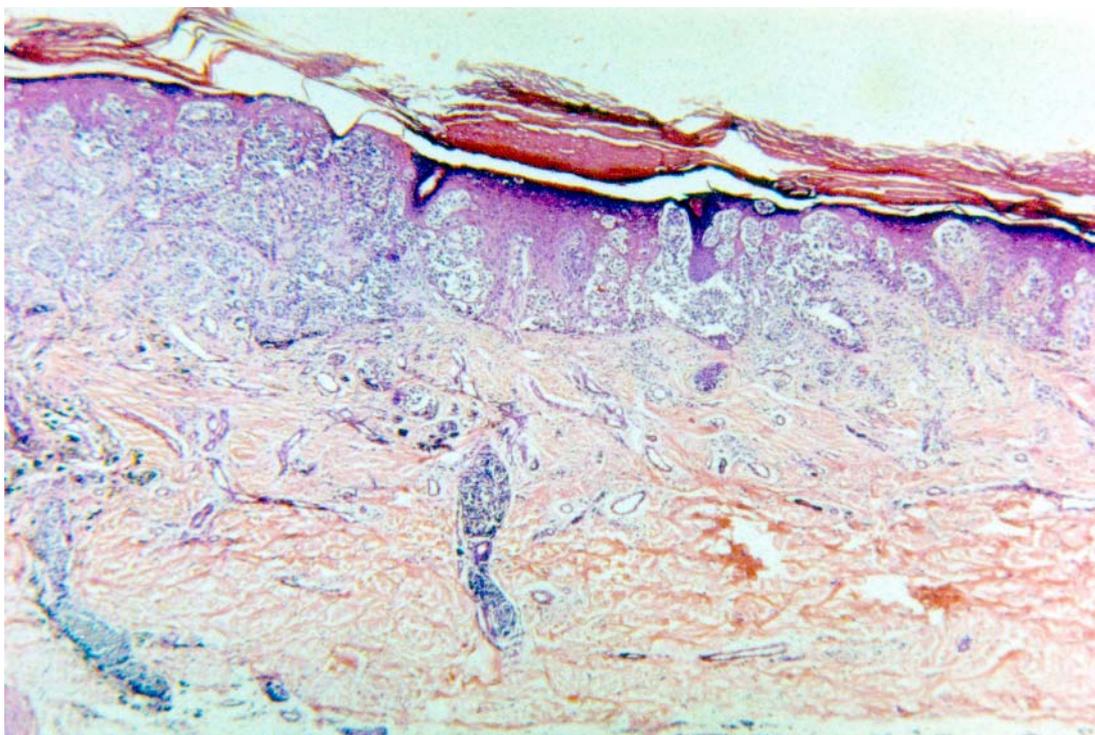


Figura 27 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark V, ecrinotropismo

100x

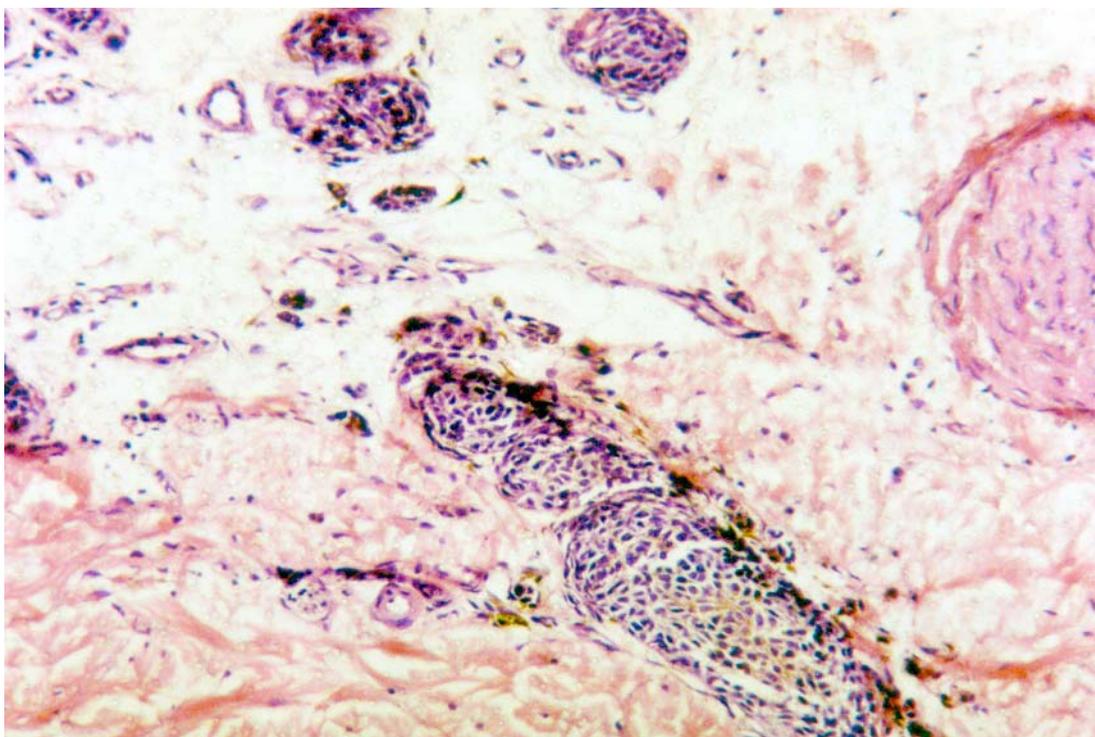
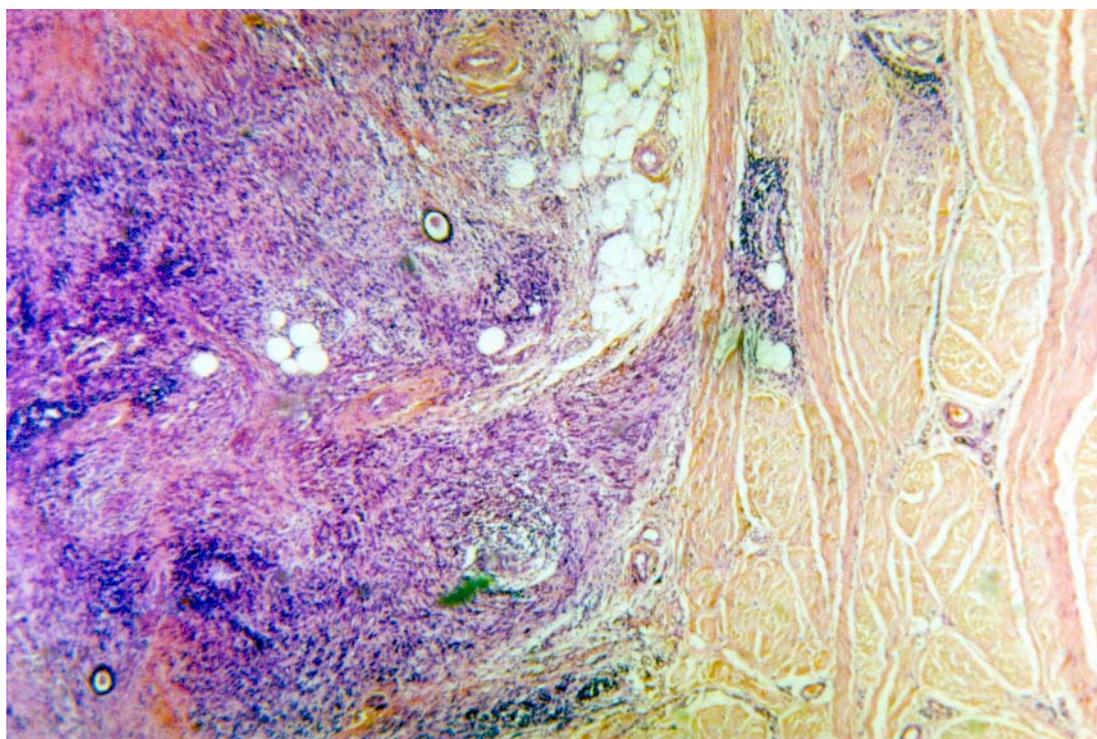


Figura 28 - Melanoma de espalhamento superficial, Clark V, ecrinotropismo de células para a hipoderme



25x

Figura 29 - Melanoma em nível V de Clark: penetração na hipoderme

1.6 Análise de imagem por computador

Recentes e grandes avanços na área da informática têm trazido uma série de aplicações para a anatomopatologia e para a citologia. Possibilitam a formação de um banco de dados para cruzamentos de informações múltiplas. O armazenamento de imagens microscópicas pode ser feito através da gravação em CD-ROM, com um risco mínimo de deterioração. A teletransmissão de imagens, permite um sistema de diagnósticos interativos, com outras partes do mundo (Silva, 1995).

A análise de imagens histológicas por computador é realizada através de um sistema de captura de imagens. Uma videocâmara faz a leitura da imagem no microscópio ótico, ao qual está acoplada. Converte a imagem em sinais eletrônicos e os envia para a placa digitalizadora instalada no computador. Essa placa divide a imagem representada por sinais eletrônicos, numa matriz fina de duas dimensões, composta por elementos chamados de células de resolução. Em cada célula, a placa definirá um elemento de imagem chamado pixel (picture element), ao qual é atribuído um valor, para definir a sua posição na imagem, e um valor para definir a sua intensidade na imagem. A partir daí, o computador analisa a trama de pixels. A imagem é projetada para uma tela de computador, ou é impressa em papel, ou é ainda gravada em CD-ROM (Silva, 1995).

As aplicações de um sistema de análise digital da imagem, buscam tornar o diagnóstico mais objetivo e mensurável, e permitir uma melhor reprodutibilidade (Bartels, 1994).

A planimetria é o termo utilizado para definir técnicas quantitativas de medição num plano bidimensional, o que tem grande aplicação na análise computadorizada de imagens (Gil & Barba, 1994).

Calder e colaboradores (1990), compararam as mensurações de espessura dos melanomas, por lente milimetrada, escala de Vernier e análise de imagem por computador. Pelo fato de terem encontrado menor variação pelo uso da escala de Vernier, concluíram que as diferenças encontradas devem-se a fatores subjetivos da avaliação entre observadores e não tanto pelos instrumentos empregados.

Poucos estudos foram realizados até o presente, demonstrando a aplicabilidade da análise de imagem assistida por computador de cortes histológicos de melanomas. Esse sistema computadorizado permitiu que Binder e colaboradores (1992), através de estereologia, estimassem o volume nuclear médio por peso de volume, que demonstrou ser marcador prognóstico importante para os melanomas com espessura menor que 0,76 mm. Outra possível aplicabilidade é a estimativa do volume do tumor, uma vez que Friedman e colaboradores (1991) mostraram que este parâmetro é fator prognóstico independente e muito superior à espessura tumoral. Pastorfide e colaboradores (1991) utilizaram a morfometria através de sistema computadorizado para definir a razão entre a área de infiltrado linfocitário da base tumoral pela área do tumor nos melanomas estágio I. Essa razão mostrou ser fator prognóstico importante.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Verificar se os melanomas cutâneos analisados pelos laboratórios de anatomia patológica de Porto Alegre, num determinado período, tiveram o diagnóstico em fases iniciais utilizando método fidedigno reprodutível e armazenável.

2.2 Objetivos secundários

Conhecer fatores determinantes da precocidade diagnóstica.

Verificar a distribuição dos diferentes tipos histológicos de melanoma.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, cujo fator em estudo é o melanoma e o desfecho clínico, o diagnóstico precoce.

3.2 Amostragem

Foram incluídos no presente estudo os casos de melanomas cutâneos primários, ou seja, não metastáticos, processados em todos os laboratórios de anatomia patológica de Porto Alegre, no período compreendido entre 1 de janeiro de 1994 a 30 de junho de 1995.

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os casos obtidos através de biópsias incisionais ou de melanomas que foram previamente biopsiados, quando não houve êxito na busca do material complementar. Foram também excluídos os melanomas de pálpebra,

porque o tumor está mais apto a originar-se na membrana mucosa justa-cutânea, ou na conjuntiva, o que não pode ser diferenciado histologicamente (Lever & Schaumburg-Lever, 1983; Guillén et al., 1985). Num segundo momento, foram excluídos os casos que, na avaliação histológica, mostraram tratar-se de patologia diferente de melanoma e casos sugestivos, mas não confirmados, de melanoma. Também os que não puderam ter o seu diagnóstico confirmado seja pela má qualidade do material, seja pela ausência das lâminas e/ou do bloco de parafina correspondente.

A unidade de estudo é o melanoma e não o indivíduo.

3.4 Aspectos bioéticos

O projeto de pesquisa foi aprovado quanto aos aspectos bioéticos e metodológicos pela Comissão Científica do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Após exposição dos objetivos do estudo e compromisso quanto ao sigilo, todos os laboratórios concordaram em participar. Foi solicitada permissão para a revisão de prontuários nas instituições hospitalares.

3.5 Coleta dos casos

A coleta foi realizada nos dezesseis laboratórios listados a seguir em ordem alfabética:

- a) Centro de Patologia
- b) Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
- c) Diagnóstica Médica
- d) Histolab
- e) Instituto de Patologia
- f) KCM
- g) Laboratório de Anatomia Patológica
- h) Laboratório de Anatomia Patológica e Citologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica
- i) Laboratório de Patologia Dr. Zanol
- j) Laboratório de Patologia Moinhos
- k) Laboratório Geyer
- l) Laboratório Santa Helena
- m) Patologistas Reunidos
- n) Serviço de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição
- o) Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- p) Setor de Anatomia Patológica do Serviço de Dermatologia - UFRGS- Irmandade Santa Casa de Misericórdia.

Para o levantamento dos casos, procuraram-se todas as patologias com o nome de melanoma, mancha melanótica de Hutchinson, melanose pré-blastomatosa de Dubreuilh, lentigo maligno e sarcoma de células claras.

Os casos de melanoma foram obtidos através de listagens computadorizadas em sete laboratórios. Em seis, a busca dos casos foi feita através de levantamento manual de todos os laudos anatomopatológicos, tendo sido revisados, a fim de se evitarem perdas. Foi necessário refazer uma terceira conferência nos arquivos de apenas um desses serviços, por ter havido discordância entre os dois levantamentos prévios. Em três laboratórios, as buscas foram realizadas por eles próprios, desconhecendo-se a forma.

Foram solicitadas aos laboratórios as lâminas originais ou cópias incluindo as que tivessem os cortes mais profundos do tumor. Em apenas um caso, não havia material para comprovação diagnóstica. Sempre que necessário, foram feitos novos cortes, remontagem ou recoloração do material.

Foram coletados dados do paciente e do tumor nos laudos, requisições e prontuários, quando existentes. Em alguns casos, para a confirmação da procedência, consultou-se a lista telefônica.

As informações quanto ao paciente compreendiam primeiramente o nome, para fins de cruzamento. Não sendo autorizado, anotavam-se apenas as iniciais. Foram registrados idade, sexo, procedência e forma de pagamento do exame, se particular, por convênio, pela previdência social (SUS-Sistema Único de Saúde) ou por cortesia. Casos isentos de pagamento, como de médicos ou cortesia foram incluídos na categoria particular. A procedência de Porto Alegre foi considerada quando o paciente residia na capital.

Quanto ao tumor, foram levantados dados sobre a história, a localização anatômica, a descrição do exame macroscópico, caracterizando o tipo de remoção e o diagnóstico histológico do melanoma, com o nível de invasão de Clark, mais a espessura do tumor.

3.6 Critérios de classificação

Os melanomas foram classificados quanto à invasividade, quanto ao tipo histológico, quanto à espessura e quanto à fase diagnóstica.

Quanto à invasividade, empregou-se a classificação dos níveis de Clark , com os seguintes parâmetros (Clark Jr. e cols., 1976; Mihm Jr. & Googe, 1990):

Clark I - tumor se restringe à epiderme: as células de melanoma estão presentes na epiderme ou ao longo da junção dermo-epidérmica, sem evidência de tumor na derme papilar.

Clark II - o tumor penetra a derme papilar, sem preenchê-la: as células de melanoma apresentam-se isoladamente ou em pequenos ninhos dentro da derme papilar.

Clark III - as células do melanoma atingem a interface papilo-reticular da derme: as células de melanoma preenchem e expandem a derme papilar. Um poucas células invadem a derme reticular, mas o tumor está primordialmente na derme papilar.

Clark IV - as células se estendem à derme reticular : as células de melanoma estão extensiva e proeminentemente presentes na derme reticular.

Clark V - o tumor invade o tecido subcutâneo ou na gordura ao redor dos apêndices.

Nos casos de tumores polipóides e nos diferentes subtipos enquadradas no grupo outros, não foram aplicados os níveis de Clark, uma vez que não refletiam adequadamente o prognóstico nessas situações.

Não foi considerado nível maior de profundidade quando as células tumorais acompanharam a bainha dos anexos.

Quanto ao tipo histológico, classificaram-se os melanomas conforme apresentado no subcapítulo 1.4: melanoma de espalhamento superficial (MES), lentigo maligno (LM), melanoma tipo lentigo maligno (MLM), melanoma lentiginoso acral (MLA) e melanoma nodular (MNO). No grupo chamado 'outros', foram consideradas as formas menos comuns de melanoma e as que não se enquadravam precisamente na classificação de um dos tipos acima. Nesse grupo, incluiu-se o melanoma desmoplásico, o melanoma de desvio mínimo, o neurotrópico, epidermotrófico, o melanoma originado em nevo azul e o originado em nevo congênito.

Quanto à espessura, utilizaram-se os parâmetros descritos por Breslow, em 1970, porém adaptados ao sistema de análise de imagem computadorizada. A técnica original de Breslow consiste em medir a espessura do tumor através de objetiva microscópica milimetrada. Inicia-se a medição do topo da camada granulosa até a mais profunda extensão do tumor. Em lesões ulceradas, a medição é realizada a partir da base da úlcera que está sobre o ponto de invasão mais profundo correspondente (Breslow, 1970).

