



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Implicações terapêuticas e prognósticas da revisão de lâminas em doentes com melanoma

Fábio Pedro Gomes Figueira

Orientado por:

Doutor Vítor Rogério Borges Farricha

Maio'2023

1 Resumo

O melanoma é um tumor maligno que resulta da multiplicação incontrolável de melanócitos. Apesar de representar a minoria dos cancros cutâneos, é responsável pela maioria das suas mortes (1).

O método *gold-standard* para o diagnóstico definitivo do melanoma é a biópsia com posterior relatório anatomopatológico (2). De forma a estadiar o melanoma, neste relatório devem ser incluídas informações a respeito da espessura do tumor primário, presença ou não de ulceração, presença ou não de metástases microssatélite e o estado das margens (livres ou não). Existem também variáveis prognósticas que auxiliam na tomada de decisão entre as quais o subtipo histológico, o número de mitoses por milímetro quadrado (mm²), a presença ou não de invasão linfovascular, de neutropismo e de regressão (3).

No Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPOFG) é feita uma reavaliação de lâminas a todos os doentes que sejam referenciados com um diagnóstico de melanoma.

Assim, o objetivo deste trabalho final de mestrado foi o de aferir a importância terapêutica e prognóstica da revisão de lâminas em doentes com melanoma. Para tal foi feito um estudo retrospectivo através da análise dos processos clínicos e posterior comparação dos relatórios anatomopatológicos exteriores a esta instituição e da respetiva revisão de lâminas. Foi feita também uma revisão bibliográfica da literatura referente à epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, estadiamento, tratamento, prognóstico e mortalidade nos doentes com melanoma.

Palavras-chave: Melanoma cutâneo, discordância interobservador, revisão de lâminas, implicações terapêuticas, implicações prognósticas.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) pelos conteúdos nele apresentados.

2 Abstract

Melanoma is a malignant tumor that results from the uncontrollable multiplication of melanocytes. Despite representing the minority of skin cancer, it is responsible for most of their deaths (4).

The gold-standard method for the definitive diagnosis of melanoma is biopsy with subsequent anatomopathological report (2). In order to stage the melanoma, this report must include information regarding the thickness of the primary tumor, the presence or absence of ulceration, presence or absence of microsatellite metastases and the condition of the margins (free or not). There are also prognostic variables that help in decision-making including histological subtype, number of mitoses per mm², presence or absence of lymphovascular invasion, neutropism and regression (3).

At the IPOFG slides are reassessed for all patients who are referred with a diagnosis of melanoma.

Thus, the purpose of this work was to assess the therapeutic and prognostic importance of reviewing slides in patients with melanoma. To this end, a retrospective study was carried out through the analysis of clinical processes and subsequent comparison of anatomopathological reports outside this institution and the respective review of those slides. A literature review on epidemiology, risk factors, diagnosis, staging, treatment, prognosis and mortality in patients was also carried out.

Keywords: Cutaneous melanoma, interobserver disagreement, slide review, therapeutic implications, prognostic implications.

The Final Work is the sole responsibility of the author, and FMUL does not have any responsibility for the content presented in it.

3 Índice	
1 Resumo	2
2 Abstract.....	3
3 Índice	4
4 Lista de figuras.....	11
5 Lista de tabelas	13
6 Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	14
7 Glossário	17
8 Introdução	18
8.1 Origem	18
8.2 Localização	18
8.3 Evolução	18
9 Epidemiologia	20
9.1 Incidência mundial	20
9.2 Incidência em Portugal	20
9.3 Incidência mundial atendendo ao sexo	20
9.4 Prevalência de melanoma em Portugal.....	21
9.5 Mortalidade mundial	21
9.6 Mortalidade em Portugal.....	21
9.7 Mortalidade atendendo ao sexo	22
9.8 Incidência e mortalidade nos EUA.....	22
10 Fatores de risco	23
10.1 Introdução.....	23
10.2 Idade	23
10.3 Sexo.....	24
10.4 Raça.....	24
10.5 Fototipo.....	24
10.6 Nevos comuns.....	26
10.7 Nevos atípicos/displásicos	26
10.8 Nevos congênitos.....	27
10.9 História de queimaduras solares	28
10.10 Queratose actínica	29

10.11 Antecedentes de cancro da pele que não melanoma	29
10.12 Cancro na infância	29
10.13 Imunossupressão geral	30
10.13.1 Imunodeficiências primárias	30
10.13.2 Transplante de órgão sólido.....	31
10.13.3 Transplante de células hematopoiéticas.....	32
10.13.4 VIH/SIDA.....	33
10.14 História familiar.....	34
10.15 Exposição à radiação UV	35
10.15.1 Radiação UV do tipo A (UVA).....	36
10.15.2 Radiação UV do tipo B (UVB)	37
10.15.3 Radiação UV do tipo C (UVC)	37
10.15.4 Fatores que influenciam o grau de exposição à radiação UV	37
10.15.4.1 Época do ano	37
10.15.4.2 Faixa horária	38
10.15.4.3 Latitude.....	38
10.15.4.4 Altitude	38
10.15.4.5 Nuvens	38
10.15.4.6 Superfícies	38
10.16 Exposição intermitente à radiação UV	38
10.16.1 Índice UV	39
10.17 Exposição a radiação UV de forma artificial em centros de bronzamento	39
10.18 Fototerapia	41
10.18.1 PUVA.....	41
10.18.2 UVB	42
10.18.2.1 UVB de banda estreita.....	42
11 Diagnóstico	44
11.1 Anamnese	44
11.2 Exame objetivo	44
11.2.1 Acrónimo ABCDE.....	45
11.2.2 Sinal do “patinho feio”	45
11.2.3 “ <i>Little Red Riding Hood Sign</i> ”	46

11.2.4	Técnicas mais recentes.....	46
11.2.4.1	Microscopia de epiluminescência	46
11.2.4.2	Microscopia confocal de refletância	47
11.3	Biópsia cutânea.....	47
11.3.1	Tipos de biópsias cutâneas	47
11.3.2	Relatório anatomopatológico	48
11.3.3	Subtipo histológico	50
11.3.3.1	Melanoma de disseminação superficial	51
11.3.3.2	Melanoma nodular	51
11.3.3.3	Melanoma lentigo maligno	52
11.3.3.4	Melanoma acral lentiginoso	52
11.3.3.5	Melanoma desmoplásico	53
11.4	Testes adjuvantes	53
12	Estadiamento.....	54
12.1	Classificação T	54
12.1.1	Espessura.....	54
12.1.2	Ulceração.....	54
12.1.3	Categorização T	55
12.2	Classificação N.....	55
12.2.1	Metástases ganglionares clinicamente ocultas	56
12.2.1.1	Biópsia do gânglio sentinela	56
12.2.2	Metástases ganglionares clinicamente detetadas.....	56
12.2.3	Metástases microssatélite, satélite e em trânsito	56
12.2.4	<i>Matted nodes</i>	57
12.2.5	Categorização N.....	57
12.3	Classificação M.....	59
12.3.1	Categorização M.....	59
12.4	Estadiamento clínico e patológico	60
12.4.1	Estadiamento clínico	60
12.4.1.1	Categorização do estadiamento clínico	61
12.4.1.2	Exames imagiológicos.....	62
12.4.2	Estadiamento patológico.....	64