Os casos foram agrupados nas seguintes categorias, levando-se em conta os pontos de quebra de espessura do AJCC.

- a) tumores intraepiteliais
- b) menor ou igual a 0,75 mm
- c) de 0.76 mm a 1,50 mm
- d) de 1,51 mm a 4,00 mm
- e) acima de 4,00 mm.

Como melanomas de diagnóstico precoce, foram considerados todos os melanomas intraepiteliais e os com espessura de até 0,75 mm; os demais foram considerados não precoces.

Foram definidos como melanomas finos todos os melanomas invasores, com espessura de até 1,5 mm.

3.7 Procedimentos

3.7.1 Primeira etapa

Foi realizada a análise dos casos recebidos com o diagnóstico de melanoma, através da microscopia óptica convencional, para reconfirmação diagnóstica, classificação quanto ao tipo histológico e quanto ao nível de Clark. Essa primeira etapa, com o objetivo de selecionar as lâminas aptas para o estudo por computador, foi realizada de forma cega e contou com a participação de três profissionais da área médica, com experiência em dermatopatologia de 5, de 31 e de mais de 33 anos. Em cada sessão de análise, eram avaliados cerca de 20

casos. Os casos discordantes foram reapresentados cegamente, para uma segunda e eventualmente até uma terceira análise, muitas vezes acompanhados de mais cortes da lesão. Foram discutidos e, a partir de então, considerou-se o diagnóstico definitivo quando ocorriam pelo menos duas opiniões iguais.

3.7.2 Segunda etapa

A segunda etapa consistiu na planimetria por análise de imagem computadorizada, nos cortes previamente selecionados. A avaliação da espessura tumoral foi realizada pelo dermatopatologista de 5 anos de experiência, e pela autora do presente estudo, que teve um ano de treinamento em melanoma, com assessoramento dado pelo participante de 31 anos de experiência. Nenhum desses integrantes tinha conhecimento prévio da espessura, porém já estavam familiarizados com os casos. Os valores de espessura utilizados para fins de cálculo foram os atribuídos pelo integrante com mais experiência. Foram rediscutidos os casos em que houve discordância e aqueles em que a espessura foi inferior ao atribuído nos laudos dos laboratórios.

Toda a análise foi realizada através do sistema de captura de imagens do serviço de citologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utilizando-se os instrumentos e programas descritos a seguir (ver figuras 30 a 34).

Uma lamínula de vidro lapidada com escala milimétrica com separadores a cada 0,1 mm da marca ITC (Salt Lake City, EUA) foi utilizada para:

- a) calibração do equipamento e;
- b) geração de escala de equivalência entre pixels e milímetros.

Essa escala foi aplicada sobre lâmina e lamínula montadas em bálsamo para correção da distância focal, que assim se tornou, para fins práticos, equivalente à distância focal de estudo das lâminas com cortes histológicos. O microscópio utilizado, da marca Zeiss modelo KF (Oberkohen, Alemanha) contou com objetivas planacromáticas de 1,6 aumentos Leica (Wetzlar, Alemanha), 3,2 e 10 aumentos Zeiss (Oberkohen, Alemanha) e fototubo com ganho de magnificação igual a 1,0 e lente projetiva Planar de 10 aumentos. A imagem ótica convencional da régua foi digitalizada com magnificação de 16 aumentos, sucessivamente em posições de 45° progressivos até percorrer 360°. Após, foi realizada, no programa de análise de imagem Image Pro Plus for Windows 1.3 da Media Cybernetics (Silver Spring, EUA), a leitura dos valores em pixels referentes a 0,1 mm, verificando-se resultados iguais. Com isso foi comprovado o adequado alinhamento entre componentes mecânicos, lentes do microscópio e videocâmara 3 CCD Sony modelo DXC 970 MD acoplada à placa digitalizadora Image Pro Capture Kit PCI (Silver Spring, EUA), através de conexão padrão RGB.

Após a aferição do equipamento, através da gravação de imagens da escala em 16, 32 e 100 aumentos, foram geradas as seguintes escalas de equivalência entre milímetros e pixels:

aumento	16X	32X	100X
pixels = 1mm	210	421	1315

A ausência de perfeita proporcionalidade entre as diferentes magnificações deve-se basicamente ao comportamento da luz na região de limite de resolução na microscopia convencional, onde efeitos como Doppler e variações de tensão

na escala de microvolts / s podem alterar até 2 pixels entre escalas sem, contudo, causar variações significativas para a mensuração realizada (0,0095 mm em 16 aumentos).

As imagens foram gravadas em formato JPG, com fator de compressão 10, resolução espacial de 640 X 480 pixels e resolução espectral de 24 bits em disco rígido, com cópias de segurança em CD-ROM gravável marca Pinnacle, modelo RCD 1000 (Seattle, EUA).

A seleção da objetiva utilizada foi escolhida de acordo com a profundidade do tumor medido. Em neoplasias de pequena profundidade, o uso de objetiva de 10 aumentos permitia a digitalização de toda a extensão tumoral a ser mensurada. Nos casos de grande extensão, até oito imagens foram digitalizadas com pontos de referência para realização de somatório total da espessura da lesão.

Foram selecionados seis casos para validação do método computadorizado com campos marcados e comparadas as espessuras em diferentes aumentos, por análise de imagem computadorizada e por microscopia ótica convencional, utilizando-se lente milimetrada. Não foi encontrada diferença na medida entre as duas técnicas.

3.7.3 Terceira etapa

Os dados foram submetidos à análise estatística nas seguintes condições:

- a) Para apresentar frequências e médias, com os desvios padrões, a amostra foi submetida à estatística descritiva.
- b) Para avaliar a concordância entre os três avaliadores para o nível de Clark e o tipo histológico, utilizou-se o coeficiente de concordância Kappa (Everitt, 1989; Rothman, 1986).
- c) Para a predição da precocidade diagnóstica do melanoma, na análise bivariada, foram calculadas medidas de efeito de diversos fatores. Estimou-se o risco relativo através da razão de chances (RC). Foram calculados intervalos de confiança através do método das séries de Taylor. As significâncias estatísticas foram determinadas através de testes não paramétricos, baseados no qui-quadrado e no teste exato de Fischer, quando necessário. Complementou-se o processo de inferência estatística através de análise estratificada, calculando-se estimativas ajustadas da RC, através do método de Mantel-Haenszel (Rothman, 1986).
- d) Para o controle dos efeitos de potenciais variáveis de confusão, optou-se pela modelagem matemática, através da técnica de regressão logística, onde todos os termos considerados importantes foram incluídos no modelo, na medida da estabilidade apresentada pelas estimativas. Na análise multivariada, decidiu-se optar por um nível de significância flexível até um $\alpha = 0,15$ (Rothman, 1986).

e) Para o processamento e análise dos dados, foram utilizados os programas epi-info versão 5 e SPSS versão 6.

FIGURAS 30 a 34

Demonstração da medição da espessura tumoral pelo sistema de análise de imagem computadorizada.

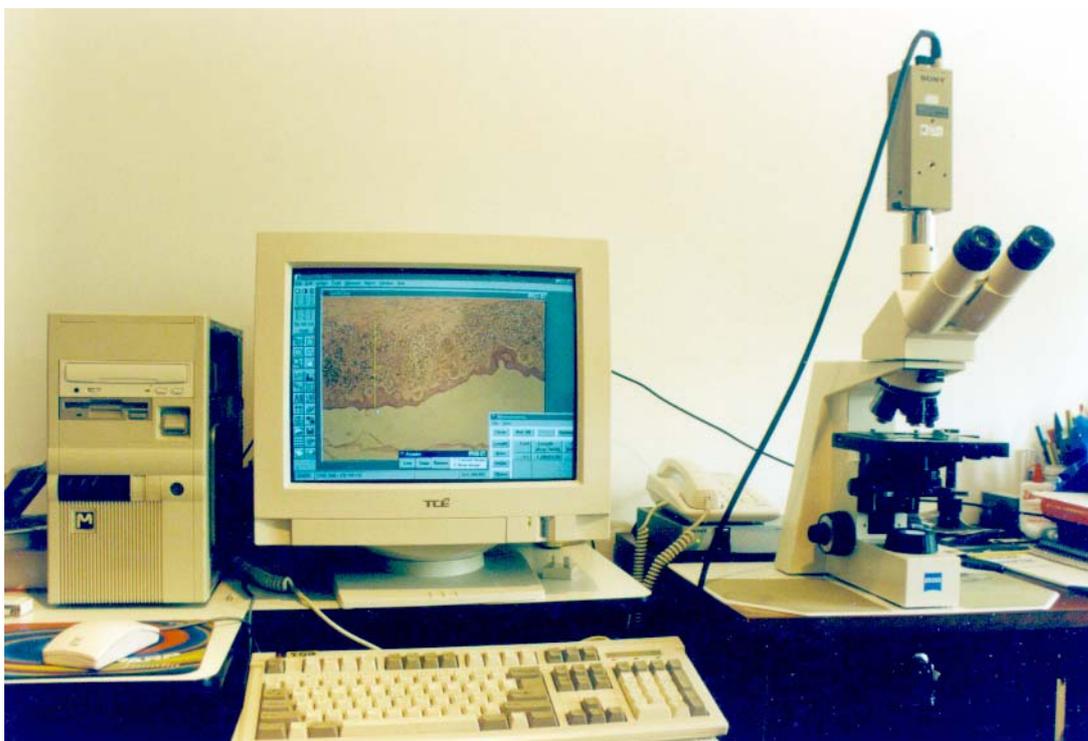


Figura 30 - Sistema de análise de imagem computadorizada



Figura 31 - Demonstração da imagem do melanoma projetada na tela: mensuração da espessura



Figura 32 - Ilustração da régua marcando limites superior e inferior e do valor correspondente em milímetros na tela

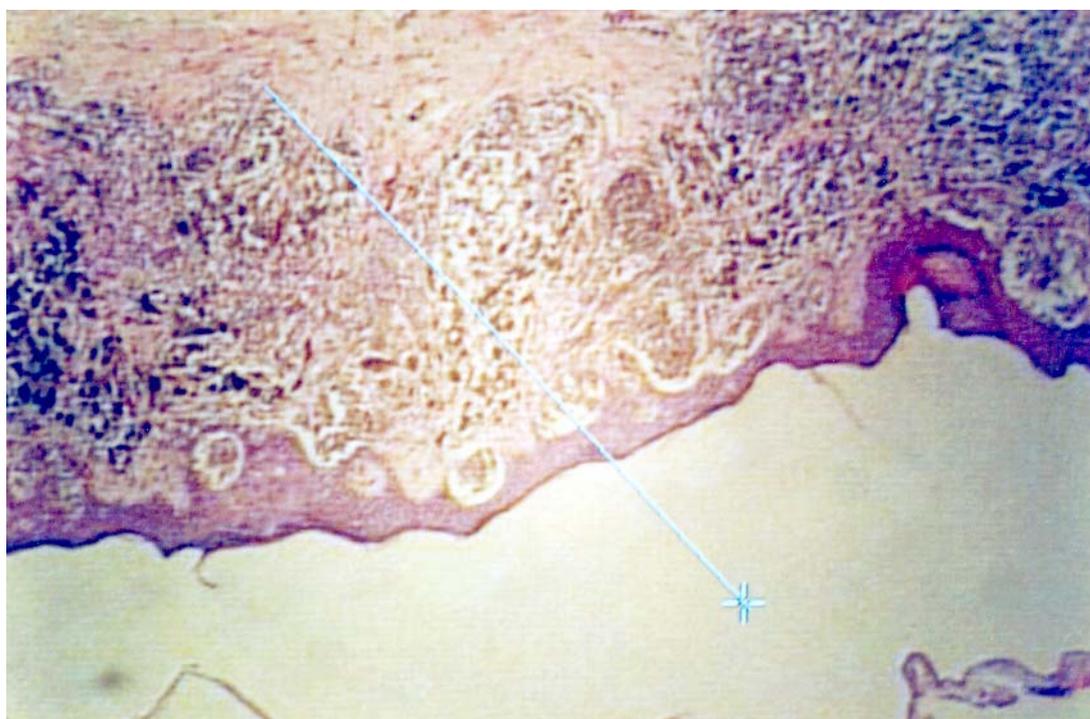


Figura 33 - Demonstração da mobilidade da régua através do cursor

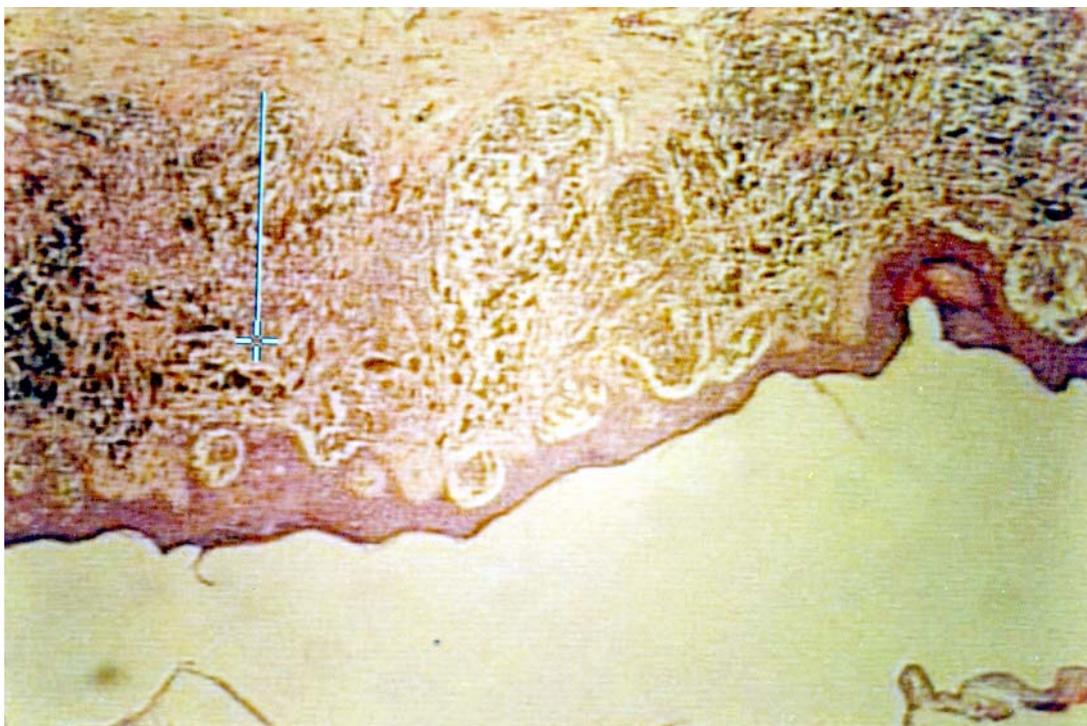


Figura 34 - Demonstração da mobilidade da régua através do cursor

4 RESULTADOS

4.1 Descrição geral

Foram estudados 314 casos que haviam sido diagnosticados como melanomas cutâneos primários, por todos os laboratórios de anatomia patológica de Porto Alegre no período compreendido entre 1 de janeiro de 1994 a 30 de junho de 1995, incluindo-se os LM. Trinta e cinco casos foram excluídos pelas seguintes razões: três casos não tiveram localizado o material para comprovação diagnóstica; treze outros apresentaram material considerado inadequado ou insuficiente para o estudo; sete eram melanomas palpebrais; onze casos, após a análise histológica, não correspondiam a melanoma, isto é, 3,5% do total analisado; um apresentou dúvida quanto ao diagnóstico de melanoma, sendo eliminado do estudo por não possuir mais material que permitisse confirmar o diagnóstico.

Entre os casos incluídos, foram encontrados quatro indivíduos com dois melanomas simultâneos e um quinto paciente com dois, porém consecutivos dentro do período estudado. Cada um foi considerado um caso diferente.

Vinte e sete casos apresentaram dois laudos para o mesmo melanoma, nem sempre dados pelo mesmo laboratório. Destes, 24 tinham uma biópsia

incisional prévia à excisional, e três tiveram um segundo laudo por consultoria em outro serviço.

Os 279 casos assim selecionados foram estudados sob o ponto de vista de idade, sexo, procedência, situação previdenciária, região anatômica, tipo histológico, nível de invasão de Clark e espessura tumoral.

Houve um maior número de casos de melanoma no sexo feminino, correspondendo a 59,9% dos casos estudados. Em nenhum caso, o sexo foi desconhecido.

A figura 35 apresenta freqüência da idade estratificada por sexo em faixas de cinco anos. Para fins de cálculos estatísticos foram agrupadas por faixas de 20 anos.

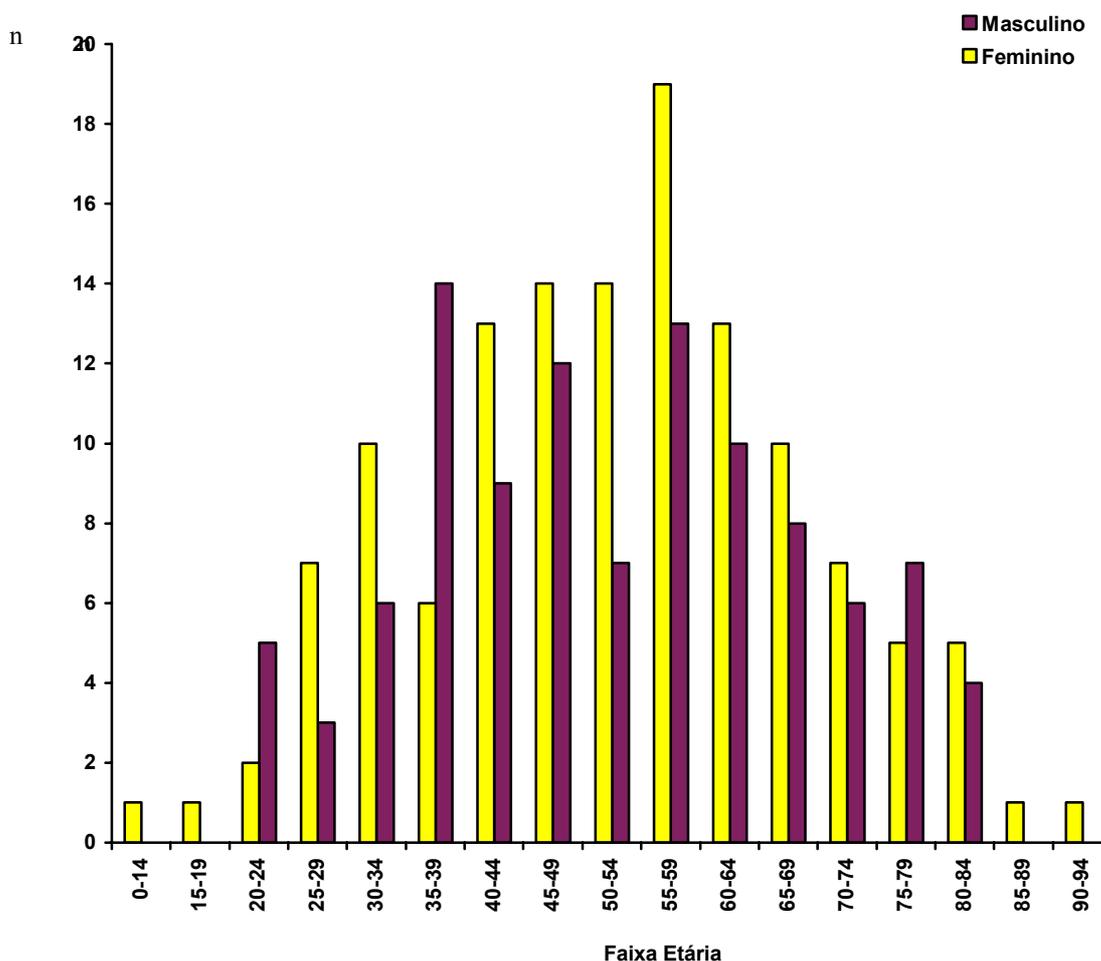


Figura 35 - Distribuição dos melanomas por faixa etária estratificada por sexo (N=233)

A idade (média \pm desvio padrão) foi de $52,1 \pm 16,1$ anos, mediana = 53 anos. No sexo feminino, foi de $52,4 \pm 1,4$ e mediana = 53 anos e no masculino $51,8 \pm 1,6$ e mediana = 51,5 anos. A idade mínima foi aos 8 meses e a máxima aos 92 anos e ocorreram, ambas, no sexo feminino. Desconhecia-se a idade em 46 casos.

Um total de 60,4%, de um total de 240 casos com procedência conhecida, eram de pacientes de Porto Alegre.

Pertenciam ao Sistema Único de Saúde (SUS) 46,2% dos casos, 29,6% a convênios e 24,2% casos foram de pacientes particulares. A situação previdenciária não foi identificada em 19 casos.

A frequência dos melanomas nas diferentes regiões anatômicas, estratificada por sexo, é demonstrada na figura 36.

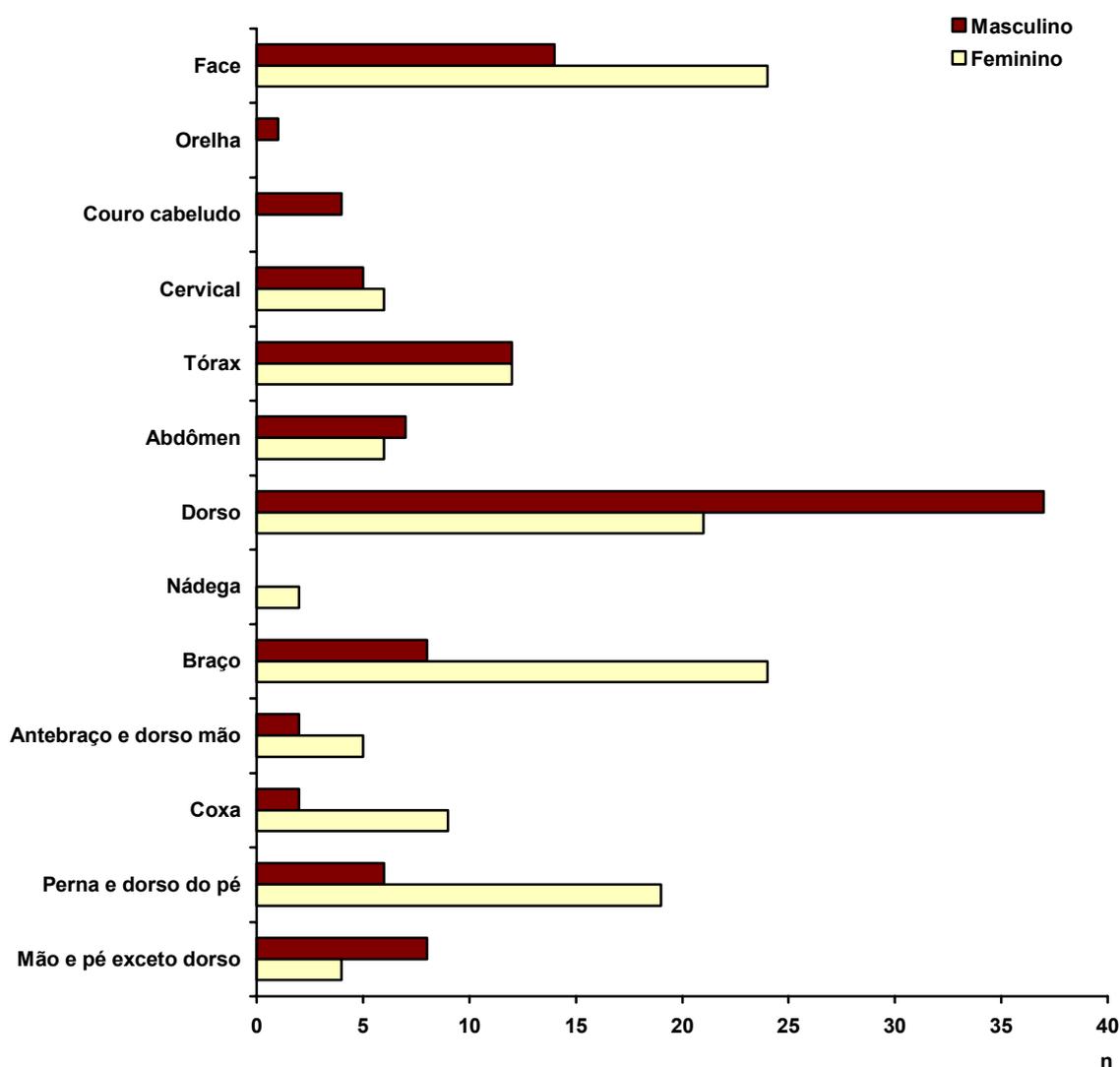


Figura 36 - Distribuição dos melanomas por regiões anatômicas específicas estratificados por sexo

O dorso foi o local mais acometido, em 24,4% do total, seguido pela face em 16% e pelo braço em 13,4% dos casos. Observa-se que, no homem, existe uma maior proporção de casos no dorso, 34,9%, e na face, 13,2%. Já a mulher apresentou, como sítios anatômicos de maior frequência, o braço e a face, 18,2% dos casos em cada, seguido pelo dorso e perna, respectivamente. A **tabela 1** apresenta os casos de melanoma, em cada sexo, agrupadas por quatro grandes regiões.

Tabela 1 - Distribuição dos melanomas por agrupamentos de regiões anatômicas

REGIÃO ANATÔMICA	SEXO FEMININO		SEXO MASCULINO		TOTAL	
	n	%	N	%	n	%
Cabeça e pescoço	30	21,4	24	22,0	54	21,7
Tronco	44	31,4	58	53,2	102	41,0
Membro superior	32	22,9	10	9,2	42	16,9
Membro inferior	34	24,3	17	15,6	51	20,5
TOTAL	140	56,2	109	43,8	249	100,0

O tronco é a região mais freqüente para o sexo masculino. No feminino a distribuição é uniforme. A localização anatômica específica da lesão não foi referida em 41 casos; na estratificação das quatro grandes regiões, isto não ocorreu em 30.

Avaliou-se a concordância entre os observadores na primeira análise por microscopia ótica, para o tipo histológico, através da obtenção do coeficiente de concordância Kappa. Os valores obtidos foram de 0,79 (IC 0,71 - 0,87) para a

concordância entre as classificações dadas pelo primeiro (5 anos de experiência) e o segundo observador (31 anos de experiência), de 0,81 (IC 0,73 - 0,89) entre as dadas pelo primeiro e o terceiro (33 anos de experiência) e de 0,85 (IC 0,78 - 0,92) pelo segundo e terceiro observador.

Após o consenso final sobre o tipo histológico de cada caso, encontrou-se que o mais freqüente foi o MES, com 80,9% dos casos, seguido pelo MNO, com 10,1%. O LM junto com MLM correspondiam a 3,6%, o grupo outros atingiu 3,2% e o tipo MLA, 2,2% dos casos. O LM correspondeu a 0,7% do total e o MLM a 2,9%. Em um caso, não houve concordância entre os três avaliadores, sendo excluído dos cálculos estatísticos com a variável tipo histológico.

Para estimar a concordância entre os observadores para a classificação do nível de Clark, obteve-se um Kappa de 0,76 (IC 0,70 - 0,82) entre o primeiro e o segundo observador, de 0,79 (IC 0,73 - 0,85) entre o primeiro e o terceiro e de 0,80 (IC 0,74 - 0,86) entre o segundo e o terceiro.

Depois que os casos foram discutidos, verificou-se que o nível Clark I ocorreu em 2,2% dos casos; Clark II, em 13,3%; Clark III, em 18%; Clark IV, em 51,8% e Clark V em 10,1%. Nos casos em que o melanoma era polipóide ou quando pertencia ao grupo outros, consideraram-se não aplicáveis os níveis de invasão, correspondendo a 4,7% do total. Um caso em que houve discordância quanto ao nível de Clark foi excluído dos cálculos estatísticos no que dizia respeito a essa variável.

A **tabela 2** apresenta a freqüência dos melanomas agrupados por faixas de espessura tumoral, conforme a classificação do AJCC (Hermanek & Sobin, 1992).

Tabela 2 - Distribuição dos melanomas por diferentes faixas de espessura

ESPESSURA	TOTAL DE CASOS		ESPESSURA	INVASIVOS	
	n	%		n	%
Precoce	88	31,5	Finos	142	52,0
Intraepitelial	6	2,2	Até 0,75 mm	82	30,0
Até 0,75 mm	82	29,0	0,76 - 1,5 mm	60	22,0
Não Precoce	191	68,5	Intermediários e	131	48,0
0,76 - 1,5 mm	60	21,5	Espessos		
1,51 - 4,0 mm	78	28,0	1,51 - 4,0 mm	78	28,6
> 4,00 mm	53	19,0	> 4,00 mm	53	19,4
TOTAL	279	100,0	TOTAL	273	100,0

Do total dos melanomas, apenas seis (2,15 %) eram intraepiteliais. O maior número de casos observados foi na faixa de invasão até 0,75 mm, compondo com os intraepiteliais o grupo dos melanomas precoces, num total de 31,5% dos casos. Com base apenas nos melanomas invasores (273 casos), 52% apresentaram-se como melanomas finos, com espessura $\leq 1,5$ mm. A menor espessura encontrada foi de 0,11 mm e a maior de 15,48 mm. A espessura de Breslow (média \pm dp) foi $2,55 \pm 0,147$ mm e mediana 1,38 mm.

4.2 Análise estatística

4.2.1 Análise bivariada

Inicialmente foram realizados cruzamentos simples, com os grupos de diagnóstico precoce e não precoce, com sexo, idade, procedência, situação previdenciária, tipo histológico e nível de Clark, apresentados na **tabela 3**.

Tabela 3 - Distribuição dos melanomas considerados precoces e não precoces por sexo, idade, procedência, situação previdenciária, região anatômica, tipo histológico e nível de Clark

	PRECOCE		NÃO PRECOCE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Feminino	56	35,9	100	64,1	156	55,9
Masculino	32	26,0	91	74,0	123	44,1
Total	88	31,5	191	68,5	279	100,0
Idade (anos)						
< 40	13	23,6	42	76,4	55	23,6
40 - 59	40	39,6	61	60,4	101	43,3
60 - 79	25	37,9	41	62,1	66	28,3
≥ 80	3	27,3	8	72,7	11	4,7
Total	81	34,8	152	65,2	233	100,0
Procedência						
Porto Alegre	60	41,4	85	58,6	145	60,4
Interior	10	20,0	76	80,0	86	39,6
Total	70	32,0	161	67,1	231	100,0
Situação Previdenciária						
Particulares	22	34,9	41	65,1	63	24,2
Convênios	31	40,3	46	59,7	77	29,6
SUS	32	26,7	88	73,3	120	46,2
Total	85	32,7	175	67,3	260	100,0
Região Anatômica						
Cabeça e pescoço	20	37,0	34	63,0	54	21,7
Tronco	37	36,3	65	63,7	102	41,0
Membro superior	15	35,7	27	64,3	42	16,9
Membro inferior	10	19,6	41	80,4	51	20,5
Total	82	32,9	167	67,1	249	100,0
Tipo histológico						
ES	78	34,7	147	65,3	225	80,9
LM+MLM	10	100,0	-	-	10	3,6
MLA	-	-	6	100,0	6	2,2
MNO	-	-	28	100,0	28	10,1
Outros	-	-	9	100,0	9	3,2
Total	88	31,7	190	68,3	278	100,0
Nível de Clark						
I	6	100,0	-	-	6	2,2
II	35	94,6	2	5,4	37	13,3
III	37	74,0	13	26,0	50	18,0
IV	9	6,3	135	93,8	144	51,8
V	-	-	28	100,0	28	10,1
Não aplicável	-	-	13	100,0	13	4,7
Total	87	31,3	191	68,7	278	100,0

MES - melanoma de espalhamento superficial

LM - lentigo maligno

MLM - melanoma lentigo maligno

MLA - melanoma lentiginoso acral

MNO - melanoma nodular

No que tange a sexo, o diagnóstico precoce nas mulheres foi observado em 35,9% dos casos, enquanto nos homens, em 26%. A RC do diagnóstico ser mais precoce na mulher em relação ao homem é de 1,59 (IC 0,92 - 2,77) $p=0,102$.

Observou-se uma tendência a realizar-se o diagnóstico do melanoma em fases mais iniciais em indivíduos na faixa de idade dos 40 ao 79 anos, quando comparados com os com menos de 40 anos. A razão de chances da faixa de 40 a 59 anos foi de 2,12 (IC 0,96 - 4,75) $p = 0,067$, e da faixa de 60 a 79 anos foi de 1,97 (IC 0,83 - 4,73) $p = 0,138$, quando comparados com os com menos de 40 anos.

Na diferenciação por sexo, observou-se uma taxa de diagnóstico precoce nas mulheres com 40 anos ou mais, na ordem de 44%, comparadas com a taxa de 22,5% nas mais jovens. A RC calculada para essa tendência de detecção mais precoce do melanoma na mulher a partir dos 40 anos é de 2,76 (IC 0,95 - 8,40) $p=0,065$. Já os homens com 40 anos ou mais não apresentam essa tendência em relação aos mais jovens, $RC= 1,30$ (IC 0,44- 3,93) $p =0,778$.

Não houve diferença entre os diagnósticos precoces dos homens jovens (25%) em relação às mulheres jovens (22,5%). As mulheres com 40 anos ou mais tendem a fazer o seu diagnóstico mais precocemente que os homens (30%) da mesma faixa etária, obtendo-se uma $RC=1,82$ (IC 0,93 - 3,58) $p=0,084$.

Os melanomas provenientes de Porto Alegre tiveram o seu diagnóstico em fases mais precoces que os do interior, $RC=2,82$ (IC 1,49 - 5,40) $p=0,001$. Levando em consideração o efeito sexo, que já foi visto anteriormente como determinante da precocidade no diagnóstico, a medida de efeito ajustada para a procedência é RC de Mantel - Haenszel= $2,73$ (IC 1,44 - 5,25) $p=0,002$.

Os casos provenientes do SUS e particulares não mostraram diferença quanto à chance de o diagnóstico ser realizado em fases mais iniciais. RC=1,48 (IC 0,73-3,0) p=0,32. Os casos de convênios, quando comparados com os do SUS mostraram uma tendência de ter o diagnóstico em fase mais precoce, RC=1,85 (IC 0,96-3,57) p=0,066.

Os melanomas de cabeça e pescoço, tronco e membros superiores têm um pouco mais que o dobro de chance de serem detectados abaixo de 0,76 mm, quando comparados com os dos membros inferiores, RC=2,34 (IC 1,05 - 5,33) p=0,0035.

O MES teve uma taxa de detecção precoce em 34,7% dos casos. A idade (média \pm dp) foi de $50 \pm 1,1$ anos, mediana = 51 anos. A sua maior distribuição foi na região dorsal, em 26,7%, seguido pela face em 14,7%, pelo braço em 14,1% e depois pelo tórax em 12%. Foi mais freqüente no sexo feminino, 58,2% dos casos.

Todos os MLM tiveram o seu diagnóstico abaixo de 0,76 mm. Os MLM e os LM acometeram a face em 77,8% dos casos. Acometeram na razão de 2,3 mulheres para cada homem. A idade (média \pm dp) foi de $67,9 \pm 3,5$ anos, mediana = 67 anos.