12.4.2.1	Categorização do estadiamento patológico.....	64
13	Tratamento.....	68
13.1	Estádios clínicos 0 e IA.....	68
13.1.1	Excisão alargada.....	68
13.2	Estádio clínico IB (T1b).....	69
13.3	Estádio clínico IB (T2a) ou II.....	69
13.4	Estádio clínico III.....	70
13.4.1	Doença limitada ressecável.....	70
13.4.2	Doença irresecável.....	71
13.5	Estádio clínico/patológico com envolvimento ganglionar regional clinicamente detetado.....	72
13.5.1	Doença ressecável.....	72
13.5.2	Doença irresecável/parcialmente ressecável.....	73
13.6	Estádio patológico IIIA.....	74
13.7	Estádio patológico IIIB/C/D.....	75
13.8	Estádio clínico/patológico IV.....	75
13.8.1	Doença oligometastática.....	75
13.8.2	Doença amplamente disseminada.....	76
14	Prognóstico.....	77
14.1	Idade.....	77
14.2	Sexo.....	77
14.3	Localização do melanoma.....	79
14.4	Número de gânglios linfáticos regionais envolvidos.....	81
14.5	Localização das metástases sistémicas.....	81
14.6	Elevação da LDH.....	81
14.7	Espessura do melanoma primário e ulceração.....	81
14.8	Nível de Clark.....	82
14.9	Número de mitoses por mm ²	82
14.10	Invasão linfovascular.....	82
14.11	Regressão.....	83
15	Mortalidade.....	84
15.1	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à subcategorização T ...	85

15.2	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à categoria N.....	86
15.2.1	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à subcategoria N.....	88
15.2.2	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à existência ou não de metástases microssatélite e/ou em trânsito	89
15.3	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à subcategorização M..	90
15.4	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo aos estadios patológicos	93
15.4.1	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo aos estadios patológicos de I a III.....	93
15.4.2	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo aos subgrupos dos estadios patológicos de I a II.....	93
15.4.3	Probabilidade de sobrevivência específica atendendo aos subgrupos do estadio patológico III.....	95
16	<i>Follow-up</i>	96
16.1	Recomendações para todos os doentes.....	96
16.2	Recomendações específicas	97
16.2.1	Estadio clínico/patológico 0.....	97
16.2.2	Estadios clínico/patológico IA a IIA.....	97
16.2.3	Estadios clínico/patológico IIB a IV.....	97
16.3	Recorrência do melanoma.....	97
16.3.1	Recorrência no local da cicatriz do melanoma primário.....	98
16.3.2	Recorrência local sob a forma de metástases satélite/em trânsito	98
16.3.3	Recorrência ganglionar regional.....	99
16.3.3.1	Recorrência ganglionar regional sem linfadenectomia prévia.....	99
16.3.3.2	Recorrência ganglionar regional com linfadenectomia prévia	100
16.3.4	Recorrência à distância	100
17	Métodos.....	101
17.1	Informações recolhidas.....	101
17.2	Análise estatística	101
18	Resultados	104
18.1	Localização do melanoma.....	104
18.2	Subtipo histológico	105

18.2.1. Alterações do subtipo histológico	106
18.3 Alterações na espessura do tumor primário	108
18.3.1 Relação entre as alterações da espessura e o subtipo histológico	109
18.4 Alterações na ulceração	111
18.4.1 Relação entre as alterações na ulceração e o subtipo histológico	111
18.5 Classificação T	113
18.5.1 Classificação T no relatório externo	113
18.5.2 Classificação T no relatório interno	113
18.5.3 Alterações na classificação T	114
18.5.4 Relação entre as alterações na classificação T e o subtipo histológico	116
18.6 Alterações nas dimensões recomendadas para excisão alargada	117
18.6.1 Relação entre as alterações nas dimensões recomendadas para excisão alargada e o subtipo histológico	118
18.7 Alterações na indicação para biópsia do gânglio sentinela	119
18.7.1 Relação entre as alterações na indicação para biópsia do gânglio sentinela e o subtipo histológico	120
18.8 Alterações na abordagem terapêutica	121
18.8.1 Relação entre as alterações na abordagem terapêutica e o subtipo histológico	122
18.9 Alterações no número de mitoses por mm ²	123
18.10 Alterações na angioinvasão	123
18.11 Alterações no neurotropismo	123
18.12 Alterações na regressão	123
18.13 Alterações nos TIL	123
18.14 Alterações na microssatelitose	124
19 Discussão	125
19.1 Idade	125
19.2 Sexo	125
19.2.1 Sexo e localização do melanoma primário	125
19.3 Subtipo histológico	126
19.4 Espessura do melanoma primário	128
19.5 Ulceração	130

19.5.1 Razões para as alterações verificadas na ulceração.....	132
19.6 Classificação T	133
19.7 Dimensões recomendadas para a excisão alargada	133
19.8 Biópsia do gânglio sentinela	134
19.9 Alterações da abordagem terapêutica	135
19.10 Número de mitoses por mm ²	135
19.11 Angioinvasão.....	136
19.12 Neurotropismo.....	136
19.13 Regressão	137
19.14 TIL.....	137
19.15 Microssateliteose.....	137
19.16 Limitações	138
20 Conclusão.....	139
21 Referências bibliográficas.....	140

4 Lista de figuras

Figura 1 - Significado do acrónimo ABCDE. Adaptado de (92).	45
Figura 2 - Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma nos estadios I e II atendendo à subcategorização T. Adaptado de (106).	85
Figura 3 - Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo à categoria N. Adaptado de (117).	87
Figura 4 – Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo à subcategorização N. Adaptado de (117).	88
Figura 5 – Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo à presença ou ausência de metástases microssatélite e/ou em trânsito. Adaptado de (117).	89
Figura 6 - Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo aos estadios patológicos de I a III. Adaptado de (117).	93
Figura 7 – Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo aos subgrupos dos estadios patológicos de I a II. Adaptado de (117).	94
Figura 8 – Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo aos subgrupos do estadio patológico III. Adaptado de (117).	95
Figura 9 - Número e proporção de casos do subtipo histológico no relatório anatomopatológico externo (A) e interno (B).	105
Figura 10 - Número e proporção de alterações do subtipo histológico entre o relatório externo e interno(A) e respetivo número e proporção de casos atendendo ao subtipo histológico final nos casos de melanoma em que houve alteração (B).	106
Figura 11 - Número e proporção dos respetivos subtipos histológicos finais atendendo ao subtipo histológico inicial.	107
Figura 12 - Número e proporção de alterações da espessura do tumor primário entre o relatório externo e interno (A) e respetivo tipo de alteração (B).	108
Figura 13 - Número e proporção de alterações da espessura do tumor primário atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.	109
Figura 14 - Número e proporção de alterações da ulceração do tumor primário entre o relatório externo e interno (A) e respetivo tipo de alteração (B).	111
Figura 15 - Número e proporção de alterações da ulceração do tumor primário atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.	111

Figura 16 - Número e proporção de casos incluídos e excluídos no relatório externo (A) e respectiva subcategorização T (B).....	113
Figura 17 - Número e proporção de casos incluídos e excluídos no relatório interno (A) e respectiva subcategorização T (B).....	113
Figura 18 - Número e proporção de alterações da classificação T entre o relatório externo e interno (A) e respetivo tipo de alteração (B).....	114
Figura 19 - Número e proporção de alterações da classificação T do tumor primário atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.....	116
Figura 20 - Número e proporção de alterações nas dimensões recomendadas para a excisão alargada entre o relatório externo e interno (A) e respetivo tipo de alteração (B).	117
Figura 21 - Número e proporção de alterações nas dimensões recomendadas para excisão alargada atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.	118
Figura 22 - Número e proporção de alterações na indicação para biópsia do gânglio sentinela entre o relatório externo e interno (A) e respetivo tipo de alteração (B)....	119
Figura 23 - Número e proporção de alterações na indicação para biópsia do gânglio sentinela atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.	120
Figura 24: Número e proporção de alterações na abordagem terapêutica entre o relatório externo e interno (A) e respetivas alterações (B).	121
Figura 25: Número e proporção de alterações na abordagem terapêutica atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.	122

5 Lista de tabelas

Tabela 1 - Categorização T. Adaptado de (22).	55
Tabela 2 - Categorização N. Adaptado de (22).....	57
Tabela 3 - Categorização M. Adaptado de (22).	59
Tabela 4 - Categorização do estadio clínico (22).	61
Tabela 5 - Categorização do estadio patológico. Adaptado de (22).	64
Tabela 6 - Estadiamento patológico III baseado nas categorias T e N (104).....	66
Tabela 7 - Alterações na classificação T entre o relatório externo e interno.	115

6 Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

mm ²	Milímetro quadrado
IPOFG	Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
FMUL	Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
cm	Centímetro(s)
SNC	Sistema nervoso central
UV	Ultravioleta
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
EUA	Estados Unidos da América
APCC	Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo
SPDV	Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia
DGS	Direção-Geral da Saúde
ACS	<i>American Cancer Society</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
IC	Intervalo de confiança
mm	Milímetro(s)
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
GATA2	<i>GATA binding protein 2</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i> (Terapêutica antirretroviral de alta eficácia)
CDKN2A	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A gene</i>
CDKN2A	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A protein</i>
ARF	<i>Alternative reading frame protein</i>
FAMMM	<i>Familial atypical multiple mole melanoma syndrome</i> (Síndrome familiar dos nevos atípicos-melanoma)
CDK4	<i>Cyclin-dependent kinase 4 gene</i>
BAP1	<i>BRCA1 associated protein-1 gene</i>
MITF	<i>Microphthalmia-associated transcription factor gene</i>
POT1	<i>Protection of telomeres 1 gene</i>

<i>BRCA1/2</i>	<i>Breast Cancer gene 1/2</i>
p53	Proteína p53
<i>PTEN</i>	<i>Phosphatase and tensin homolog gene</i>
<i>XPA</i>	<i>Xeroderma pigmentosum complementation group A gene</i>
<i>XPG</i>	<i>Xeroderma pigmentosum complementation group G gene</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
nm	Nanómetro(s)
UVA	UV tipo A
ADN	Ácido desoxirribonucleico
UVA2	UVA tipo 2
<i>TP53</i>	<i>Tumor protein p53 gene</i>
UVB	UV tipo B
6-4PPs	Fotoprodutos de (6-4)-pirimidina-pirimidona
UVC	UV tipo C
m	Metro(s)
IPMA	Instituto Português do Mar e da Atmosfera
PUVA	Psoraleno e UVA
UVA1	UVA tipo 1
ABCDE	Assimetria, Bordos, Cor, Diâmetro e Evolução
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
TIL tumor)	<i>Tumour infiltrating lymphocytes</i> (Linfócitos que infiltram o
OMS	Organização Mundial da Saúde
V600	Substituição do aminoácido valina no codão 600
<i>NF1</i>	<i>Neurofibromin 1 gene</i>
<i>NRAS</i>	<i>NRAS proto-oncogene</i>
<i>KIT</i>	<i>Proto-oncogene c-KIT</i>
<i>CCND1</i>	<i>Cyclin D1 gene</i>
<i>TERT</i>	<i>Telomerase reverse transcriptase gene</i>
<i>ALK</i>	<i>Anaplastic lymphoma kinase gene</i>
<i>BRAF</i>	<i>B-Raf proto-oncogene</i>

FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i> (Hibridação <i>in situ</i> por fluorescência)
NGS	<i>Next generation sequencing</i> (Sequenciação de nova geração)
TNM	<i>Tumor, nodes and metastases</i> (Tumor, nódulos e metástases)
Tis	<i>T in situ</i>
TC	Tomografia computadorizada
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i> (Tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada)
LDH	Lactato desidrogenase
cTNM	TNM clínico
pTNM	TNM patológico
yc/ypTNM	TNM pós-terapêutica/pós-terapêutica neoadjuvante
rTNM	TNM na recorrência/retratamento
RM	Ressonância magnética
T-VEC	<i>Talimogene laherparepvec</i>
MEK	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase gene</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
χ^2	Teste de Wald
IMDDP	<i>International Melanoma Database and Discovery Platform</i>
ICC	<i>Intraclass correlation coefficient</i> (Coeficiente de correlação intraclasses)
k	<i>Cohen's kappa statistic</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
NOS	<i>Not Otherwise Specified</i> (Sem outra especificação)
SAMPUS	<i>Superficial Atypical Melanocytic Proliferation Of Uncertain Significance</i> (Proliferação melanocítica atípica superficial de significado indeterminado)
SNS	Sistema Nacional de Saúde

7 Glossário

Risco relativo: É a razão entre a probabilidade de um evento ocorrer no grupo exposto sobre a probabilidade desse mesmo evento ocorrer no grupo não exposto (5).

Odds ratio: Representa a chance de um determinado *outcome* ocorrer aquando da exposição a algo em particular comparado à chance desse *outcome* ocorrer na ausência dessa mesma exposição (6).

Taxa de incidência padronizada: É a razão entre o número de casos observados numa dada população comparado ao número de casos expectável baseado numa população maior (7).

Excesso de risco absoluto: É a diferença entre o risco absoluto entre uma população exposta e uma população controlo (8).

Incidência cumulativa: É a proporção da população em risco que desenvolve o *outcome* de interesse num determinado período (9).

Incidence rate ratio: O *incidence rate ratio* permite a comparação da taxa de incidência entre um grupo exposto sobre a taxa de incidência de um grupo controlo (10).

Hazard ratio: É uma medida do efeito de uma intervenção num *outcome* ao longo do tempo (11).

Sobrevivência relativa: É a razão entre proporção de sobreviventes de uma determinada doença pela proporção de sobreviventes expectáveis num grupo controlo sem essa doença (12).

Excesso de risco relativo: Corresponde ao risco relativo subtraindo-se 1 valor (13).

Intraclass correlation coefficient (ICC): O ICC descreve o quão similares são os valores dentro do mesmo grupo (14).

Cohen's kappa statistic (k): O k mede o quão confiável é a medição de uma mesma variável categórica por 2 observadores (15).

8 Introdução

8.1 Origem

O melanoma é um tumor maligno com origem na multiplicação incontrolável de melanócitos, que são células derivadas dos melanoblastos e que migraram da crista neural para a pele, olhos e mucosas entre a 8ª e 10ª semanas de gestação. O melanócito é uma célula diferenciada que produz melanina por um processo que se denomina de melanogênese. Por processos dendríticos, os melanócitos que se encontram na camada basal da epiderme transferem melanossomas que são organelos onde ocorre a síntese, armazenamento e transporte de melanina para os queratinócitos e matrizes pilosas que se encontram à sua volta (16).

A maioria dos casos surge de novo, sendo que aproximadamente 30,0% dos melanomas estão associados a nevos congênitos ou displásicos/atípicos (17). Em relação aos nevos congênitos, o melanoma surge mais frequentemente em nevos congênitos gigantes, que são aqueles cujo maior eixo tem uma dimensão superior a 20,0 centímetros (cm) (18).

8.2 Localização

A localização mais frequente do melanoma é na pele, representando mais de 90,0% dos melanomas, na maioria dos casos na junção dermoepidérmica, podendo também originar-se a nível ocular (cerca de 5,0% dos casos), nas mucosas (em cerca de 1,0% dos casos, particularmente na mucosa respiratória, gastrointestinal e genitourinária) e em 2,2% o melanoma primário é de localização desconhecido (19). Ainda, dado que existe um pequeno número de melanócitos nas leptomeninges, em 1,0% dos casos o melanoma pode surgir primariamente no sistema nervoso central (SNC) (20). Por sua vez, na pele, o melanoma é mais frequente nas regiões expostas à radiação ultravioleta (UV), sendo mais frequente nas extremidades (43,0%), seguindo-se no tronco (34,0%), na face e pavilhão auricular (12,0%), no pescoço e couro cabeludo (7,0%) e noutras regiões/inclassificável (4,0%) (21). Apesar de constituir uma minoria dos cancros da pele, o melanoma é o responsável pela maioria das mortes causadas por cancro cutâneo (4).