Nenhum MLA, MNO ou do grupo outros teve seu diagnóstico precoce. Todos os MLA acometeram os pés, sendo que a idade (média \pm dp) foi de $59,8 \pm 4,1$ anos, mediana = 60 anos. Um caso tinha nível II de Clark. O MNO apresentou uma predileção pelo sexo masculino, 1,55 homens para cada mulher. Foram mais freqüentes no dorso em um quarto dos casos, seguido por braços, antebraços e pernas, na proporção de 12,5% para cada um. A idade (média \pm dp) foi de $56,3 \pm$

4,3 anos, mediana = 54 anos, para o MNO e de $53,0 \pm 12,15$, mediana = 56 anos, para o grupo outros. Dentro desse grupo, identificou-se um melanoma desmoplásico e outro originário em nevo congênito gigante.

A **tabela 4** correlaciona os níveis de invasão de Clark, com as diferentes faixas de espessura.

Tabela 4 - Correlação entre níveis de invasão de Clark e faixas de espessura

CLARK/ ESPESSURA	I		II		III		IV		V		NAP		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Intraepitelial	6	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	2,2
Até 0,75 mm	-	-	35	43,2	37	45,7	9	11,1	-	-	-	-	81	29,1
0,76 - 1,5 mm	-	-	2	3,3	13	21,7	43	71,7	-	-	2	3,3	60	21,6
1,51 - 4,0 mm	-	-	-	-	-	-	73	93,6	4	5,1	1	1,3	78	28,1
> 4,00 mm	-	-	-	-	-	-	19	35,8	24	54,3	10	18,9	53	19,1

NAP - nível de Clark não aplicável

Na primeira faixa de invasão, observa-se que existe um número semelhante de casos diagnosticados como Clark II e III e que 11,1% dos casos dessa faixa correspondem a IV. Entre 0,76 e 1,5 mm, a maioria corresponde a IV, 71,7%, seguida por III. O nível IV de Clark foi diagnosticado em 51,8% do total, estando mais presente acima de 1,5 mm.

A **tabela 5** apresenta a ocorrência de melanomas finos por sexo e procedência.

Tabela 5 - Taxa de diagnóstico dos melanomas finos *versus* intermediários e espessos, estratificada por sexo e procedência

Estrato	Espessura				Total		Espessura (mm)	
	≤ 1,50 mm		> 1,50mm		n	%	m	sd
	n	%	n	%				
Mulher POA	63	75,0	21	25,0	84	35,9	1,38	0,20
Mulher Interior	13	28,9	32	71,1	45	19,2	3,62	0,53
Homem POA	31	54,4	26	45,6	57	24,4	2,06	0,29
Homem Interior	17	35,4	31	64,6	48	20,5	3,76	0,53
Total	124	53,0	110	47,0	234	100	-	-

POA - Porto Alegre

No momento em que se tomam apenas os melanomas invasores com espessura até 1,5 mm, observa-se que as mulheres de Porto Alegre apresentam a melhor taxa de detecção de melanomas finos, 75%, enquanto os homens do interior têm a pior taxa, 35,4%. A espessura tumoral (média ± dp) dos casos de pacientes femininas de Porto Alegre é de $1,38 \pm 0,2$ mm, mediana = 0,83 mm, comparados com os do sexo masculino, do interior, de $3,76 \pm 0,53$ mm, mediana = 2,50 mm.

A frequência de casos na capital e no interior, nos diferentes sexos, não difere, RC 1,49 (0,86 - 2,59), $p=0,172$.

O grupo feminino de Porto Alegre tem uma chance de aproximadamente 7 vezes de ter o seu diagnóstico de melanoma com espessura $\leq 1,5$ mm, RC=7,38 (3,05 - 18,16), $p<0,0001$, comparado ao grupo feminino do interior. Também foi significativo o achado de que homens de Porto Alegre têm a chance de realizar o seu diagnóstico nessa fase, quando comparados com os do interior, RC = 2,17 (0,92 - 5,18), $p=0,081$. Quando os casos de pacientes da capital foram comparados por sexo, notou-se uma chance de 2,5 vezes mais para o grupo feminino de ter melanomas finos em relação ao masculino, RC = 2,52 (1,16 - 5,50), $p=0,018$. Não foi significativa a comparação do grupo masculino e feminino do interior, RC = 0,74 (0,28 - 1,94), $p=0,652$.

4.2.2 Análise multivariada

Para modular a ocorrência de diagnóstico precoce, controlando por potenciais fatores de confusão, foi realizada uma regressão logística, com as variáveis sexo, idade, procedência, região anatômica, situação previdenciária e tipo histológico. A variável tipo histológico, quando incluída no modelo, apresentou instabilidade e optou-se por sua exclusão. Os fatores sexo (feminino), procedência (Porto Alegre) e região anatômica (outras que não membros inferiores) demonstraram ser variáveis independentes na predição de um diagnóstico precoce de melanoma, conforme **tabela 6**.

Tabela 6 - Modelo multivariado com exclusão dos termos de estimativas instáveis

Variável (fator)	P	RC	(IC)
Idade \geq 40 anos	0,1659	1,72	0,80 - 3,70
Sexo feminino	0,0605	1,83	0,97 - 3,43
Procedência de Porto Alegre	0,0475	2,04	1,00 - 4,14
Situação Previdenciária			
• SUS (categoria de base)	-	1,00	- -
• Particulares	0,6789	1,17	0,55 - 2,51
• Conveniados	0,8383	1,08	0,50 - 2,34
Regiões anatômicas			
• não membros inferiores	0,0001	2,05	0,90 - 4,67

P = 0,15

A idade acima de 40 anos apresentou uma RC da ordem de 1,72, entretanto obteve uma significância limítrofe ($p=0,1659$) em modelos multivariados. A variável situação previdenciária não apresentou nenhum efeito substancial na determinação do diagnóstico precoce. Desse modo, as características relacionadas de forma independente com o diagnóstico precoce foram o sexo feminino, a procedência em Porto Alegre e a localização anatômica fora dos membros inferiores e, com uma menor significância estatística, a idade acima de 40 anos.

5 DISCUSSÃO

5.1 Objetivo de pesquisa

Tem-se atendido um maior número de casos de melanoma em nosso meio, nos últimos anos, embora não existam dados estatísticos para tal afirmação e outros estudos locais ainda sejam escassos.

Venegas e colaboradores (1992), em um levantamento de 101 casos de melanomas cutâneos atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre 1985 e 1989, verificaram que o tipo histológico mais freqüente foi o nodular (36,6%), ocorrendo o nível V de Clark em 35,6% dos casos, comparado com 5,9% de nível II. Apenas 9,9% dos pacientes apresentaram espessura tumoral menor que 0,76 mm. Em contrapartida, 23,8% tinham espessura superior a 4 mm. A conclusão dos autores de que o diagnóstico seria tardio em nosso meio é contestável, uma vez que os casos provinham de um único hospital, que presta atendimento preferentemente a uma população de baixa renda. Ainda, poderiam estar sendo referidos para este, os casos mais sérios que necessitariam de internação. Outro estudo, realizado no mesmo serviço, com casos de 1973 a 1990, identificou 68,5% dos casos com espessura superior a 1,5 mm e a maioria com nível V de Clark (Migliavaca e cols., 1993).

Foi constatado em Edimburgo, Escócia, que a espessura dos melanomas atendidos em clínicas cirúrgicas era aproximadamente duas vezes maior que dos atendidos por dermatologistas e cirurgiões plásticos (Herd e cols., 1995).

Bakos (1991) constatou que o MES era um pouco mais prevalente em pessoas de origem nórdica, e foi o tipo histológico mais freqüente numa amostra de pacientes atendidos em Porto Alegre; já o MLM e o MLA foram mais encontrados nos de origem européia meridional ou mediterrânea. Esses resultados sugerem que a etnia poderia explicar os distintos comportamentos biológicos dos melanomas.

A partir de 1991, foram iniciadas as primeiras campanhas para a prevenção e educação, sobre o câncer de pele, pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e suas regionais, baseadas no modelo norte-americano. Com certeza, o maior impacto na população tem sido a constante abordagem sobre o tema feito por revistas, jornais e redes de telecomunicações. Essas ações possivelmente contribuíram em algum grau para a modificação da fase diagnóstica do tumor.

Entende-se como fundamental o conhecimento da forma de apresentação do melanoma e de suas peculiaridades no meio, a fim de direcionar futuras estratégias, principalmente quanto ao controle da doença. Por essa razão, justifica-se o estudo aqui desenvolvido, que procurou identificar esses aspectos.

Do estudo que levantou dados analisados por todos os laboratórios da capital pode-se filtrar o comportamento dos melanomas de Porto Alegre e compara-los com os do interior.

5.2 Aspectos metodológicos

5.2.1 Amostra estudada

Optou-se pelo estudo da totalidade dos casos recebidos com o diagnóstico de melanomas cutâneos primários de laboratórios de anatomia patológica de Porto Alegre, a fim de incluir casos menos severos, possivelmente atendidos em nível ambulatorial, e mais severos, atendidos em nível hospitalar. E, ainda, para evitar vícios quanto à maior drenagem de tipos histológicos específicos para determinados serviços, até porque se constatou que 5 de 6 casos de MLA foram processados em apenas um laboratório. Desta forma pode-se também comparar o comportamento dos melanomas de Porto Alegre em relação aos casos oriundos do interior.

Uma pequena proporção de melanomas poderiam estar sendo diagnosticados como patologias benignas, principalmente como nevos. Considerou-se porém impraticável revisar todos os quadros de diagnóstico diferencial para atingir um real número de casos. Em contrapartida, do total de casos recebidos com o diagnóstico prévio de melanoma, 3,5% correspondiam a outras patologias não melanoma, como nevo de Spitz, nevos e lentigo simples.

Trabalharam-se casos e não pacientes, uma vez que um mesmo indivíduo poderia ter dois ou mais melanomas primários, cada um com suas peculiaridades quanto a fase diagnóstica, região anatômica ou tipo histológico.

Do estudo que levantou dados analisados por todos os laboratórios da capital pode-se filtrar o comportamento dos melanomas de Porto Alegre e compara-los com os do interior.

5.2.2 Estudo histológico

A avaliação da reprodutibilidade entre patologistas tem como objetivo identificar as maiores áreas de discordância. O desfecho final trará influência positiva no diagnóstico e terapêutica de pacientes, assim como uma melhor compatibilidade entre estudos epidemiológicos (Corona e cols., 1996). A reprodutibilidade pode ser quantificada, determinando-se um coeficiente de concordância entre duas classificações, no caso, realizada entre dois avaliadores. Esse coeficiente corrige, pela chance de concordância que é esperada ocorrer, se as duas classificações forem completamente não relacionadas. Quando duas classificações concordam apenas no nível da chance, o valor de Kappa é zero. Quando concordam perfeitamente, o valor é um (Kesley e cols., 1986). Everitt (1989) considera que a força da concordância, kappa, entre 0,21 e 0,40, é fraca; entre 0,41 e 0,60, é moderada; entre 0,61 e 0,80, é substancial e, acima desse valor, é quase perfeita.

No presente estudo, verificou-se que a concordância para Clark entre os três avaliadores foi alta e que o coeficiente de concordância Kappa permaneceu alto, com valores que variaram entre 0,76 e 0,80. Da mesma forma, o Kappa para o tipo histológico mostrou concordância substancial e variou de 0,79 a 0,85. A literatura, entretanto, apresenta valores bem mais baixos, variando entre 0,18 a 0,46 ($dp \pm 0,02$) para o nível de Clark e 0,44 ($dp \pm 0,02$) e 0,55 ($dp \pm 0,035$) para o tipo histológico (Heenan e cols., 1984; Colloby e cols., 1991; Corona e cols., 1996). Uma vez estratificadas, as classificações do nível de invasão III num estudo e dos níveis III e V noutro apresentaram valores para Kappa considerados fracos (Corona e cols., 1996; Heenan e cols., 1984). O fato de que, em Porto

Alegre, existem cinco profissionais com formação em dermatopatologia levaria a pensar que os três participantes do estudo poderiam ter a mesma formação, fazendo com que erros e acertos fossem similares. Como eles tiveram formações distintas, não explica os valores altos para Kappa e, sim, o fato de que utilizam os mesmos critérios para a classificação dos melanomas.

Observou-se uma tendência uniforme entre os observadores em classificar os melanomas em Clark IV (tabela 4). Um número muito alto de melanomas (71,7%), pertencentes à faixa de 0,76 a 1,5 mm, foram classificados como IV, quando o esperado era um maior número de III, pela classificação do AJCC. Também foi observado 11,1% de Clark IV na faixa de espessura menor que 0,76 mm. Prade (1980) e Heenan (1984) juntamente com seus colaboradores observaram que a maior dificuldade encontrada para a avaliação dos níveis de invasão de Clark entre patologistas recai na identificação da interface entre a derme papilar e a reticular, e na identificação da invasão superficial do tumor. (ver figuras 6, 11 a 14 e 26). Essa dificuldade deve-se muito provavelmente ao fato de o grupo de Clark (1976), em suas descrições iniciais, não considerar que ocorra invasão dessa interface no nível III, exceto por algumas células isoladas, o que foi ao encontro da metodologia do estudo. Na classificação do AJCC, o mesmo é definido como invasão da interface papilo-reticular dérmica (Hermanek & Sobin, 1992). Esse fato pode esclarecer, em parte, a discordância existente entre estudos multivariados, quanto ao nível de Clark ser fator prognóstico independente.

As dificuldades encontradas no estudo para classificar o tipo histológico não diferiu das descrições de outros autores. Dentre elas, são apontadas a

subclassificação das formas menos comuns de melanoma e a diferenciação das lesões que dividem características do LM com o MES (Mihm Jr. & Googe, 1990). Constatou-se também que, em alguns casos, houve necessidade de mais cortes da margem do tumor, para classificar como MLA ou para diferenciar um MNO de um MES em fase de crescimento vertical (ver figuras 16 e 17). Para facilitar a diferenciação, autores estabeleceram o limite arbitrário de três cones papilares acometidos para o MES (Prade e cols., 1980; Heenan e cols., 1984).

A espessura de Breslow mostrou ser um dos parâmetros mais reprodutíveis, confirmado por vários estudos (Corona e cols., 1996, Heenan e cols., 1984, Colloby e cols., 1991, Krieger e cols., 1994). Entretanto, podem ocorrer variações entre diferentes patologistas. Um estudo encontrou uma variação de até $\pm 0,86$ mm, sendo que a acurácia para melanomas finos (variação de $\pm 0,1$ mm) foi atingida em apenas 50% dos casos. O autor discute que esse alto grau de acurácia não é estritamente necessário (Colloby e cols., 1991). Uma variação na ordem de 0,1 a 0,6 mm está dentro do erro de medida relacionado com os instrumentos aplicados e com a variabilidade da acuidade visual dos patologistas (Prade e cols., 1980). Essas afirmações asseguram a confiabilidade das medições de espessura no presente estudo, uma vez que foram realizadas por um dos dermatopatologistas, acompanhado pela autora, mais a assessoria do integrante de ampla experiência.

Em alguns casos, foi difícil identificar a célula maligna mais profunda, principalmente nos melanomas constituídos por pequenas células semelhantes a linfócitos (ver figura 37), ou quando estava associado a um nevo benigno, o que está de acordo com os achados feitos por Mihm Jr. e Googe (1990).

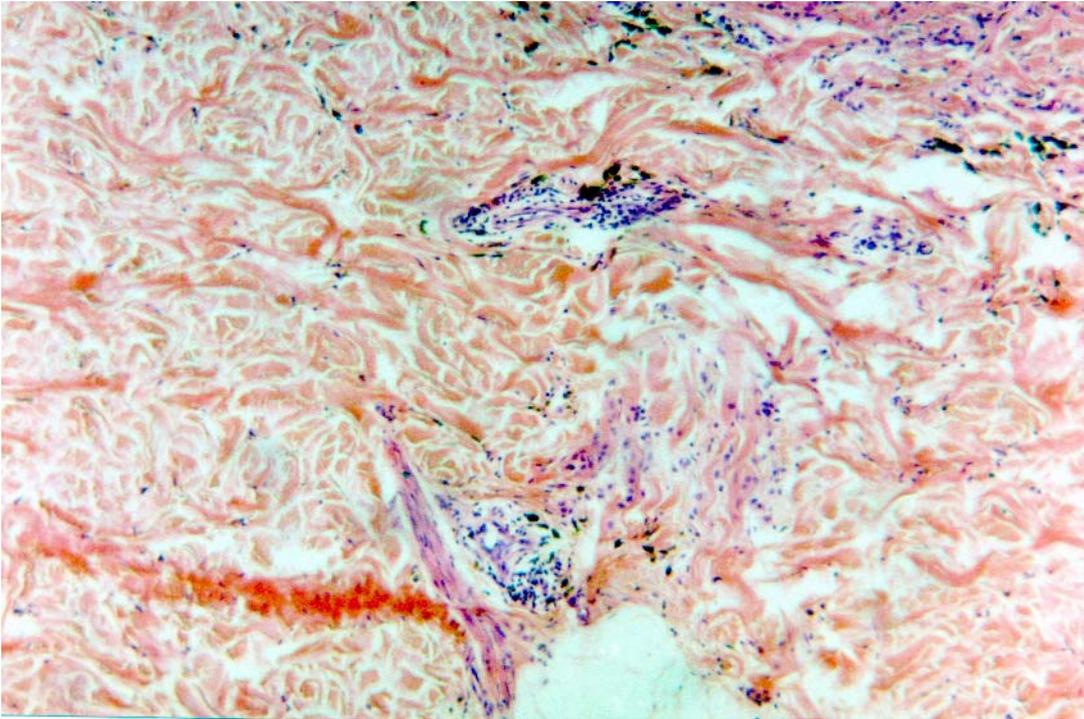


Figura 37 - Dificuldade na definição do limite tumoral inferior, pequenas células

Podem, ainda, ocorrer limitações na acurácia da medição de Breslow, independentes da subjetividade do avaliador. Devem-se a fatores como a variação na espessura epidérmica em diferentes regiões anatômicas, a ulceração do tumor, a amostragem inadequada da porção de maior profundidade tumoral, a secção tangencial da lesão e a variação no encolhimento tecidual com a fixação (Pritchard & Woosley, 1995).