8.3 Evolução

Habitualmente o melanoma evolui a partir de uma mancha hiperpigmentada, apresentado inicialmente uma fase de crescimento radiário restrito à epiderme e

estruturas anexiais associadas. Na epiderme não existem vasos sanguíneos nem linfáticos, pelo que estes melanócitos não têm teoricamente potencial biológico metastático, tratando-se assim de um melanoma *in situ*. No entanto já foram reportados casos de melanomas *in situ* com metástases síncronas/metácronas ganglionares regionais. Tal poderá ter acontecido pela não identificação de um foco dérmico invasivo ou pela regressão do componente invasivo do melanoma primário (22). Segue-se depois, durante um período variável, a fase de crescimento vertical, que, invadindo a derme e tecidos mais profundos, terá acesso à vasculatura linfática e sanguínea, adquirindo potencial metastático (1). Nestes casos estamos perante um melanoma invasivo. A maioria dos melanomas diagnosticados são melanomas *in situ* e melanomas com espessura igual ou inferior a 1,0 milímetros (mm) (23).

9 Epidemiologia

9.1 Incidência mundial

Segundo dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) (24), e a nível mundial, em 2020 a incidência de melanoma foi de 324.635 casos (1,7% do total de casos de cancro a nível mundial), tendo sido o 17º cancro com maior incidência no planeta nesse mesmo ano.

A região do planeta com mais casos de melanoma cutâneo diagnosticados em 2020 foi a Europa, tendo representado pouco menos de metade dos casos a nível mundial (150.627 casos/46,4%; 7º cancro com maior incidência); seguido da América do Norte com 105.172 casos (32,4%; 5º cancro com maior incidência); da Ásia com 23.753 casos (7,3%; 28º cancro com maior incidência); da Oceânia com 19.239 casos (5,9%; 3º cancro com maior incidência); da América Latina e Caraíbas com 18.881 casos (5,8%; 19º cancro com maior incidência); e finalmente da África com 6.963 casos (2,2%; 25º cancro com maior incidência).

Para termos uma melhor perspetiva a respeito da incidência de melanoma cutâneo e dada a discrepância entre a incidência em termos absolutos e a incidência comparando os outros cancros, é fundamental ter em consideração o número de casos por 100.000 habitantes. Assim, a região do planeta com mais casos de melanoma cutâneo diagnosticados em 2020 por 100.000 habitantes foi a Oceânia com 45,1 casos por 100.000 habitantes; seguido da América do Norte com 28,5 casos por 100.000 habitantes; da Europa com 20,1 casos por 100.000 habitantes; da América Latina e Caraíbas com 2,9 casos por 100.000 habitantes; da África com 0,6 casos por 100.000 habitantes; e da Ásia com 0,5 casos por 100.000 habitantes.

9.2 Incidência em Portugal

Em Portugal, em 2020, o melanoma cutâneo teve uma incidência de 1.071 casos (1,8% dos cancros diagnosticados em Portugal), o que representou 10,5 casos por 100.000 habitantes. Foi o 17º cancro com maior incidência em 2020.

9.3 Incidência mundial atendendo ao sexo

Em relação à incidência de melanoma atendendo ao sexo, a nível mundial, em 2020 o melanoma cutâneo foi mais frequente no sexo masculino (173.844 casos/53,6%), em comparação com o sexo feminino (150.791 casos/46,4%). Na Europa a maioria dos casos foi no sexo masculino (76.309 casos/50,7%) em comparação com o sexo feminino

(74.318 casos/49,3%); na América do Norte a maioria foi no sexo masculino (61.675 casos/58,6%) em comparação com o sexo feminino (43.497/41,4%); na Ásia a maioria foi no sexo masculino (12.390/52,2%) em comparação com o sexo feminino (11.363/47,8%); na Oceânia a maioria foi no sexo masculino (11.126/57,8%) em comparação com o sexo feminino (8.113/42,2%); na América Latina e Caraíbas a maioria foi no sexo feminino (9.648/51,1%) em comparação com o sexo masculino (9.233/49,9%); e na África a maioria foi no sexo feminino (3.852/55,3%) em comparação com o sexo masculino (3.111/44,7%).

9.4 Prevalência de melanoma em Portugal

Em Portugal a prevalência a 5 anos de melanoma cutâneo foi de 3.488 casos (2,1% dos cancros diagnosticados em Portugal), o que representou 34,2 casos por 100.000 habitantes.

9.5 Mortalidade mundial

Em relação ao número de mortes a nível mundial, em 2020 o melanoma cutâneo foi responsável por 57.043 mortes (22^º causa de morte oncológica a nível mundial), a maioria na Europa (26.360 mortes/46,2%; 18^a causa de morte por cancro); seguido da Ásia (11.986 mortes/21,0%; 27^a causa de morte por cancro); da América do Norte (8.412 mortes/14,7%; 18^a causa de morte por cancro); da América Latina e Caraíbas (5.657 mortes/9,9%; 22^a causa de morte por cancro); da África (2.679/4,7%; 29^a causa de morte por cancro); e da Oceânia (1.949 mortes/3,4%; 11^a causa de morte por cancro).

Para termos uma melhor perspetiva do número de mortes por melanoma cutâneo é fundamental, para além de números absolutos, ter em conta o número de mortes por 100.000 habitantes. Assim, em 2020 a região do planeta com mais mortes por 100.000 habitantes associada ao melanoma cutâneo foi a Oceânia com 4,6 mortes por 100.000 habitantes; seguida da Europa com 3,5 mortes por 100.000 habitantes; da América do Norte com 2,3 mortes por 100.000 habitantes; da América Latina e Caraíbas com 0,9 mortes por 100.000 habitantes; da Ásia com 0,3 mortes por 100.000 habitantes; e da África com 0,2 mortes por 100.000 habitantes.

9.6 Mortalidade em Portugal

Em Portugal, em 2020, o melanoma cutâneo foi responsável por 289 mortes (1,0% das mortes por cancro; 21^a causa de morte por cancro), o que representou 2,8 mortes por 100.000 habitantes.

9.7 Mortalidade atendendo ao sexo

Em relação ao número de mortes de melanoma nos diferentes sexos, a nível mundial, em 2020 o número de mortes foi superior no sexo masculino (32.385 casos/56,8%) em comparação com o sexo feminino (24.658 casos/43,2%). Na Europa a maioria das mortes ocorreu no sexo masculino (14.705 mortes/55,8%) em comparação com o sexo feminino (11.655 mortes/44,2%); na Ásia o número de mortes foi superior no sexo masculino (6.576 mortes/54,9%) em comparação com o sexo feminino (5.410 mortes/45,1%); na América do Norte o número de mortes foi superior no sexo masculino (5.443 mortes/64,7%) em comparação com o sexo feminino (2.969 mortes/35,3%); na América Latina e Caraíbas o número de mortes foi superior no sexo masculino (3.215 casos/56,8%) em comparação com o sexo feminino (2.442 mortes/43,2%); em África o número de mortes foi superior no sexo feminino (1.486 mortes/55,5%) em comparação com o sexo masculino (1.193 mortes/44,5%); e na Oceânia o número de mortes foi superior no sexo masculino (1.253 mortes/64,3%) em comparação com o sexo feminino (696 mortes/35,7%).

9.8 Incidência e mortalidade nos EUA

Nos EUA, atendendo aos dados mais recentes, e contrariamente ao que se tem verificado nas últimas décadas, no período compreendido entre 2005 e 2018 a incidência de melanoma abaixo dos 50 anos de idade tem vindo a diminuir em cerca de 1,0% por ano. Acima dos 50 anos, e entre 2014 e 2018, a incidência manteve-se. A mortalidade tem vindo a diminuir sobretudo devido aos avanços no tratamento do melanoma, sendo que entre 2015 e 2019 diminuiu em cerca de 4,0% por ano. Em 2022 estima-se que venham a ser diagnosticados 99.780 casos de melanoma cutâneo, dos quais 57.180 casos (57,3%) venham a ser diagnosticados no sexo masculino e 42.600 casos (42,7%) no sexo feminino. Abaixo dos 50 anos estimam que a incidência continue a ser superior no sexo feminino, enquanto acima dos 50 anos a incidência continue a ser superior no sexo masculino devido, entre vários fatores, às diferenças em relação à profissão, à exposição solar recreacional, ao uso dos serviços de saúde e a deteção precoce do melanoma. Em relação às mortes, estimam que venham a ocorrer 7.650 mortes devido ao melanoma, sendo a maioria referente ao sexo masculino (5.080 mortes; 66,4%) em comparação com o sexo feminino (2.570 mortes; 33,6%) (25).

10 Fatores de risco

10.1 Introdução

Os fatores de risco para melanoma podem ser divididos em intrínsecos e extrínsecos (26). Tanto os fatores de risco intrínsecos como extrínsecos interagem entre si.

Os fatores de risco intrínsecos não são modificáveis e nestes se incluem, por exemplo, o sexo masculino, idade avançada, raça caucasiana, fototipos I e II, nevos congênitos (sobretudo os nevos congênitos gigantes), história familiar de melanoma, entre outros. Por outro lado, os fatores de risco extrínsecos são modificáveis e nestes se inclui principalmente a exposição à radiação UV. Contudo, esta divisão dicotómica não se aplica a todos os fatores de risco para melanoma, havendo casos em que tanto podem ser fatores de risco intrínsecos como extrínsecos.

Os fatores de risco extrínsecos são alvo de campanhas preventivas primárias e secundárias cada vez mais frequentes, contribuindo para a difusão de informação que visa capacitar a população.

A prevenção primária tem como objetivo reduzir a incidência e baseia-se sobretudo na proteção da pele contra a radiação UV, daí que sejam recomendadas medidas como a evicção à exposição a radiação UV artificial ou não, o uso óculos de sol, roupas protetoras, chapéu e protetor solar apropriado (27).

A prevenção secundária tem como objetivo detetar o melanoma cutâneo numa fase inicial assintomática e tal poderá ser feito através do autoexame da pele e do exame objetivo da pele. Todos os anos é organizado a nível europeu o Dia do Euromelanoma em que, segundo a Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo (APCC), são realizados rastreios presenciais em serviços de dermatologia por todo o país, assim como são facultados folhetos informativos elaborados conjuntamente com a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV) com o apoio da Direção-Geral da Saúde (DGS) nos quais a população pode aprender a fazer o autoexame da pele de forma a identificar lesões suspeitas.

10.2 Idade

A média de idade de diagnóstico de melanoma é aos 57 anos (61 anos no sexo masculino e 56 anos no sexo feminino) (28). Por sua vez, a probabilidade de vir a ser diagnosticado com melanoma aumenta com a idade (29).

10.3 Sexo

Em relação ao sexo, num estudo de 2022 da *American Cancer Society* (ACS) que estimou o número de novos casos de cancro e de mortes nos EUA, em relação ao melanoma cutâneo e na raça branca não-hispânica existiu maior probabilidade de desenvolver cancro cutâneo no sexo masculino ao longo da vida (3,7%) em comparação com o sexo feminino (2,5%). Esta diferença entre sexos poderá ser explicada tanto por variações biológicas como comportamentais (30). Por outro lado, se atendermos a determinadas faixas etárias, abaixo dos 49 anos a probabilidade de desenvolver melanoma cutâneo no sexo feminino foi superior (0,6%) em comparação com o sexo masculino (0,4%). A partir dos 50 anos, para além de um predomínio no sexo masculino, a probabilidade de alguém vir a ser diagnosticado com melanoma cutâneo foi aumentando em ambos os sexos, tendo sido superior nos doentes com 70 anos ou mais (2,7% no sexo masculino e 1,2% no sexo feminino) em comparação com a faixa etária entre os 60 e 69 anos (0,9% no sexo masculino e 0,5% no sexo feminino) e os 50 e 59 anos (0,5% no sexo masculino e 0,4% no sexo feminino) (31).

10.4 Raça

Em relação à raça, é na raça branca onde existem mais casos de melanoma cutâneo por 100.000 habitantes (32). Num estudo que analisou os dados referentes ao programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) do *National Cancer Institute* (NCI) e que inclui 185.219 doentes com melanoma cutâneo primário entre 1982 e 2011, a maior incidência por 100.000 habitantes foi na raça caucasiana, seguido dos hispânicos, asiáticos e negros (33).

10.5 Fototipo

Em relação ao fototipo, este é comumente categorizado segundo a escala de Fitzpatrick desenvolvida em 1975 atendendo a 3 componentes, nomeadamente os fatores genéticos (traços físicos), a sensibilidade (reação à exposição solar) e a exposição intencional. Em cada um destes componentes é dada uma classificação entre 0 e 4 e seguidamente são somados todos estes valores e é determinado o fototipo que vai do tipo I ao tipo VI (34).

Os fototipos I e II apresentam menor pigmentação, menor concentração de melanócitos na camada basal e conseqüentemente menor quantidade de melanina, o que implica uma maior sensibilidade à radiação UV e ao conseqüente aumento do risco

de melanoma (35). São também os fototipos I e II que englobam pessoas com olhos, pele e cabelos claros e um número elevado de efélides, que são pequenas máculas pigmentadas geneticamente determinadas e que são induzidas pela exposição solar, tornando-se mais pigmentadas (36).

Numa metanálise de 10 estudos caso-controlo que envolveu 3.230 doentes com melanoma e 3.896 controlos foi avaliado o risco relativo de melanoma, que é a razão entre a probabilidade de um evento ocorrer no grupo exposto sobre a probabilidade desse mesmo evento ocorrer no grupo não exposto, tendo em consideração a cor do cabelo, olhos, pele e propensão para o desenvolvimento de efélides em adultos. Em relação à cor do cabelo, o risco relativo de desenvolver melanoma em indivíduos de cabelo castanho-claro foi de 1,5 (intervalo de confiança (IC) 95%: 1,3-1,7), cabelo loiro 1,8 (IC 95%: 1,5-2,2) e cabelo ruivo 2,4 (IC 95%: 1,9-3,0), em comparação com indivíduos com cabelo preto ou castanho-escuro. Numa análise multivariável, mesmo ajustando ao número de nevos, cor da pele, cor do cabelo ou densidade de efélides, o risco relativo manteve-se à volta dos mesmos valores. Em relação à cor dos olhos, o risco relativo de desenvolver melanoma em indivíduos de olhos verdes, cinzentos ou castanhos-claros foi de 1,3 (IC 95%: 1,2-1,5) e em indivíduos de olhos azuis foi de 1,6 (IC 95%: 1,4-1,8). Da mesma forma, numa análise multivariável, ajustando ao número de nevos, cor da pele e densidade de efélides, os valores do risco relativo sofreram mínimas alterações. Se atendermos ao ajuste atendendo à cor do cabelo, o risco relativo de melanoma em indivíduos com olhos verdes, cinzento ou castanhos-claros foi de 1,2 (IC 95%: 1,0-1,4) e em indivíduos de olhos azuis foi de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,5). Ajustando simultaneamente a cor dos olhos e do cabelo com a densidade de efélides, o aumento do risco relativo observado em indivíduos de olhos verdes, cinzentos ou castanhos-claros deixou de se verificar, passando a apresentar um risco relativo de 1,1 (IC 95%: 0,9-1,4). O mesmo aconteceu em indivíduos de olhos azuis, no qual o risco relativo passou a ser de 1,2 (IC 95%: 0,9-1,4). Atendendo à cor da pele, não foi possível albergar os resultados dos diferentes estudos devido às diferentes formas usadas para qualificar a cor da pele, no entanto, foi possível verificar a título individual um aumento do risco relativo de melanoma à volta de 2 vezes em indivíduos de pele clara comparado a indivíduos de pele escura. Finalmente, em relação às efélides, comparando pessoas com uma maior densidade ou propensão para efélides e pessoas com nenhuma ou poucas efélides, o

risco relativo de melanoma foi superior, mas havia uma grande heterogeneidade entre estudos, sobretudo por um dos estudos apresentar um risco relativo de melanoma em pessoas com algumas ou muitas efélides muito superior em comparação com os outros estudos. Ao omitir este estudo, o risco relativo de melanoma em pessoas com uma grande densidade ou propensão para efélides foi de 2,3 (IC 95%: 2,0-2,5) em comparação com pessoas com nenhuma ou poucas efélides. Ajustando ao número de nevos, à cor da pele e à cor do cabelo, o risco relativo alterava-se minimamente (37).