5.2.3. Análise de imagem computadorizada

Decidiu-se não utilizar a medição da espessura através de objetiva milimetrada, por ter sido identificada variação importante da calibragem, entre microscópios. Isso é apontado como uma das fontes de erro na determinação da espessura real (Corona e cols., 1996) e em função disto decidiu-se introduzir a técnica de análise da espessura tumoral por imagem de computador. Cabe ressaltar que, no nosso meio, a lente milimetrada é utilizada de rotina. A vantagem da lente é poder orientá-la em paralelo ao corte, independentemente da posição deste na lâmina (Colloby e cols., 1991). Desse modo optou-se por utilizar a medição por sistema computadorizado para obter-se resultados mais fidedignos e armazenáveis. Foi realizada comparação entre alguns casos utilizando-se a lente milimetrada com a medição computadorizada, não se encontrando diferença. Foge do objetivo da análise comparar diferentes técnicas de medição, o que poderia ser realizado num outro estudo.

Este estudo permitiu identificar uma série de vantagens na utilização do recurso auxiliar de análise de imagem por computador, para a medição da espessura tumoral, que foram:

- a) facilidade de orientar espacialmente a imagem do corte;
- b) compreensão mais fidedigna dos parâmetros que estão sendo discutidos entre vários observadores ao mesmo tempo, uma vez que a imagem é projetada na tela;
- c) a conversão automática do valor em pixel para milímetros (ver figuras 31 e 32). Com essa técnica, deixam de existir os erros na conversão da medida do micrômetro para essa unidade, verificados por Prade (1980),

Corona (1996) e seus colaboradores, ou a transcrição de valores equivocados para o papel, erros que poderiam induzir a tratamentos inadequados. Menos freqüentemente evitaria erros de transcrição dos valores para o papel.

- d) rapidez e facilidade na realização da medição, apenas marcando-se a parte superior e inferior do tumor; com o cursor (ver figuras 31 e 32).
- e) inserção simultânea de uma janela com a imagem de uma região do tumor em maior aumento, enquanto a lesão na sua totalidade fica com um aumento menor. Isso é particularmente útil na visualização da célula maligna mais profunda, para a melhor precisão do limite inferior da escala;
- f) a documentação de todas as imagens em arquivo e CD-ROM permite fácil acesso, sempre que necessário, sem depender de terceiros;
- g) a impressão das imagens estudadas em papel para fins demonstrativos.

Foram encontradas, durante a análise, algumas desvantagens, tais como:

- a) necessidade de fragmentar o corte em distintas imagens, marcando-se pontos de referência, e posterior somatório das medidas, nos tumores grandes. Considerando essa limitação potencial do método, já está disponível no mercado mundial equipamento para rastreamento de lâminas (scanner) com resolução de 2700 dpi, capaz de digitalizar toda a extensão de tecido, da marca Polaroid (New Jersey, EUA);
- b) alguma perda de resolução, devido ao microscópio utilizado no estudo. Gil e Barba (1994) ressaltam que a baixa resolução dos instrumentos empregados limita a técnica. Isto deve explicar, em parte, a variabilidade

encontrada por Calder e colaboradores (1990) na mensuração dos melanomas por análise computadorizada, com os instrumentos disponíveis na época de seu estudo.

A partir dessas constatações, conclui-se que a técnica em questão, na medição da espessura tumoral, é um recurso auxiliar valioso. Acredita-se que, muito em breve, o avanço tecnológico possibilitará atingir uma resolução de altíssima qualidade no sistema e que esse será empregado rotineiramente.

5.2.4 Critérios de definição de um diagnóstico precoce

Optou-se por utilizar apenas a espessura tumoral de Breslow, por ser o parâmetro que melhor se correlaciona com o prognóstico, enquanto o nível de Clark é controverso. O modelo prognóstico mais utilizado é a classificação do AJCC, que associa a espessura tumoral com o nível de Clark. Quando esses dois critérios de invasão não coincidirem para um mesmo grupo tumoral (T), recomenda-se a utilização da espessura, na classificação (Heenan e cols., 1996). Morton sugere empregar o menos favorável desses dois indicadores prognósticos, pois o nível de Clark mostrou-se fator prognóstico altamente significativo, após análise multivariada (Morton e cols., 1993). Apenas 65,7% dos casos com o nível de Clark atribuível enquadraram-se na classificação do AJCC, devido, em parte, a um maior número de Clark IV (ver tabela 4).

Os estudos para fins prognósticos não incluem os melanomas intraepiteliais. Não existe uma definição uniforme para os chamados melanomas finos. Um grande número de autores utiliza esse termo para os que têm espessura $\leq 1,5$

mm, uma vez que a sobrevida em 5 anos é superior a 90% (Kelly e cols., 1985; Blessing e cols., 1990; Park e cols., 1993). Outros assim chamam os com menos de 1 mm de espessura (Pontikes e cols., 1993). Já Garbe e colaboradores (1995) denominaram os com até 2 mm. Poucos autores classificam como finos os de espessura inferior a 0,76 mm (Barnhill e cols., 1996; Binder e cols., 1992; Glass e cols., 1993). Os espessos são aqueles com mais de 3,49 ou 4 mm. (Day Jr. e cols., 1982c; Garbe e cols., 1995). Pelo que é conhecido até o presente na literatura, os melanomas abaixo de 0,76 mm quase nunca metastatizam (Karakousis e cols., 1989)

Para atingir um melhor conhecimento dos fatores que correlacionam com o diagnóstico dos melanomas em suas fases mais iniciais, considerou-se fundamental a inclusão dos não invasivos no estudo, apesar de ter correspondido a apenas a 2,15% do total. O limite para o que se chamou de melanomas de diagnóstico 'precoce' foi definido em até 0,75 mm, em parte influenciado pelo fato de identificar-se um grande número de Clark IV na faixa entre de 0,76 a 1,5 mm. Por outro lado, para fins de comparação com a literatura, foi utilizado o termo 'fino', para os melanomas invasores $\leq 1,5$ mm. Um possível viés poderia existir na análise, pela presença de 11,1% de nível IV de Clark encontrado nos melanomas com espessura $\leq 0,76$ mm, uma vez que estudos identificaram que o nível de Clark é fator independente para um mau prognóstico nos de pequena espessura. (Day Jr. e cols., 1982a; Kelly e cols., 1985, Singluff Jr. e cols., 1988; Blessing e cols., 1990; Park e cols., 1993; Pontikes e cols., 1993). Esse fato acarretaria uma superestimativa de tumores considerados precoces.

5.3 Resultados

A ocorrência de melanomas múltiplos está descrita numa frequência que varia de 1,2 a 4,2% (Booher, 1968; De Coose & Mc Neer, 1969; Slingluff e cols., 1993; Burden e cols., 1994; Giles e cols., 1995). Neste estudo, a ocorrência da forma múltipla foi de 1,8%. É mais comum nos homens (Kang e cols., 1992). Foram identificados como fatores de risco história familiar de melanoma, espessura fina, sexo masculino, origem céltica e possivelmente história de outro câncer(Singluff e cols., 1993). É interessante relatar que uma paciente do estudo já tinha tido outros 12 melanomas primários prévios.

A amostra apresentou aproximadamente 60 % de mulheres, o que não reflete que mulheres tenham mais melanoma, uma vez que não foi ajustada à população feminina. O censo de 1991 mostrou que a cidade de Porto Alegre tinha 1.263.401 habitantes (hab), a maioria constituída por mulheres, 673.648 hab. A população branca era de 1.061.939 hab, com 568.141 do sexo feminino. O censo de 1996 mostrou que a taxa de crescimento populacional foi pequena, passando para 1.286.251 hab. na capital, com 684.501 hab. femininas.

A idade média e a mediana no estudo foram semelhantes no geral e para ambos os sexos, aproximadamente 52 anos. Não diferiram muito da idade média de 59 anos, encontrados na Suécia, e da mediana de 59 anos para os homens e de 52 para as mulheres na Austrália, nos estudos populacionais feitos (Thörn e

cols., 1994; Jelfs e cols., 1994). Em Ravena, na Itália, a idade mediana para mulheres e homens foi de, respectivamente, 55 e 58 anos (Bucchi e cols., 1992).

5.3.1 Melanomas de diagnóstico precoce e de espessura $\leq 1,5$ mm.

Os melanomas precoces ocorreram em 31,5% dos casos. A taxa de melanomas intraepiteliais detectado na amostra do estudo é muito pequena em relação ao sul da Austrália (1990 - 92), respectivamente 2,15 % contra 29,8%.

Considerando apenas os melanomas invasores, verificou-se que 52% tiveram espessura $\leq 1,5$ mm. Apenas nos casos de pacientes da capital, a taxa para o sexo feminino subiu consideravelmente para 75%; para o masculino, o aumento foi de 54,4%. As taxas de melanomas $\leq 1,5$ mm, para o sexo feminino e masculino, foram respectivamente de 80,5% e 77,8% para o sul da Austrália (1990-92); 71% e 63% para a Holanda; 65% e 53% para a Inglaterra e País de Gales (1987 - 89); 55% e 35% para Ravena na Itália (1981-90) (Whiteman e cols., 1995; Bucchi e cols., 1992; Tersmette e cols., 1996; Melia e cols., 1995). Esses dados permitem considerar que a taxa de diagnóstico precoce apenas nas mulheres de Porto Alegre é bastante satisfatória, ao ser comparada com outros países, perdendo apenas para o sul da Austrália.

A sobrevida dos pacientes com melanomas intraepiteliais é de 100% (Worth e cols., 1989). Baseado em estudos prognósticos, foi realizado uma estimativa aproximada de sobrevida para os pacientes do estudo, se os casos fossem considerados pacientes (Morton e cols., 1993, Mackie e cols.). Para os aproximados 30% de pacientes com espessura $\leq 0,76$, a sobrevida seria de 95%-99% em 5 anos e de 92% e 96,6% em 10 anos. Para os 22% com espessura de

0,76 a 1,5 mm, de 85% a 88% em 5 anos e de 76% a 88% em 10 anos. Para os de espessura intermediária (28,6%), aproximadamente 62% em 10 anos e para os 19,4% com mais de 4 mm, de 32% a 46% em 10 anos (Thörn e cols., 1994; Morton e cols., 1993; Büttner e cols., 1995).

5.3.2 Fatores determinantes do diagnóstico precoce

Os resultados da razão de chances (RC) foram expressos para o diagnóstico precoce, que é o fator de interesse do estudo, e não para o risco de diagnóstico tardio, uma vez que, matematicamente, o valor da RC não difere para ambos. Muitos resultados obtidos através dos cruzamentos entre variáveis únicas não demonstraram significância estatística, porém chegaram a valores bem próximos ao 'p' de 0,05, com uma RC maior que 1,5. Não se podem, nesses casos, desprezar os resultados, pois existe uma significância epidemiológica. Muito provavelmente a significância estatística seria atingida se a amostra fosse um pouco maior.

a) Idade

Inicialmente utilizando modelo de variável única, constatou-se uma tendência a se realizar o diagnóstico do melanoma em fases mais precoces nas idades de 40 a 79 anos, quando comparado com os mais jovens.

No banco de dados da análise, a ocorrência de casos acima de 80 anos é muito pequena, o que poderia gerar instabilidade nos coeficientes do modelo multivariado (ver tabela 3). Então optou-se por uma dicotomização, nos 40 anos.

Provavelmente, se o 'n' fosse maior, valeria a pena explorar o comportamento do diagnóstico precoce nessas faixas etárias mais avançadas, uma vez que existe um risco maior de encontrar-se melanoma em estágios mais avançados, em pessoas mais idosas do sexo masculino, segundo alguns relatos (Melia e cols., 1995; Tersmette e cols., 1996). No sul da Austrália, a probabilidade de serem encontradas lesões intraepiteliais, em pacientes acima de 80 anos, diminui (Roder e cols., 1995). Em Vancouver, pacientes de ambos os sexos, a partir de 60 anos, tiveram menor sobrevida (Worth e cols., 1989). Em Edimburgo, a idade maior ou menor não correlacionou a espessura do tumor (Herd e cols., 1995).

No modelo multivariado do estudo, a idade acima de 40 anos mostrou ser fator independente, para um diagnóstico mais precoce (RC 1,72), apesar da significância encontrada ($P=0,1659$) estar muito próxima à do modelo ($P=0,15$), que é flexível. Não se encontraram dados na literatura que justificassem essa tendência. Pode-se apenas supor que seja decorrente de fatores comportamentais trazidos pela maturidade, um período de vida em que existe uma maior preocupação com a saúde.

b) Sexo

De modo similar no que concerne à idade, as mulheres com mais de 40 anos tendiam a ter uma chance de 2,76 vezes mais de realizar o seu diagnóstico precocemente, em relação às mais jovens, na análise bivariada, embora a significância encontrada ($p=0,065$) tenha apenas se aproximado dos níveis de significância estatística ($p=0,05$). Não se encontrou a mesma tendência no sexo masculino. No modelo multivariado, o sexo feminino mostrou ser variável

independente. Dessa forma, verificou-se que as mulheres têm uma chance de 1,8 vezes mais de ter o diagnóstico em fases iniciais que os homens (ver tabela 6). O que poderia explicar essa melhor taxa de diagnóstico na mulher, seria, em parte, a maior preocupação com sua saúde e com a estética, e, possivelmente, por serem mais informadas sobre o assunto. É importante destacar que alguns melanomas do estudo foram retirados ao acaso, como nevos por fins estéticos, o que é referido em outros estudos (Herd e cols., 1995). Um fato interessante é que o melanoma é um assunto que tem sido abordado, com alguma frequência, em revistas femininas.

A melhor taxa na mulher poderia ser em função do diagnóstico mais tardio do homem. Um dos fatores responsáveis pelo diagnóstico tardio é a maior frequência de lesões no dorso, que são mais difíceis de detectar (Rodes, 1995): no estudo, 34,9% dos melanomas no sexo masculino localizaram-se no dorso. É, bem provável que fatores como desinteresse, ou não atribuição da importância do melanoma, contribuam para a menor informação sobre as medidas preventivas, e, em consequência, apresentem-se tardiamente para o diagnóstico. Essa desinformação foi constatada em pacientes masculinos ingleses (Streetly & Markowe, 1995).

As mulheres fazem o seu diagnóstico mais precocemente, porém o prognóstico melhor que elas apresentam parece ser independente da menor espessura, no momento do diagnóstico (Stidham e cols., 1994; Elder, 1995; Shaw e cols., 1980). Foi cogitado o papel dos estrógenos como os responsáveis pela melhor sobrevida na mulher, uma vez que, após os 60 anos, com a menopausa, essa vantagem desaparece (Stidham e cols., 1994).

c) Procedência

Constatou-se, pela análise bivariada, que os casos provenientes de Porto Alegre teriam quase três vezes mais chances de ter o diagnóstico em fases iniciais, quando comparados com outras localidades. No entanto, também se poderia dizer que os diagnósticos do interior foram mais tardios por terem mais homens do SUS nesse grupo, ou terem mais MLA, cujos diagnósticos também foram mais tardios. Após serem corrigidos esses possíveis fatores de confusão no modelo múltiplo, a procedência de Porto Alegre passou a ter uma chance de 2 vezes mais para o diagnóstico precoce em relação ao interior, não importando o fato de ter mais mulheres na amostra ou a presença de outros fatores que trariam um diagnóstico mais inicial.

É importante lembrar que existe a possibilidade de alguns pacientes do interior terem utilizado o endereço de familiar residente em Porto Alegre, quando atendidos na capital, resultando num vício na amostra.

Alguns casos do interior do estado eram pertencentes à grande Porto Alegre e adjacências, que acolhem grande parte do operariado. A maioria dos casos do interior eram de pequenas cidades, que não possuíam laboratórios de anatomia patológica. Possivelmente dois fatores justificariam esse atraso no diagnóstico: a baixa condição sócio-econômica (Mackie & Hole, 1996; Geller e cols., 1996), fato talvez derivado da falta de informação e da dificuldade financeira em adquirir recursos médicos rápidos e adequados, e a carência de dermatologistas nas pequenas cidades do interior do estado.

d) Situação previdenciária

O fato de ter sido estudada a situação previdenciária dos pacientes tinha como objetivo verificar se, pelo SUS, os diagnósticos seriam mais tardios, dada a dificuldade e a demora em receber atendimento médico. Também serviria como um parâmetro grosseiro para estimar o nível sócio-econômico dos pacientes.

Houve uma tendência dos diagnósticos serem mais precoces nos pacientes conveniados, quando comparados aos do SUS. Possivelmente era decorrente de fatores de confusão presentes, como sexo feminino, região anatômica, uma vez que o modelo de regressão logística não demonstrou que a situação previdenciária fosse fator preditivo para o diagnóstico precoce. Esse parâmetro indireto para estimar a situação sócio-econômica apresenta falhas, porque muitas pessoas com bom nível sócio-econômico utilizam convênios, e até o SUS. Em contrapartida, dificilmente pessoas mais pobres poderiam pagar o exame anatomopatológico, que, na época do estudo, era de aproximadamente um salário mínimo mensal de referência nacional. Foi observado que cerca de um quarto dos pacientes custearam o exame por recursos próprios.