10.6 Nevos comuns

Os nevos comuns são constituídos por um conjunto de melanócitos agrupados e têm normalmente um diâmetro inferior a 5,0mm. Têm usualmente cor castanha, uma forma circular ou oval, margens distintas e podem ter uma superfície lisa como também elevada em forma de duna.

Numa metanálise que reuniu estudos observacionais anteriores a setembro de 2002 e que avaliou o risco relativo de melanoma consoante o número de nevos comuns, o risco relativo foi tanto superior quanto maior o número de nevos comuns. Por ordem decrescente, o risco relativo foi superior no intervalo compreendido entre 101-120 nevos comuns, tendo sido de 6,9 (IC 95%: 4,6-10,3); seguido do intervalo entre 81-100 com um risco relativo de 4,7 (IC 95%: 3,4-6,5); 61-80 com um risco relativo de 3,3 (IC 95%: 2,6-4,2); 41-60 com um risco relativo de 2,2 (IC 95%: 1,9-2,6); 16-40 com um risco relativo de 1,5 (IC 95%: 1,4-1,6); e 0-15 com um risco relativo de 1,0 (referência). Ainda, se tivermos em consideração a localização dos nevos comuns, nomeadamente nos braços, a presença de 11 a 15 nevos comuns apresentou um risco relativo de desenvolver melanoma de 4,8 (IC 95%: 3,1-7,6); de 5 a 10 nevos comuns um risco relativo de 2,5 (IC 95%: 1,9-3,2); de 1 a 5 nevos comuns um risco relativo de 1,4 (IC 95%: 1,3-1,6); e de 0 nevos comuns um risco relativo de 1,00 (38).

10.7 Nevos atípicos/displásicos

Em relação aos nevos atípicos/displásicos, contrariamente aos nevos comuns, estes têm normalmente dimensões superiores a 5,0mm podendo ser constituídos por diferentes cores. Normalmente são planos com uma superfície suave a irregular e têm uma margem irregular que se apaga tornando-se difícil de definir. Apesar da maioria serem benignos e de não progredirem para melanoma, a verdade é que entre 34,0% a

56,0% das pessoas diagnosticadas com melanoma possuíam nevo(s) atípico(s)/displásico(s) (39).

A mesma metanálise que analisou o risco relativo de melanoma consoante o número de nevos comuns analisou também o risco relativo de melanoma consoante a presença e o número de nevos atípicos/displásicos e concluiu que, de forma dicotômica, a presença de nevo(s) atípico(s)/displásico(s) apresentou um risco relativo 10,0 vezes superior de melanoma cutâneo (IC 95%: 5,0-20,3). Se for tido em conta o número de nevos atípicos/displásicos, a presença de 1 nevo atípico/displásico apresentou um risco relativo de melanoma cutâneo de 1,6 (IC 95%: 1,4-1,9); a presença de 2 nevos atípicos/displásicos um risco relativo de 2,6 (IC 95%: 1,9-3,2); de 3 nevos atípicos/displásicos um risco relativo de 4,1 (IC 95%: 2,6-6,4); de 4 nevos atípicos/displásicos um risco relativo de 6,6 (IC 95%: 3,7-11,8); e a presença de 5 nevos atípicos/displásicos um risco relativo de 10,5 (IC 95%: 5,1-21,8) (38).

10.8 Nevos congênitos

Nevos congênitos definem-se como lesões pigmentadas presentes à nascença que resultam da acumulação patológica e ectópica de melanócitos. São as lesões cutâneas mais frequentemente encontradas aquando do nascimento e apresentam características clínicas, histopatológicas e biológicas distintas. A sua incidência varia entre 0,2% e 6,0% (40).

Mais raramente, os nevos congênitos podem ter dimensões maiores, designando-se de nevos congênitos gigantes. Ao longo dos anos, os nevos congênitos gigantes têm tido diferentes definições sendo que atualmente são normalmente definidos como nevos congênitos que têm um diâmetro de 20,0cm ou mais. Outras definições propostas são, por exemplo, nevos congênitos que afetam uma porção significativa de uma área anatómica como a face e a mão; que afetam mais de 1,0% da superfície corporal da cabeça e pescoço ou 2,0% no resto do corpo; quando são incapazes de serem excisados num único tempo cirúrgico; entre outras (41). A incidência de nevos congênitos gigantes é de aproximadamente 0,1% (42).

Numa metanálise de 14 estudos observacionais retrospectivos e prospetivos que incluiu 6.571 casos de doentes com nevos congênitos, 46 doentes (0,7%) desenvolveram 49 melanomas com uma média de idade aquando do diagnóstico de 15,5 anos. Nesta metanálise a maioria dos estudos incluídos possuíam informações até ao início da idade

adulta e a maioria deles apresentavam diferenças no que concerne ao *design* dos estudos, tempos de *follow-up* e diferentes definições de nevos congênitos gigantes, entre outros aspetos (43).

Nem todos os nevos congênitos apresentam a mesma probabilidade de virem a desenvolver melanoma pelo que existem determinados fatores de risco para o desenvolvimento do mesmo, entre os quais as dimensões iguais ou superiores a 20,0cm (18). A probabilidade de um nevo congénito gigante vir a desenvolver um melanoma é de 6,0% (44).

10.9 História de queimaduras solares

Em relação à história de queimaduras solares com ou sem vesiculação, num estudo feito nos EUA que albergou uma *cohort* de enfermeiras de raça caucasiana com um tempo de *follow-up* de 20 anos e que considerou a história de queimaduras solares como indicador da exposição à radiação solar no início da vida demonstrou uma associação entre o melanoma e 5 ou mais queimaduras solares com vesiculação entre os 15 e 20 anos. O risco relativo desta associação foi de 1,8 (IC 95%, 1,4-2,3). No entanto, não houve uma associação entre o risco de melanoma e o fluxo UV cumulativo (uma estimativa da quantidade de radiação UV que chega à superfície terrestre baseada na latitude, altitude e cobertura das nuvens e medida em unidades Robertson-Berger) (45).

Estudos como o anterior e ainda outros estudos que estudaram indivíduos que migraram para regiões com maior incidência de melanoma e *vice-versa* e que sugeriram a existência de um período crítico de aumento da suscetibilidade para desenvolver melanoma devido à história de exposição à radiação UV geraram controvérsia sobretudo pelo facto de outros estudos terem refutado esta hipótese.

Num desses estudos, um estudo caso-controlo constituído por 603 casos de melanoma e 627 controlos de 7 países europeus que recolheu dados referentes à história de queimaduras solares na infância (15 ou menos anos) e vida adulta (mais de 15 anos) em entrevistas individuais padronizadas entre 1994 e 1997, não foi possível suportar a hipótese de existir um período crítico (46).

Mais recentemente, uma metanálise com o objetivo de quantificar a magnitude da associação entre queimaduras solares e melanoma na infância, adolescência, vida adulta e durante toda a vida e que incluiu 51 estudos verificou um aumento do risco de melanoma em todos os grupos. O *odds ratio*, que no fundo é a chance de um

determinado *outcome* ocorrer aquando de uma determinada exposição comparado à chance desse *outcome* ocorrer na ausência dessa mesma exposição, foi superior na infância (1,9; IC 95%: 1,6-2,3); seguido da adolescência (1,6; IC 95%: 1,4-1,9); durante toda a vida (1,6; IC 95%: 1,4-1,8); e na vida adulta (1,4; IC 95%: 1,3-1,6). De notar que na adolescência e vida adulta existiu heterogeneidade estatisticamente significativa (47).

10.10 Queratose actínica

Em relação à queratose actínica, que são lesões pré-malignas resultantes da exposição solar ao longo dos anos, imunossupressão, entre outras causas, num estudo prospetivo que comparou os riscos relativos de cancro da pele na globalidade, de carcinoma pavimentocelular, de carcinoma basocelular e de melanoma cutâneo durante um período de 10 anos entre 2.893 doentes com queratose actínica e 14.668 indivíduos sem queratose actínica concluiu que o risco relativo de cancro da pele na globalidade e de melanoma maligno em doentes com queratose actínica durante os 10 anos de *follow-up* foi de 5,1 (IC 95%: 4,7-5,6) e 2,7 (IC 95%: 2,1-3,6), respetivamente, em comparação aos indivíduos sem queratose actínica (48).

10.11 Antecedentes de cancro da pele que não melanoma

Uma revisão sistemática de estudos prospetivos comparou o risco de desenvolver melanoma entre doentes com história pessoal de cancro da pele que não melanoma cutâneo, particularmente carcinoma pavimentocelular e carcinoma basocelular, e doentes sem história de cancro da pele que não melanoma. No global, os doentes com história de cancro da pele que não melanoma cutâneo tiveram um risco relativo de melanoma de 2,7 (IC 95%: 2,5-3,0) comparado ao grupo sem história de cancro da pele que não melanoma. Se atendermos ao tipo de cancro da pele associado, para doentes com história de carcinoma pavimento celular o risco relativo foi de 2,8 (IC 95%: 2,5-3,3) e em doentes com história de carcinoma basocelular o risco relativo foi de 2,8 (IC 95%: 2,4-3,2) (49).

10.12 Cancro na infância

Um estudo retrospectivo com *follow-up* longitudinal calculou a incidência cumulativa, que é a proporção da população em risco que desenvolve o *outcome* de interesse num determinado período; a taxa de incidência padronizada, que a razão entre o número de casos observados numa dada população comparado ao número de casos expectável baseado numa população maior; e o excesso de risco absoluto de melanoma,

que é a diferença entre o risco absoluto entre uma população exposta e uma população não exposta, em 14.358 adultos sobreviventes de cancro na infância (leucemia, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, neoplasia do SNC, tumor de Wilms, neuroblastoma, tumores ósseos e sarcomas de tecidos moles) 5 ou mais anos depois do seu diagnóstico (o diagnóstico teria de ser feito abaixo dos 21 anos de idade). Neste estudo um total de 51 doentes desenvolveram 57 melanomas (46 invasivos, 9 *in situ* e 2 oculares) dos quais 15 doentes tinham um diagnóstico na infância de sarcoma ósseo, 14 de linfoma, 13 de leucemia, 5 de neoplasia do SNC, 3 de tumores de Wilms e 1 neuroblastoma. A incidência cumulativa de melanoma (invasivo, *in situ* e ocular) 35 anos depois do diagnóstico inicial de cancro na infância foi de 0,6% (IC 95%: 0,4-0,7%). Esta incidência cumulativa foi superior em doentes com história de cancro ósseo e sarcomas de partes moles (0,9%; IC 95%: 0,4-1,4%) em comparação com doentes com história de neoplasias do SNC (0,3%; IC 95%: 0,0-0,5%). Se atendermos somente aos casos que desenvolveram melanoma invasivo (46 casos em 43 doentes), a taxa de incidência padronizada foi de 2,4 (IC 95%: 1,8-3,2) e o excesso de risco absoluto foi de 0,1 (IC 95%: 0,1-0,2) por 1000 pessoas/ano (50).

10.13 Imunossupressão geral

O risco de desenvolver cancro cutâneo é superior em pessoas com imunossupressão do que na população em geral (51). Seguidamente será abordado tanto o risco de melanoma em doentes com imunossupressão primária como em doentes com imunossupressão secundária, nomeadamente em doentes com transplante de órgão sólido, transplante de células hematopoiética e doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

10.13.1 Imunodeficiências primárias

Em relação às imunodeficiências primárias, são diversos os mecanismos pelos quais existe um aumento do risco de cancro da pele, pelo que nem todas as imunodeficiências primárias aumentam o risco de melanoma. Para além disso, um artigo de revisão que abordou o conhecimento atual sobre a imunossupressão como fator de risco para desenvolvimento de cancro cutâneo concluiu que, pelo facto de as imunodeficiências primárias serem doenças com baixa prevalência, a associação entre estas e o melanoma são baseadas sobretudo em relatos de casos na literatura. Segundo

o mesmo artigo, das imunodeficiências primárias conhecidas, aquelas nos quais existem relatos na literatura de casos de melanoma são, por exemplo, a imunodeficiência comum variável e a imunodeficiência por déficit de GATA *Binding Protein* 2 (GATA2) (52).

10.13.2 Transplante de órgão sólido

Em relação aos doentes com transplante de órgão sólido, estes doentes têm de se manter imunodeprimidos durante longos períodos para que não haja rejeição do órgão transplantado (53). Para além disso, a duração e o grau de imunossupressão são dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de cancro nestes doentes (52).

Um estudo *cohort* retrospectivo caracterizou o espectro de cancros da pele não-queratinocíticos e os seus fatores de risco em 444.497 doentes que receberam transplante de órgão sólido (média de idade 50 anos; 274.276/61,7% doentes do sexo masculino e 170.221/38,3% do sexo feminino; a maioria de raça branca não-hispânica com um tempo de *follow-up* médio de 4,6 anos) entre 1 de janeiro de 1987 e 31 de dezembro de 2017 nos EUA. Calcularam a taxa de incidência padronizada de forma a comparar o risco de cancro da pele em doentes recipientes de transplante de órgão sólido com o risco de cancro da pele na população geral e calcularam o *incidence rate ratio*, que no fundo permite comparar a taxa de incidência entre um grupo exposto sobre a taxa de incidência de um grupo controlo, para identificar fatores de risco para cancro da pele nos doentes recipientes de órgão sólido. De entre os 444.497 doentes que receberam transplante de órgão sólido, 259.845 (58,5%) foram de rim; 93.200 (21,0%) de fígado; 41.852 (9,4%) de coração; e 22.225 (5,0%) de pulmão. Em relação ao cancro da pele não-queratinocítico, a taxa de incidência padronizada foi de 2,2 (IC 95%: 2,1-2,3) e o excesso de risco absoluto foi de 50,3 por 100.000 pessoas/ano. Em relação ao melanoma, este foi o cancro da pele não-queratinocítico mais frequente, tendo sido registados 1.471 casos (61,8% dos total de cancro não-queratinocíticos). O taxa de incidência padronizada no melanoma foi de 1,5 (IC 95%: 1,4-1,6). O risco de melanoma quando comparado com doentes que receberam transplante renal foi inferior em doentes que receberam transplante do fígado (*incidence rate ratio* de 0,7; IC 95%: 0,6-0,7) e transplante de coração e/ou pulmão (*incidence rate ratio* de 0,9; CI 95%: 0,7-1,0). O risco de melanoma foi superior em doentes transplantados após o diagnóstico de carcinoma basocelular e de carcinoma pavimento celular (*incidence rate ratio* de 1,8, IC

95%: 1,5-2,3; e de 1,5, IC 95%: 1,3-1,9, respetivamente). Se tivermos em consideração os anos depois do transplante, o risco de melanoma foi superior à medida que os anos passavam (entre 1,0 e 4,9 anos o *incidence rate ratio* foi de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6); entre 5,0 e 9,9 anos foi de 1,4 (IC 95%: 1,2-1,7); e 10,0 ou mais anos foi de 1,6 (IC 95%: 1,2-1,9)). Um dado relevante foi o de que doentes que foram tratados com inibidores da *mammalian target of rapamycin* (mTOR) apresentaram uma menor incidência de melanoma (*incidence rate ratio* de 0,8; IC 95%: 0,6-1,0), presumivelmente pelo facto desta via estar ativada no desenvolvimento e progressão do melanoma (54).