As pessoas de padrão sócio-econômico mais diferenciado têm uma incidência mais elevada de melanoma, porém o prognóstico é melhor, pelos melanomas serem diagnosticados quando menos espessos (MacKie & Hole, 1996; Roder, 1995). Pion e colaboradores (1994) verificaram essa vantagem apenas nos homens que tinham melhores salários e cogitaram que o risco mais alto estaria relacionado com o tipo de profissão e não com a atividade recreacional.

e) Região anatômica

Estudos têm demonstrado um aumento do número de casos de melanomas no tronco, particularmente no sexo masculino, e nas pernas, no feminino (Mac Kie e cols.,1992, Thörn e cols.,1990; Østerlind, 1990; Armstrong & Kricke, 1994). Na Suécia e na Dinamarca, verificou-se um aumento também nos membros superiores (Thörn e cols.,1990; Østerlind,1990) Foi interessante constatar que, na amostra estudada, a região mais acometida no homem foi o tronco (53,2%) enquanto que na mulher a distribuição dos melanomas no tronco (31,4%), membros inferiores (24,3%), superiores e cabeça e pescoço é quase similar. O número de casos é pequeno para se realizar análise estatística com as regiões anatômicas específicas. No entanto, na mulher encontrou-se o dorso e a face como as regiões mais afetadas, seguidas do braço e da perna, enquanto no homem, o dorso. Nos estudos populacionais de várias partes do mundo, a região mais acometida no homem é o tronco e na mulher, a perna. (Drzewiecki e cols., 1989; Østerlind,1990; Tersmette e cols., 1996). Bell e colaboradores (1992) observaram que está ocorrendo uma significativa diminuição dos melanomas nas pernas de mulheres, o que poderia ser explicado por uma mudança na exposição solar local, devido a alterações vestimentais como o uso de calças compridas. Dennis e colaboradores (1993) constataram que o tronco, para os homens e o tronco e os braços, para as mulheres, são os sítios de maior risco para o desenvolvimento do tumor. Vem de acordo o fato de terem-se encontrado, nos resultados, uma frequência elevada de melanomas no tronco. Isto pode ser

explicado por mudanças no estilo de vida dos indivíduos, principalmente quanto à exposição solar recreacional e quanto à forma de se vestir, existindo uma maior uniformidade desses padrões, entre os dois sexos, do que no passado.

Neste estudo, observou-se que os casos de melanomas de membros inferiores tiveram um diagnóstico mais tardio (80,4%), quando comparados com as demais regiões anatômicas ($\pm 63\%$). A chance de um melanoma ter um diagnóstico mais precoce, quando localizado em outras regiões anatômicas, foi de duas vezes mais em relação aos membros inferiores, independente de outros fatores que poderiam estar confundindo. Em parte isso pode ser explicado pela presença, nesse grupo, de melanomas dos pés. Os melanomas localizados nos pés têm um prognóstico mais reservado em função do erro ou do atraso no seu diagnóstico clínico (Bennett e cols., 1994). Bennett e colaboradores (1994) encontraram que a espessura média dos melanomas dos pés foi de 2,3 mm, comparada com a perna com 1,5 mm e a coxa, 1,3 mm. Por outro lado, os melanomas de pernas e coxas também mostraram um diagnóstico menos precoce, nos resultados do estudo. Apesar disso, a extremidade inferior parece ter um prognóstico mais favorável, o que não ocorre com o tronco, nem com os braços, couro cabeludo ou região cervical posterior (região TANS= *trunk, arms, neck e scalp*) (Garbe e cols., 1995). Outros estudos demonstram que o tronco, a cabeça e o pescoço têm pior prognóstico em relação às extremidades, e é diferente para cada sexo (Karakousis & Driscoll, 1995). A razão pela qual existe diferença na taxa de sobrevivência por região anatômica é desconhecida, embora um estudo tenha identificado diferenças regionais na rejeição imunológica e no fluxo sanguíneo (Elder, 1995).

f) Tipo histológico

Surpreendeu a elevada taxa de MES, 80,6% (incluídos os intraepiteliais), encontrada no estudo, uma vez que a literatura refere em geral, taxas na população branca de 53,2% até 75% (Østerlind, 1990; Garbe e cols., 1995; Gamel e cols., 1993; Barnhill, 1996). Há um relato em que essa taxa atinge 80% (Apud Elder & Murphy, 1991). O grupo do melanoma da Escócia detectou um crescente aumento na incidência dos MES, muito superior ao aumento das incidências dos MNO e dos MLM, no período de 1979 a 89. O MLA permaneceu estável (MacKie e cols., 1992).

Elder (1995) também verificou este aumento para a população branca americana. Tanto na Alemanha ocidental, quanto na oriental, notou-se uma diminuição na proporção dos melanomas nodulares para 14% e 22,6% respectivamente (Garbe e cols., 1995). Em parte, isto pode ser atribuído à mudança de classificação dos melanomas (Elder,1995). Apesar de não existirem dados epidemiológicos fidedignos quanto à incidência do melanoma no meio, existe um aparente aumento, visto pelo número de casos obtidos no estudo para a capital, comparados com as estatísticas oficiais. Pode-se cogitar que esse aumento seja atribuído ao MES, de diagnóstico mais inicial, resultando conseqüentemente na diminuição da proporção de outras formas. Na Suécia, foi encontrada uma maior proporção de casos de MLM, 24%, em relação aos 12% encontrados na Escócia (Lindegard, 1990). As modificações nas taxas de ocorrência dos tipos histológicos, associadas aos pronunciados aumentos de ocorrência em determinadas regiões anatômicas, indica que fatores de

promoção e indução tumorais atuam diferentemente para cada tipo. Isso corrobora a relevância biológica das quatro principais categorias clínico-patológicas sugeridas por Clark, que não são aceitas por Ackerman (1980). Desse modo, entende-se que, apesar de o prognóstico depender da espessura do tumor e não do tipo histológico nesses quatro grupos, é fundamental manter-se a classificação, para o conhecimento dos fatores de risco que podem variar étnica e geograficamente. Deste modo, podem ser traçadas estratégias preventivas mais específicas para os diferentes tipos de melanoma. Worth e colaboradores (1989) encontraram, após o controle de possíveis fatores de confusão, que os melanomas não pertencentes às quatro formas clássicas têm um prognóstico mais desfavorável.

O que explicaria ter sido encontrada uma taxa tão alta para o MES? Em algumas populações, a distribuição anatômica é consistente com a hipótese de que exposições solares intermitentes, para o tronco e pernas, e crônicas, para a face, seriam fatores causais (Magnus, 1981). Isso é concordante com a maior frequência do MES nas zonas de exposição solar intermitente, em contraste com o MLM, mais incidente em zonas de exposição crônica, como face e orelha, numa população mais velha (Elder, 1995). Esses achados são concordantes com a idade mediana do grupo LM e MLM, do estudo, que foi de 67 anos, e de 77 % de ocorrência na face. Green (1992) verificou que os melanomas do tronco estão mais associados a nevos. Demonstrou que os melanócitos, nessas regiões, são mais instáveis e mais suscetíveis à mutagênese e à promoção tumoral, diferentemente do que ocorre com os melanócitos da face, que necessitariam de uma dose maior de radiação UV (Green, 1992). O fototipo explicaria a

suscetibilidade individual a melanomas, uma vez que os fototipos mais claros teriam um risco maior de exposições solares intermitentes e de queimaduras solares (Whiteman & Green, 1994). O fato de a maioria da população do meio ser branca, descendente de imigrantes europeus, possivelmente explique a elevada taxa de MES, pelo fototipo mais claro, mais suscetível aos danos da RUV. Está sendo realizado um estudo, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, sobre os fatores de risco para o melanoma, incluindo o fototipo.

O MES é associado a padrões de exposição solar recreacionais intermitentes, o que é prática em nosso meio (Elder,1995). Weinstock e colaboradores (1991) encontraram uma diferença entre as mulheres usuárias de trajes de banho no verão e constataram que existem as com sensibilidade solar (risco relativo RR 6,4) e um grupo resistente ao sol (RR 0,3), e que, neste último, o sol teria um aparente efeito protetor. O crescente aumento dos melanomas com o passar dos anos é em boa parte atribuído a mudanças no estilo de vida, como a utilização de protetores solares, e um maior tempo de exposição solar (Setlow & Woodhead,1995). A partir desses dados, seria de se esperar um aumento na ocorrência das formas de melanomas suscetíveis aos efeitos da indução solar, principalmente o MES, para o início do século.

Ressalta-se, assim, a importância da realização de campanhas públicas, com enfoque no melanoma, já que a grande maioria (86,7%) dos tumores encontrados no estudo corresponderiam às formas passíveis de cura, por apresentarem fase de crescimento radial, quando detectados precocemente.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1 Conclusões

Com base no estudo da amostra de melanomas cutâneos primários, detectados no período entre 1 de janeiro de 1994 e 30 de junho de 1995, pode-se concluir que:

- a) O diagnóstico geral dos melanomas estudados ainda não é precoce. Somente 2,15% são diagnosticados na fase *in situ* e apenas 52% dos casos terão sobrevida média de 93% em 5 anos.
- b) O melanoma é detectado mais precocemente em mulheres do que em homens.
- c) Um maior número de casos de melanomas provenientes de Porto Alegre são detectados em fases mais precoces, quando comparados com os casos de cidades satélites ou de pequenas cidades do interior.
- d) A taxa de diagnóstico de melanomas finos nas mulheres de Porto Alegre é boa.
- e) A taxa de diagnóstico de melanomas finos nos homens de Porto Alegre está aquém da encontrada nas mulheres.
- f) Os melanomas dos membros inferiores são detectados mais tardiamente.

- g) Os melanomas de pacientes com menos de 40 anos de idade demonstram uma tendência de detecção em fases mais tardias.
- h) Esforços devem ser direcionados para visar pacientes de diagnóstico tardio: homens, com lesões em membros inferiores, com menos de 40 anos, residentes fora da capital do estado.
- i) O melanoma de espalhamento superficial, relacionado a exposições intermitentes ao sol, apresenta taxas muito elevadas no nosso meio.
- j) Os melanomas lentiginosos acrais e nodulares tem diagnóstico tardio
- k) O tronco é o local mais acometido para o homem.
- l) A análise de imagem por computador é um recurso auxiliar vantajoso e fidedigno para a mensuração da espessura dos melanomas.

6.2 Sugestões

A partir dos dados constatados no estudo, sugere-se que futuras campanhas sobre o câncer de pele enfoquem mais especificamente o melanoma nos subgrupos de maior risco, homens, jovens, e que seja dada ênfase aos membros inferiores no auto-exame.

Sugere-se, ainda, a realização de estudos que identifiquem fatores comportamentais responsáveis pelo diagnóstico mais tardio. Além disso, entende-se como relevante a realização de um estudo comparativo para a espessura tumoral comparando as técnicas de análise de imagem, lente e objetiva milimetradas e desenvolver tecnologia para que tumores grandes possam ser

trabalhados em uma única janela, sem fragmentação na técnica computadorizada.

Por fim, considera-se de fundamental importância realizar um estudo de incidência dos melanomas na população de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, A. Bernard. Criteria for histopathologic diagnosis of melanoma, including melanoma *in situ*, in historical perspective. **J Derm**, v. 21, p. 872-874, 1994.
- _____. Malignant melanoma: A unifying concept. **Hum Pathol**, v. 11, p. 591, 1980.
- ADAIR, FRANK E., Treatment of melanoma. Report of four hundred cases. **Surg Gynec Obstet**, v. 62, p. 406-409, 1936.
- AITCHISON, Tom C., SIREL, Jane M, WATT, Douglas C. et al. Prognostic trees to aid prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. **BMJ**, v. 311, p. 1536-1539, Dec. 1995.
- ALLEN, Arthur C., SPITZ, Sophie. Malignant melanoma. A clinopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. In: STEWART, Fred W. (ed.) **Cancer**. v. 6, Philadelphia: 1953.
- ALLEN, A.C. Juvenile melanomas. **Ann N Y Acad Sci**, p. 29-48, 1963.
- ARMSTRONG, B.K., KRICKER, A. How much melanoma is caused by sun exposure? **Melanoma Res**, v. 3, p. 395-340, 1993.
- _____. Cutaneous melanoma. **Cancer Surv**, v. 19, p. 219-240, 1994.
- _____. Skin cancer. In: WEINSTOCK, M.A. (ed.) **Dermatologic clinics: Dermatoepidemiology**. v. 13, n. 3, Jul. 1995.
- ARRINGTON, J.H. III, REED, R.J., ICHINOSE, H. et al. Plantar lentiginous melanoma: a distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. **Am J Surg Pathol**, v. 1, p. 131-143, 1977.
- AUTIER, Philippe, DORÉ, Jean-François, SCHIFFLERS, Eugène et al. Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. **Int J Cancer**, v. 61, p. 749-755, 1995.
- BAKOS, Lúcio. Melanomas malignos e etnia. **An Bras Dermatol**, v. 66, n. 6, p. 299-302, 1991.
- BALCH, C.M., SOONG, S.J., MURAD, T.M. et al. A multifactor analysis of melanoma: prognostic factors in patients with stage I melanoma. **Surgery**, v. 86, p. 342-351, 1979.

- BALCH, Charles M. Changing trends in melanoma. **Melanoma Letter**, v. 5, n. 1, p. 1, 1987.
- BALCH, Charles M., SOONG, Seng-Jaw, MURAD, Tarig M. et al. A multifactorial analysis of melanoma. III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). **Ann Surg**, p. 377-388, Mar. 1981.
- BALL, A.S., THOMAS, J. Surgical management of malignant melanoma. **Br Med Bull**, v. 51, n. 3, p. 584-608. Jul. 1995.
- BARNHILL, Raymond L., FINE, Judith A., ROUSH, George C. et al. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. **Cancer**, v. 78, n. 3, p. 427-432, Aug. 1996.
- BARNHILL, Raymond L., MIHM Jr., Martin C., FITZPATRICK, Thomas B. et al. Neoplasms: Malignant melanoma. In: FITZPATRICK, Thomas B., EISEN, Arthur Z., WOLFF, Klaus et al. **Dermatology in General Medicine**. 4. ed. McGraw-Hill, Ind. 1993.
- BARTELS, Peter H. Quantitation in Histopathology. Objectives, origins, digital image analysis, and unresolved issues. In: MARCHEVSKY, Alberto M., BARTELS, Peter H. (eds.). **Image Analysis. A primer for pathologists**. New York: Raven Press. 1994.
- BARTELS, Peter H., THOMPSON, Deborah. The video photometer. In: MARCHEVSKY, Alberto M., BARTELS, Peter H. (eds.). **Image Analysis. A primer for pathologists**. New York: Raven Press. 1994.
- BARTKOWIAK, D., SCHUMAN, J., OTTO, F.J. et al. DNA flow cytometry in the prognosis of primary malignant melanoma. **Oncology**, v. 48, n. 1, p. 39-43. 1991.
- BELL, M., BEYL, C.M., SCHOPF, R.E. et al. Light exposure of the lower leg as a pathogenetic factor in the occurrence of malignant melanoma. **Dermatology**, v. 185, p. 257-261, 1992.
- BENNETT, Donald R., WASSON, Dennis, MacARTHUR, John D. et al. The effect of misdiagnosis and delay in diagnosis on clinical outcome in melanomas of the foot. **J American College of Surgeons**, v. 179, p. 279-284, Sept. 1994.
- BENNETT, J.P., HALL, Per. Moles and melanoma: a history. **Ann R Coll Surg Engl**, v. 76, p. 373-380, 1994.
- BINDER, M., DOLEZAL, I., WOLFF, K. et al. Stereologic estimation of volume - weighted mean nuclear volume as a predictor of prognosis in "thin" malignant melanoma. **J Invest Dermatol**, v. 99, n. 2, p. 180-103. Aug. 1992.
- BLESSING, K. McLAREN, K.M., McLEAN, A. et al. Thin malignant melanomas (< 1.5 mm) with metastasis: a histological study and survival analysis. **Histopathology**, v. 17, p. 389-395, 1990.
- BLISS, Judith M., FORD, Deborah, SWERDLOW, Anthony J. et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. **Int J Cancer**, v. 62, p. 367-376, 1995.

- BOOHER, Robert J. Recognition and treatment of melanoma. **Surg Clin N Amer**, v. 49, n. 2, p. 389-405, Apr. 1969.
- BRESLOW, Alexander. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. **Ann Surgery**, v. 172, n. 5, p. 902-908, Nov. 1970.
- _____. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. **J Cutan Pathol**, v. 6, p. 208-212, 1979.
- BROZENA, Stephen J., FENSKE, Neil A., PEREZ, Ileana R. Epidemiology of Malignant Melanoma, Worldwide incidence, and etiologic factors. **Seminars in Surgical Oncology**, v. 9, p. 165-167, 1993.
- BUCCHI, Lauro, SERAFINI, Monica, LANZANOVA, Giuseppe. Breslow thickness of cutaneous malignant melanoma in Ravenna (northern Italy) 1981-1990. **Tumori**, v. 78. p. 94-97, 1992.
- BURDEN, A.D., VESTEY, J.P., SIREL, J.M. et al. Multiple primary melanoma: risk factors and prognostic implications. **BMJ**, v. 309, p. 375-376, Aug. 1994.
- BURTON, R.C., ARMSTRONG, B.K. Recent incidence trends imply a non-metastasising form of invasive melanoma. **Melanoma Res**, v. 4, p. 107, 1994.
- BURTON, R.C., COATES, M.S., HERSEY, P. et al. An analysis of a melanoma epidemic. **Int J Cancer**, v. 55, p. 765, 1993.
- BURTON, Robert C., ARMSTRONG, Bruce K. Current melanoma epidemic: a nonmetastasising form of melanoma? **World J Surg**, v. 19, p. 330-333, 1995.
- BÜTTNER, Petra, GARBE, Claus, BERTZ, Jochen et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of clark's level for prognostic classification. **Cancer**, v. 75, n. 10, p. 2499-2506, May. 1995.
- BUZAID, Antonio C., TINOCO, Lygia A., JENDIROBA, David et al. Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. **J Clin Oncology**, v. 13, n. 9, p. 2361-2368, Sept. 1995.
- CALDER, C.J., CAMPBELL, A.P., PLASTOW, S.R. Measurement techniques for melanoma: a statistical comparison. **J Clin Pathol**, v. 43, p. 922-923, 1990.
- CARMICHAEL, Vicki E., WILSON, Kenneth S. Primary cutaneous malignant melanoma: experience of the british colombia cancer agency from 1972 to 1981. **CJS**, v. 35, n. 6, p. 589-597, Dec. 1992.
- CASCINELLI, N., MARUBINI, E., BORABITO, A. et al. Prognostic factors for stage I malignant melanoma of the skin: a review. **Stat Med**, v. 4, p. 265-278, 1985.
- CHUNG, Sung J. Formula expressing a relationship among lesion thickness and time after diagnosis and survival probability in patients with malignant melanoma. **Int J Biomed Comput**, v. 37, p. 171-180, 1994.
- CLARK Jr., W.H., MIHM Jr., M.C. Lentigo maligno and lentigo maligna melanoma. **Am J Pathol**, v. 55, p. 39-67, 1969.

- CLARK Jr., Wallace H., AINSWORTH, Ann M., BERNARDINO, Evelina A. et al. Biología del desarrollo de los melanomas malignos humanos primarios. In: Clark, Wallace H. (org.) **Melanomas cutaneos malignos**. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 1976.
- CLARK Jr., Wallace H., ELDER, David E., GUERRY IV, DuPont et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. **J Natl Cancer Inst**, v. 81, p. 1893-1904, 1989.
- CLARK Jr., Wallace H., FROM Lynn, BERNARDINO, Evelina et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. **Cancer Research**, v. 29, p. 705-726, Mar. 1969.
- CLEMENTE, Claudio G., MIHM Jr., Martin C., BUFALINO, Rosaria et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. **Cancer**, v. 77, n. 7, p. 1303-1310, Apr. 1996.
- COCHRAN, A.J. Histology and prognosis in malignant melanoma. **J Path**, v. 97, p. 459-468, 1969.
- COHEN, Lisa M. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. **J Am Acad Dermatol**, v. 33. n. 6, p. 923-932, Dec. 1995.
- COIT, Daniel, SAUVEN, Paul, BRENNAN, Murray. Prognosis of thick cutaneous melanoma of the trunk and extremity. **Arch Surg**, v. 125, p. 322-326, 1990.
- COLEMAN, W.P. III, LORIA, P.R., REED, R.J. et al. Acral lentiginous melanoma. **Arch Dermatol**, v. 116, p. 773-776, 1980.
- COLLOBY, Peter S., WEST Kevin P. FLETCHER Alan. Observer variation in the measurement of Breslow depth and Clark's level in thin cutaneous malignant melanoma. **J Path**, v. 163, p. 245-250, 1991.
- CORONA, Rosamaria, MELE, Alfonso, AMINI Mostafà et al. Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. **J Clin Oncology**, v. 14, n. 4, p. 1218-1223, Apr. 1996.
- DAS GUPTA, T., BOWDEN, L., BERG, J.W. Malignant melanoma of unknown origin. **Surg Gynecol Obstet**, v. 117, p. 341, 1963.
- DAVIS, Neville C., MCLEOD, G. Roderick, BEARDMORE, Graeme L. et al. Primary cutaneous melanoma: a report from the Queensland melanoma project. In: *Ca-A cancer journal for clinicians*. v. 26, n. 2, p. 80-107, Mar./Apr. 1976.
- DAY Jr., Calvin L., MIHM Jr, MARTIN C., SOBER, Arthur J. et al. Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76-1.69 mm in thickness. **Ann Surg**, v. 195, n. 1, p. 30-34. 1982 (a).
- DAY Jr., Calvin L., MIHM Jr., MARTIN C., LEW, Robert A. et al. Prognostic factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99 mm). **Ann Surg**, v. 195, n. 1, p. 35-43, 1982 (b).

- DAY Jr., Calvin L., LEW, Robert A., MIHM Jr., Martin C. et al. A multivariate analysis of prognostic factors for melanoma patients with lesions ≥ 3.65 mm in thickness. **Ann Surg**, v. 195, n. 1, p. 44-49, 1982 (c).
- DeCOSSE, Jerome J., McNEER, Gordon. Superficial melanoma. **Arch Surg**, v. 99, p. 531-534. Oct. 1969.
- DENNIS, L.K. WHITE, E., LEE, JAH. Recent cohort trends in malignant melanoma by anatomic site in the United states. **Cancer Causes Control**, v. 4, p. 93-100, 1993.
- DRZEWIECKI, K.T., FRYDMAN, H., ANDERSEN, P. Kragh et al. Malignant melanoma changing trends in factors influencing metastasis-free survival from 1964 to 1982. **Cancer**, v. 65, p. 362-366, 1990.
- DU VIVIER, A.W.P., WILLIAMS, H.C., BRETT, J.V. et al. How do malignant melanomas present and does this correlate with the seven-point check-list? **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 16, p. 344-347, 1991.
- ELDER, David E. Skin Cancer. Melanoma and other specific nonmelanoma skin cancers. **Cancer**, v. 75, p. 245-256. 1995.
- ELDER, David E., MURPHY, George F. **Atlas of tumor pathology. Melanocytic tumors of the skin**. 3. ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1991. Fasc. 2.
- ELWOOD, J. Mark. Epidemiology and Control of melanoma in white populations and in Japan. **J Invest Dermatol**, v. 92, p. 214S-221S, 1989.
- ELWOOD, J.M., GALLAGHER, R.P., HILL, G.B. et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada melanoma study. **Br Med J**, v. 288, p. 99-102, Jan. 1984.
- EPSTEIN, Ervin, BRAGG, Kay. Curability of melanoma: A 25-year retrospective study. **Cancer**, v. 46, p. 818-821, 1980.
- EVERITT, BS. Measurement in Medicine. In: _____. **Statistical methods for medical investigations Oxford University Press**. New York, 1989.
- FLEIBLEMAN, C.E., STALL, H., MAIZE, J.C. Melanoma of the palm, sole and nailbed. A clinicopathologic study. **Cancer**, v. 46, p. 2492, 1980.
- FEUN, Lynn G., RAUB Jr., W.A., DUNCAN, R.C. et al. Melanoma in a southeastern hispanic population. **Cancer Detection and Prevention**, v. 18, n. 2, p. 145-152, 1994.
- FITZPATRICK, T.B., RHODES, A.R., SOBER, A.J. et al. Primary malignant melanoma of the skin: the call for action to identify persons at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanoma. **Pigment Cell**, v. 9, p. 110-117, 1988.
- FORD, Deborah, BLISS, Judith M., SWERDLOW, Anthony J. et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. **Int J Cancer**, v. 62, p. 377-381, 1995.

- FORTIN, P.T., FREIBERG, A.A., REES, R. et al. Malignant melanoma of the foot and ankle. **J Bone Joint Surg Am**, v. 77, n. 9, p. 1396-1403. Sep. 1995.
- FRIEDMAN R.J., RIGEL, D.S., KOPF, A.W. et al. Malignant melanoma is superior to thickness as a prognostic indicator. Preliminary observation. **Dermatol Clin**, v. 9, n. 4, p. 643-648. Oct. 1991.
- FRIEDMAN, R.J., RIGEL, D.S., KOPF, A.W. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. **CA Cancer J Clin**, v. 35, n. 3, p. 4-25. 1985.
- GALLAGHER, Richard P., McLEAN, David I., YANG, C. Paul et al. Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. **Arch Dermatol**, v. 126, p. 770-776, June. 1990.
- GAMEL, John W, GEORGE, Stephen L., STANLEY, Wilma E. et al. Skin melanoma. Cured fraction and survival time as functions of thickness, site, histologic type, age, and sex. **Cancer**, v. 72, p. 1219-1223. 1993.
- GARBE, Claus, BÜTTNER, Petra, WEIB, Jürgen 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**, v. 102, p. 695-699, 1994.
- GARBE, Claus, BÜTTNER, Petra, BERTZ, Jochen et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. **Cancer**, v. 75, p. 2484-2491, 1995 (a).
- _____. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. **Cancer**, v. 75, p. 2492-2498, 1995 (b).
- GARLAND, Cedric F., GARLAND, Frank C., GORHAM, Edward D. Could sunscreens increase melanoma risk? **Am J Public Health**, v. 82, n. 4, p. 614-615. [Letter]
- GARNIS-JONES, Sylvia, JACKSON, Robert. Origin of the nevus cell: a retrospective. **Int J Dermatol**, v. 31, n. 4, p. 291-194, Apr. 1992.
- GELLER, Alan C., MILLER, Donald R., LEW, Robert A. et al. Cutaneous melanoma mortality among the socioeconomically disadvantaged in Massachusetts. **Am J Public Health**, v. 86, p. 538-543, 1996.
- GIL, Joan, BARBA, Joseph. Principles of stereology. Computerized applications to anatomic pathology. In: MARCHEVSKY, Alberto M., BARTELS, Peter H. (eds.). **Image Analysis. A primer for pathologists**. New York: Raven Press. 1994.
- GILES, G., STAPLES, M., McCREDIE, M. et al. Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. **Melanoma Res**, v. 5, n. 6, p. 433-438, Dec. 1995.
- GILES, Graham G., ARMSTRONG, Bruce K., BURTON, Robert C. et al. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. **BMJ**, v. 312, p. 1121-1125, May. 1996.

- GLASS, L. Frank, GUFFEY, Jean M. SCHROER, Kenneth R. et al. Histopathologic study of recurrent Clark level II melanomas. **Seminars in Surgical Oncology**, v. 9, p. 202-207, 1993.
- GONÇALVES, E.C., SANTOS, M.A.R., GOBBI, H. Melanoma cutâneo: diagnóstico clínico x anatomopatológico. **Rev Ass Med Brasil**, v. 38, n. 4, p. 201-203, 1992.
- GREEN, Adèle. A theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia. **Cancer Causes Control**, v. 3, p. 513-516, 1992.
- GREENBERG, Robert D. Malignant melanoma. **Connecticut Medicine**, v. 58, n. 10, p. 625-627. 1994. [Editorial]
- GROB, J.J., GOVERNET, J. AYMAR, D. et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. **Cancer**, v. 66, p. 387-395, 1990.
- GUILLÉN, F.J. et al. Pigmented melanocytic lesions of the conjunctiva a new approach to their classification. **Pathology**, v. 17, p. 275, 1985.
- HEENAN, P.J., ELDER, D.E. SOBIN, L.H. et al. **Histological typing of skin tumours**. 2. ed. Springer, 1996.
- HEENAN, P.J., MATZ, L.R., BLACKWELL, J.B. et al. Inter-observer variation between pathologists in the classification of cutaneous malignant melanoma in Western Australia. **Histopathology**, v. 8, p. 717-729, 1984.
- HEENAN, Peter J, ENGLISH, Dallas R., HOLMAN, C. D'Arcy J. et al. Survival among patients with clinical stage I cutaneous malignant melanoma diagnosed in Western Australia in 1975/1976 and 1980/1981. **Cancer**, v. 68, p. 2079-2087, 1991.
- HENNRİKUS, Deborah, GIRGIS, Afaf, REDMAN, Selina et al. A community study of Delay in presenting with signs of melanoma to medical practitioners. **Arch Dermatol**, v. 127, p. 356-361, 1991.
- HERD, R.M., COOPER, E.J., HUNTER, J.A.A. et al. Cutaneous malignant melanoma. Publicity, screening clinics and survival - the Edinburgh experience 1982-90. **Br J Dermatol**, v. 132, p. 563-570, 1995.
- HERMANEK, P., SOBIN, L.H. (eds) (1992) TNM Classification of malignant tumors, 4th end (2nd revision). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York.
- HERRON, John. The geographical distribution of malignant melanoma in Queensland. **Med J Aust.**, p. 892-894, 1969.
- HILL, Gerry B. Malignant melanoma: girding our loins again. **Can Med Assoc J**, v. 147, n. 4, p. 409-410, 1992. [Editorial]
- HIYAMA, Darryl T. Malignant melanoma: current management. **OHIO Medicine**, p. 360-365, May. 1990.
- HOLLY, Elizabeth A., KELLY, John W., SHPALL, Steven N. et al. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. **J Am Acad Dermatol**, v. 17, p. 459-468, 1987.

- HORGAN, K., HUGHES, L.E. Review staging of melanoma. **Clinical Radiology**, v. 48, p. 297-300, 1993.
- HOWELL, J.B. Malignant melanoma: a major cancer hazard for the 21st century. **Southern Medical Journal**, v. 88, n. 4, Apr. 1995. [Editorial]
- JELFS, Paul L., GILES, Graham, SHUGG, Dace et al. Cutaneous malignant melanoma in Australia, 1989. **Med J Aust**, v. 161, p. 182-187, 1994.
- JOHNSON, Neil, MANT, David, NEWTON, Julia et al. Role of primary care in the prevention of malignant melanoma. **British J of General Practice**, v. 44, p. 523-526, Nov. 1994.
- JOHNSON, Timothy M., SONDAK, Vernon K. A centimeter here, a centimeter there: Does it matter? **J Am Acad Dermatol**, v. 33, p. 532-534, p. 1995. [Editorial]
- KAMINO, H., KIRYO, H., RATECH, H. Small malignant melanomas. Clinicopathologic correlation and DNA ploidy analysis. **J Am Acad Dermatol**, v. 22, p. 1032-1238, 1990.
- KANG, Sewon, BARNHILL, Raymond L., MIHM, Martin et al. Multiple primary cutaneous melanomas. **Cancer**, v. 70, p. 1911-1916, 1992.
- KARAKOUSIS, C.P., DRISCOLL, D.L. Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. **Eur J Cancer**, v. 31^A, n. 3, p. 320-324, 1995.
- KARAKOUSIS, Constantine P., EMRICH, Lawrence J. RAO, Uma. Tumor thickness and prognosis in clinical stage I malignant melanoma. **Cancer**, v. 64, p. 1432-1436, 1989.
- KATSAMBAS, Andreas, NICOLAIDOU, Electra. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure. Recent developments in epidemiology. **Arch Dermatol**, v. 132, p. 444-450, Apr. 1996.
- KELLY, John W., SAGEBIEL, Richard W., CLYMAN, Stephen, et al. Thin level IV malignant melanoma. **Ann Surg**, v. 202, n. 1, p. 98-103, July. 1985.
- KELSEY, Jennifer L., THOMPSON, W. Douglas, EVANS, Alfred S. Measurement Error. In: _____. **Methods in observational epidemiology**. New York: Oxford. 1986.
- KOH, H.K., GELLER, A.C. Melanoma control in the United States: current status. **Cancer Research**, v. 139, p. 215-224, 1995.
- KRIEGER, Nancy, HIATT, Robert A., SAGEBIEL, Richard W. et al. inter-observer variability among pathologists' evaluation of malignant melanoma: effects upon an analytic study. **J Clin Epidemiol**, v. 47, n. 8, p. 897-902. 1994.
- LARSEN, T.E., MOGENSEN, S.B. HOLME, I. Clinical and histological intercorrelations in pigmented naevi indicating potential melanoma precursor lesions. **APMIS**, V. 96, p. 147-154, 1988.
- LEE, J.A.H. The melanoma epidemic thus far. **Mayo Clin Proc**, v. 65, p. 1368-1371, 1990. [Editorial]

- LEE, J.A.H., MERRILL, J.M. Sunlight and the aetiology of malignant melanoma: a synthesis. **Med J Aust.**, p. 846-851. Oct. 1970.
- LEES V.C., BRIGGS, J.C. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. **Br J Surg**, v. 78, p. 1108-1110, 1991.
- LEVER, Walter F., SCHAUMBURG-LEVER, Gundula. Melanocytic nevi and malignant melanoma. In: _____. **Histopathology of the skin**. 6. ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1983.
- LINDERGÅRD, B. Mortality and fatality of cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1982-1986. **Biomed & Pharmacother**, v. 44, p. 495-501, 1990.
- LOPRANSRI, S., MIHM Jr., M.C. Clinical and pathological correlation of malignant melanoma. **J Cutan Pathol**, v. 6, p. 180-194, 1979.
- MackIE, Rona M. The role of sunlight in the aetiology of cutaneous malignant melanoma. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 6, p. 407-410, 1981.
- MackIE, Rona M. Naevi and other developmental defects. In: ROOK, Arthur, WILKINSON, D.S., EBLING, F.J.G., et al. **Textbook of dermatology**. 4. ed. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1986. v. 1.
- MackIE, Rona M., FREUDENBERGER, T., AITCHISON, T.C. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. **Lancet**, p. 487-490, 1989.
- MackIE, Rona, HUNTER, J.A.A., AITCHISON, T.C. et al. Cutaneous malignant melanoma, Scotland, 1979-89. **Lancet**, v. 339, p. 971-975, Apr. 1992.
- MackIE, R.M., AITCHISON, T., SIREL, J.M. et al. Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the scottish melanoma group database 1979-86, and their subsequent validation. **Brit J Cancer**, v. 71, p. 173-176, 1995.
- MackIE, Rona M, HOLE David J. Incidence and thickness of primary tumours and survival of patients with cutaneous malignant melanoma in relation to socioeconomic status. **BMJ**, v. 312, p. 1125-1128. 1996.
- MAGNUS, Knut. Habits of sun exposure and risk of malignant melanoma: an analysis of incidence rates in Norway 1955-1977 by cohort, sex, age and primary tumor site. **Cancer**, v. 48, p. 2329-2335, 1981.
- MARKS, Robin, McCARTHY, William H. Skin cancer: increasing incidence and public awareness. **Med J Aust**, v. 153, p. 505-506. Nov. 1990.
- MARGHOOB, Ashfaq A., SLADE, Johnny, SALOPEK, Thomas G. et al. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. **Cancer**, v. 75, p. 707-714, 1995.
- MARKS, Robin. An overview of skin cancers. Incidence and causation. **Cancer**, v. 75, p. 607-612, 1995.
- McGOVERN, V.J. The classifications of melanoma and its relationship with prognosis. **Pathology**, v. 2, p. 85-98, 1970.

- McGOVERN, V.J., SHAW, H.M., MILTON, G.W. et al. Prognostic significance of the histological features of malignant melanoma. **Histopathology**, v. 3, p. 385-393, 1979.
- McNEER, Gordon, GUPTA, Taposh Das. Prognosis in malignant melanoma. **Surgery**, v. 56, n. 3. p. 512-518, 1964.
- McWHIRTER, W.J., DOBSON, C. Childhood melanoma in Australia. **World J. Surg**, v. 19, p. 334-336, 1995.
- MEHNET, J.H., HEARD, J.L. Staging of malignant melanomas by depth of invasion: a proposed index to prognosis. **Am J Surg**, v. 110, p. 168-176, 1965.
- MELIA, J., COOPER, E.J., PROST, T. et al. Cancer research campaign health education programme to promote the early detection of cutaneous malignant melanoma. II. Characteristics and incidence of melanoma. **Brit J Dermatol**, v. 132, p. 414-421, 1995.
- MENDONÇA, Gulnar Azevedo e Silva. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. **Rev. Saúde Públ**, v. 26, n. 4, p. 290-294, 1992.
- MIGLIAVACCA, Alceu, GUIMARÃES, José Ricardo, HOFMANN, Elaine. Melanoma: experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS, de 1973 a 1990. **Rev Bras Cancerol**, v. 39, n. 1, p. 27-33, 1993.
- MIHM Jr., Martin C., CLARK Jr., Wallace H., FROM, Lynn. The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. **N Eng J Med**, v. 284, n. 19, p. 1078-1082. May. 1971.
- MIHM Jr, Martin C., CLARK, Wallace H., REED, Richard J. Diagnóstico clínico de melanoma maligno. In: Clark, Wallace H. (org.) **Melanomas cutaneous malignos**. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 1976.
- MIHM Jr., Martin C., GOOGE, Paul B. Problems in various subtypes of malignant melanoma. In: _____. **Problematic pigmented lesions: a case method approach**. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990.
- _____. Special features of premalignant and malignant mucosal melanocytic lesions. In: _____. **Problematic pigmented lesions: a case method approach**. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990.
- _____. Approach to microstaging of primary melanoma and evaluation of prognostic variabls. In: _____. **Problematic pigmented lesions: a case method approach**. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990.
- MILLER, M., ACKERMAN, A.B. How accurate are dermatologists in the diagnosis of melanoma? Degree of accuracy and implications. **Arch Dermatol**, v. 128, p. 559-560. 1992.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer (INCa). Coordenação de programas de Controle de Câncer (Pro-Onco). **Câncer no Brasil. Dados dos Registros de Base Populacional**. Rio de Janeiro: 1991.
- _____. _____. v. II, Rio de Janeiro: 1995.

- MISHIMA, Y. Melanosis circumscripta prae cancerosa (Dubreuilh). **Invest Dermatol**, v. 34, p. 361-375, 1960.
- MORTON, Donald L., DAVTYAN, David G., WANEK, Leslie A. et al. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. **Cancer**, v. 71, p. 3737-3743, 1993.
- MOYNIHAN, G.D. The 3 cases of melanoma: Time for a change? **J Am Acad Dermatol**, v. 30, p. 510-1, 1994. [Letter]
- NATIONAL CENTER FOR CHRONIC. Deaths from melanoma - United States, 1973-1992. **MMWR**, v. 44, n. 337, p. 343-347, 1995.
- NEWELL, Guy R. Is ultraviolet irradiation the sole cause of melanoma? **Melanoma Letter**, v. 5, n. 1, p. 2, 1987.
- NORMAN, James, CRUSE, C.Wayne, WELLS, Karen E. et al. Metastatic melanoma with and unknown primary. **Ann Plast Surg**, v. 28, p. 81-84, 1992.
- O'ROURKE, Michael G.E., BOURKE, Christopher. Recommended width of excision for primary malignant melanoma. **World J Surg**, v. 19, p. 343-345, 1995.
- ORCHARD, Guy, JONES, Edward Wilson. Immunocytochemistry in the diagnosis of malignant melanoma. **Br J Biomed Sci**, v. 51, p. 44-56, 1994.
- ØSTERLIND, A., TUCKER, M.A., HOU-JENSEN, K. et al. The danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. I. Importance of host factors. **Int J Cancer**, v. 42, p. 200-206, 1988.
- ØSTERLIND, Anne. Malignant melanoma in Denmark. **Acta Oncologica**, v. 29, fasc. 7, p. 833-854. p. 1990.
- PARK, K.G.M., BLESSING, K. McLAREN, K.M. et al. A study of thin (< 1.5 mm) malignant melanomas with poor prognosis. **British Journal of Plastic Surgery**, v. 46, p. 607-610, 1993.
- PASTORFIDE, G.C., KIBBI, A.G., ROA, A.L. et al. Image analysis of stage 1 melanoma (1.00-2.50 mm): lymphocytic infiltrates related to metastasis and survival. **J Cutan Pathol**, v. 19, p. 390-397, 1992.
- PEHAMBERGER, Hubert, BINDER, Michael, KNOLLMAYER, Susanne et al. Immediate effects of a public education campaign on prognostic features of melanoma. **J Am Acad Dermatol**, v. 29, n. 1, p. 106-109. July. 1993.
- PION, Ira A., RIGEL, Darrell S., GARFINKEL, Lawrence et al. Occupation and the risk of malignant melanoma. **Cancer**, v. 75, p. 637-644, 1995.
- PONDES, Sandra, HUNTER, John A.A., WHITE, Hugh et al. Cutaneous malignant melanoma in South-east Scotland. **Quarterly Journal of Medicine**, n. 197, p. 103-121, 1981.
- PONTIKES, Leon A., TEMPLE, Walley J., CASSAR, Stephen L. et al. Influence of level and depth on recurrence rate in thin melanomas. **The American Journal of Surgery**, v. 165, p. 225-228, Feb. 1993.

- PRADE, M., SANCHO-GARNIER, H., CESARINI, J.P. et al. Difficulties encountered in the application of Clark classification and the Breslow thickness measurement in cutaneous malignant melanoma. **Int J Cancer**, v. 26, p. 159-163. 1980.
- PRITCHARD, Meredyth L., WOOSLEY, John T. Comparison of two prognostic models predicting survival in patients with malignant melanoma. **Hum Pathol**, v. 26, p. 1028-1031, 1995.
- REINTGEN, D.S., McCARTY Jr., K.M., COX, E. et al. Malignant melanoma in black American and white American populations: a comparative review. **JAMA**, v. 248, p. 1856. 1982.
- RHODES, Arthur R. Neoplasms: benign neoplasias, hyperplasias, and dysplasias of melanocytes. In: FITZPATRICK, Thomas B., EISEN, Arthur Z., WOLFF, Klaus et al. **Dermatology in General Medicine**. 4. ed. McGraw-Hill, Ind. 1993.
- RIDGEWAY, Calvin A., HIEKEN, Tina J., RONAN, Salve G. et al. Acral lentiginous melanoma. **Arch Surg**, v. 130, p. 88-92, 1995.
- RIEGER, Edgar, SOYER, H. Peter. GARBE, Claus. Overall and site-specific risk of malignant melanoma associated with nevus counts at different body sites: a multicenter case-control study of the German central malignant-melanoma registry. **Int J Cancer**, v. 62, p. 393-397, 1995.
- RIGEL, D.S. Epidemiology and prognostic factors in malignant melanoma. **Ann Plast Surg**, v. 28, p. 7-8, 1992.
- RIGEL, D.S., FRIEDMAN, R.J., HOPF, A.W. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. **CA**, v. 35, p. 130-151, 1985.
- RIGEL, Darrell S., FRIEDMAN, Robert J., KOPF, Alfred W. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. **J Am Acad Dermal**, v. 34, n. 5, p. 839-847, May. 1996.
- RIZK, Samir N., RYAN, John J. Current concepts review: management of melanoma. **South Dakota**, p. 217-221. July. 1994.
- ROBIN, Marks. Skin cancer and the ozone hole. When is not enough likely to be too much? **Med J Aust**, v. 163, p. 578-579. Dez. 1995.
- RODER, David M., LUKE, Colin G., McCAUL Kieran A. et al. Trends in prognostic factors of melanoma in South Australia, 1981-1992: implications for health promotion. **Med J Aust**, v. 162, p. 25-29, 1995.
- ROTHMAN, K.J. **Modern Epidemiology**. Boston: Little, Brown and Company, 1986.
- RUITER, Dirk J. Clinical and pathologic diagnosis, staging and prognostic factors of melanoma, and management of primary disease. **Oncology**, v. 4, p. 357-367, 1992.

- SALOPEK, Thomas G., MARGHOOB, Ashfaq A., SLADE, Johnny M. et al. An estimate of the incidence of malignant melanoma in the United States. **Dermatol Surg**, v. 21, p. 301-305, 1995.
- SEMPLE, John L., GUPTA, Aditya K., FROM, Lynn et al. Does high-frequency (40-60 MHz) ultrasound imaging play a role in the clinical management of cutaneous melanoma? **Ann Plast Surg**, v. 34, p. 599-606, 1995.
- SETLOW, Richard B., WOODHEAD, Avril D. Temporal changes in the incidence of malignant melanoma: explanation from action spectra. **Mutation Research**, v. 307, p. 365-374, 1994.
- SHAFIR, R., HISS, J., TSUR, H. et al. Pitfalls in frozen section diagnosis of malignant melanoma. **Cancer**, v. 51, p. 1168-1170, 1983.
- SHAW, H.M., McGOVERN, V.J., MILTON, G.W. et al. Histologic features of tumors and the female superiority in survival from malignant melanoma. **Cancer**, v. 45, p. 1604-1608, 1980.
- SHAW, Helen M., McCARTHY, William H. Small-diameter malignant melanoma: a common diagnosis in New South Wales, Australia. **J Am Acad Dermatol**, v. 27, p. 679-682, 1992.
- SILVA, Vinicius Duval da. **Estudo comparativo entre microscopia ótica convencional e imagens microscópicas digitalizadas de derrames serosos**. Porto Alegre: UFRGS, 1995. Dissertação (Mestrado em Medicina: Gastroenterologia), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1995.
- SINGH, Rakesh K., GUTMAN, Mordechai, REICH, Reuven et al. Ultraviolet B irradiation promotes tumorigenic and metastatic properties in primary cutaneous melanoma via induction of interleukin 8. **Cancer Research**, v. 55, p. 3669-3674, Aug. 1995.
- SINHA, Tapen, BENEDICT, Rebecca. Relationship between latitude and melanoma incidence: international evidence. **Cancer Letters**, v. 99, p. 225-231. 1996.
- SKENDER-KALNENAS, Theresa M., ENGLISH, Dallas R., HEENAN, Peter J. Benign melanocytic lesions: risk markers of precursors of cutaneous melanoma? **J Am Acad Dermatol**, v. 33, p. 1000-1007, 1995.
- SLINGLUFF Jr., Craig L., VOLLMER, Robin T., REINTGEN, Douglas S. et al. Lethal "thin" malignant melanoma. **Ann Surg**, v. 208, n. 2, p. 150-161, Aug. 1988.
- SLINGLUFF Jr., Craig L., VOLLMER, Robin T., SEIGLER, Hilliard F. Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. **Surgery**, v. 113, p. 330-339, 1993.
- SOBER, Arthur J., BURSTEIN, Jay M. Computerized digital image analysis: an aid for melanoma diagnosis. **J Dermatol**, v. 21, p. 885-890, 1994.

- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA/SECÇÃO RS. **Resultados da campanha de prevenção do câncer de pele.** A experiência do Rio Grande do Sul. 1995.
- SPSS. **SPSS release 6.0.** Chicago: SPSS Inc. 1993.
- STAEHELIN, J. BLUMTHALER, M., AMBACH, W. et al. Skin cancer and the ozone shield. **Lancet**, v. 336, p. 502. 1990.
- STANGANELLI, Ignazio, RACCAGNI, Antonio Ascari, BALDASSARI, Laura et. al. Analysis of Breslow tumor thickness distribution of skin melanoma in the italian region of Romagna, 1986-1991. **Tumori**, v. 80, p. 416,421, 1994.
- STEINER, Andreas, PEHAMBERGER, Hubert, BINDER, Michael et al. Pigmented spitz nevi: improvement of the diagnostic accuracy by epiluminescence microscopy. **J Am Acad Dermatol**, v. 27, p. 697-701, 1992.
- STIDHAM, Katrina R., JOHNSON, Jeffrey L., SEIGLER, Hilliard. Survival superiority of females with melanoma. . A multivariate analysis of 6383 patients exploring the significance of gender in prognostic outcome. **Arch Surg**, v. 129, p. 316-324, 1994.
- STOLZ, Wilhelm, BRAUN-FALCO, Otto, BILEK, Peter et al. History of skin-surface microscopy. In: _____. **Color Atlas of Dermatoscopy. Blackwell Science Ltd. 1993.**
- STREETLY, Allison, MARKOWE, Hugh. Changing trends in the epidemiology of malignant melanoma: gender differences and their implications of public health. **Int J Epidemiol**, v. 24, p. 897-907, 1995.
- SUGIHARA, Tsuneki, YOSHIDA, Tetsunori, KOKUBU, Ichiro et al. Prognostic evaluation of cutaneous malignant melanoma based on the pTNM classification. **J Dermatol**, v. 21, p. 953-959, 1994.
- SWERDLOW, A.J. International trends in cutaneous melanoma. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 609, p. 235-251, 1990.
- SWERDLOW, A.J., ENGLISH, J.S.C., QIAO, Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. **J Am Acad Dermatol**, v. 32, n. 4, p. 595-599, 1995.
- TACKE, J., HAAGEN, G., HORNSTEIN, O.P. Clinical relevance of sonometry-derived tumour thickness in malignant melanoma - a statistical analysis. **Br J Dermatol**, v. 132, p. 209-214. 1995.
- TERSMETTE, A.C., COEBERGH, J.W., CASPARIE-VAN-VELSEN, I.J. et al. Invasive cutaneous melanoma in The Netherlands, 1989-1990. **Eur J Cancer Prev**, v. 5, n. 1, p. 69-74, Feb. 1996.
- THÖRN, Magnus, BERGSTRÖM, Reinhold, ADAMI, Hans-Olov et al. Trends in the incidence of malignant melanoma in Sweden, by anatomic site, 1960-1984. **Am J Epidemiol**, v. 132, n. 6, p. 1066-1077, 1990.
- THÖRN, Magnus, PONTÉN, Fredrik, BERGSTRÖM, Reinhold et al. Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a

- population-based study in Sweden. **J Natl Cancer Inst**, v. 86, p. 761-769, 1994.
- TIMMONS, M.J. Malignant melanoma excision margins: plastic surgery audit in Britain and Ireland, 1991, and a review. **British Journal of Plastic Surgery**, v. 46, p. 525-531, 1993.
- URTEAGA B., Oscar, PACK, George T. On the antiquity of melanoma. **Cancer**, v. 19, p. 607-610. May. 1966.
- VENEGAS, L.F.P., Flores, C., BLACHER, G.G. et al. Melanoma maligno cutâneo no Rio Grande do Sul: estudo de 101 casos. **Rev Ass Med Brasil**, v. 38, n. 3, p. 122-6, 1992.
- WALTER, Stephen D., MARRETT, Loraine D., FROM, Lynn et al. The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. **Am J Epidemiol**, v. 131, n. 2, p. 232-243, 1990.
- WALTON, Robert G. Recognition and importance of precursor lesions in the diagnosis of early cutaneous malignant melanoma. **Int J Dermatol**, v. 33, n. 5, p. 302-307, May. 1994.
- WARREN, B.F., DAVIES, J.D. Pierre Vernier's invention: a neglected tool of our trade. **Histopathology**, v. 18, p. 361-362, 1991.
- WEINSTOCK, M.A., SOBER, A.J. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. **Br J Dermatol**, v. 116, p. 303, 1987.
- WEINSTOCK, M.A., COLDITZ, G.A., WILLETT, W.C. et al. Melanoma and the sun: the effect of swimsuits and a "healthy" tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. **Am J Epidemiol**, v. 134, p. 462-470, 1991.
- WEINZWEIG, Norman, TUTHILL, Ralph J., YETMAN, Randall J. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicohistopathologic review. **Plast. Reconstr Surg**, v. 95, p. 548-555, 1995.
- WHITEMAN, D., GREEN, A. Melanoma and sunburn. **Cancer Causes Control**, v. 5, p. 564-572, 1994.
- WHITEMAN, David, VALERY, Patricia, McWHIRTER, William et al. Incidence of cutaneous childhood melanoma in Queensland, Australia. **Int J Cancer**, v. 63, p. 765-768, 1995.
- WILLIAMS, W.J., DAVIES, K., JONES, W.M. et al. Malignant melanoma of the skin: prognostic value of histology in 89 cases. **Br J Cancer**, v. 22, n. 3, p. 452-460. 1968.
- WOLF, Peter, DONAWHO, Cherrie K., KRIPKE, Margaret L. Effect of sunscreens on UV radiation-induced enhancement of melanoma growth in Mice. **J Natl Cancer Inst**, v. 86, n. 2, p. 99-105, Jan. 1994.
- WOODS, John E., TAYLOR, William F., PRITCHARD, Douglas J. et al. Is the BANS concept for malignant melanoma valid? **Am J Surgery**, v. 150, p. 452-155, 1985.

WORTH, Ann J., GALLAGHER, Richard P., ELWOOD, J. Mark. et al. Pathologic prognostic factors for cutaneous malignant melanoma: the Western Canada melanoma study. **Int J Cancer**, v. 43, p. 370-375, 1989.