10.13.3 Transplante de células hematopoiéticas

Um outro estudo feito na Dinamarca comparou o *hazard ratio* de cancro cutâneo, que é uma medida do efeito de uma intervenção num outcome ao longo do tempo, entre 3.302 doentes que fizeram transplante de células hematopoiéticas (2.295 casos de transplante autólogo e 1.007 de transplante alogénico) cujo registo foi efetuado entre 1999 e 2014, com 4.789 doentes transplantados renais cujo registo foi efetuado entre 1976 e 2014 e indivíduos que não receberam nenhum transplante (para cada caso de transplante de células hematopoiéticas selecionaram de forma aleatória 10 pessoas do mesmo sexo e idade do doente transplantado). O diagnóstico de cancro cutâneo nas pessoas com transplante autólogo foi feito em 2,0% dos casos (76,1% carcinomas basocelulares, 15,2% melanomas malignos e 8,7% carcinomas pavimentocelulares) em comparação com 3,6% na população selecionada sem transplante; nas pessoas com transplante alogénico o diagnóstico de cancro cutâneo foi feito em 2,6% dos casos (69,2% carcinomas basocelulares, 15,4% carcinomas pavimentocelulares e 15,4% melanomas malignos) em comparação com 0,9% na população selecionada sem transplante; e nos doentes transplantados renais o diagnóstico de cancro cutâneo foi feito em 14,0% dos transplantados (57,1% carcinomas basocelulares, 39,2% carcinomas pavimentocelulares e 3,7% melanomas malignos) em comparação com 5,8% na população selecionada sem transplante. Se atendermos ao *hazard ratio*, nos doentes com transplante autólogo o risco não foi superior (1,4: IC 95%: 0,6-3,0; $p=0,44$) aos doentes que tinham feito transplante alogénico cujo *hazard ratio* foi de 5,5 (IC 95%: 1,7-17,7; $p=0,004$) e aos que tinham feito transplante renal cujo *hazard ratio* foi de 1,8 (IC 95%: 1,2-2,8; $p=0,01$), tudo isto comparado à população selecionada que não tinha feito nenhum transplante. Ainda em relação ao doentes que

receberam transplante alogénico, naqueles em que foi feita irradiação corporal total o *hazard ratio* foi de 6,6 (IC 95%: 2,0-21,3; $p=0,002$), enquanto nos doentes que não fizeram irradiação corporal completa não se registaram casos de melanoma maligno. Fizeram ainda o cálculo do *hazard ratio* comparando o risco de melanoma maligno entre doentes que fizeram transplante alogénico e doentes que receberam transplante renal e, ajustando à idade e ao sexo, foi observado um risco superior nos doentes que fizeram transplante alogénico (*hazard ratio* de 3,1; IC 95%: 1,0-9,4; $p=0,048$) (55).

10.13.4 VIH/SIDA

Em relação aos doentes com VIH/SIDA, uma metanálise que incluiu 7 estudos que reportaram a incidência de cancro em pessoas com VIH/SIDA (total de 444.172 doentes) e 5 estudos que reportaram a incidência de cancro em doentes transplantados (total de 31.977 doentes e 97,0% com transplante renal) calculou a taxa de incidência padronizada de melanoma nestes grupos e concluiu que a taxa de incidência padronizada de melanoma em doentes com VIH/SIDA foi de 1,3 (IC 95%: 1,0-1,5) e a taxa de incidência padronizada de melanoma em imunodeprimidos transplantados foi de 2,3 (IC 95%: 2,0-2,8). Infelizmente a maioria dos casos de cancro em doentes com VIH/SIDA que fizeram parte desta metanálise tiveram origem em estudos que seguiram doentes somente após o diagnóstico de SIDA o que atualmente, decorrente do uso de *highly active antiretroviral therapy* (HAART), corresponde a uma crescente minoria no universo de doentes infetados com VIH (56).

Numa revisão sistemática e metanálise com o objetivo de avaliar o risco de melanoma em doentes com VIH/SIDA comparado à população geral após a introdução de HAART e antes da introdução de HAART foram identificados 21 estudos *cohort* (critérios de exclusão: idade <18 anos e estudos com mortalidade por melanoma como *outcome*), entre os quais 13 com dados da era pós-HAART (definida após 1995) e 8 com dados da era pré-HAART. Ainda, dada a cor da pele estar fortemente associada tanto ao melanoma como ao VIH/SIDA, consideraram a cor da pele como um fator importante na análise e fizeram uma metanálise separada incluindo os estudos que ajustaram a este fator. O risco relativo de melanoma em doentes com VIH/SIDA na era pós-HAART comparado à população geral foi de 1,3 (IC 95%: 1,0-1,6; heterogeneidade significativa), enquanto na era pré-HAART o risco relativo foi de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,4). Atendendo à análise dos estudos que tiveram em consideração a cor da pele, o risco relativo de

melanoma na era pós-HAART foi de 1,5 (IC 95%: 1,1-2,0; $p=0,051$; heterogeneidade significativa) enquanto o risco relativo de melanoma na era pré-HAART foi de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,5; $p=0,924$) (57).

10.14 História familiar

As estimativas apontam para que 7,0 a 15,0% dos melanomas tenha uma história familiar associada. Estas estimativas podem ser explicadas sobretudo atendendo a 2 fatores: por indivíduos da mesma família terem mutações com elevada penetrância na linha germinativa que aumentam a suscetibilidade para o desenvolvimento de melanoma ou por uma associação entre alterações genéticas com menor penetrância, polimorfismos e/ou por padrões de exposição solar entre familiares (58).

Em relação às mutações da linha germinativa, a grande maioria ocorre no gene *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)*, que é responsável pela síntese de várias proteínas supressoras tumorais entre as quais a *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)* e *alternative reading frame (ARF)*. Existe uma síndrome autossômica dominante, a *Familial atypical multiple mole melanoma syndrome (FAMMM)*, que se associa a mutações no gene *CDKN2A* e que se caracteriza por uma história familiar de melanoma, a presença de múltiplos nevos (geralmente acima de 50, podendo ser displásicos/atípicos) e em alguns doentes pelo aumento do risco de cancro do pâncreas e possivelmente outras neoplasias que envolvem o trato gastrointestinal, mama, pulmão, entre outras (59,60). Assim, nos casos de melanoma em que estão presentes 3 ou mais melanomas cutâneos invasivos ou a associação entre melanoma invasivo, cancro do pâncreas e/ou astrocitoma diagnosticados no próprio ou na família, deve ser discutida a pesquisa de mutação no gene *CDKN2A* (3). No caso de um doente apresentar melanoma cutâneo invasivo e de história de cancro do pâncreas num familiar de 1º grau é recomendado um teste a múltiplos genes incluindo o gene *CDKN2A* (3).

Para além das mutações no gene *CDKN2A*, existem outras mutações menos comuns que ocorrem noutros genes como por exemplo no *cyclin-dependent kinase 4 (CDK4)*, *BRCA1 associated protein-1 (BAP1)*, *microphthalmia-associated transcription factor (MITF)* e *protection of telomeres 1 (POT1)* e que também se associam a síndromes cujo melanoma é uma neoplasia que para além ter o seu risco aumentado, é a neoplasia predominante, podendo as mesmas ser designadas de “*melanoma dominant syndromes*”. Em contrapartida, existem síndromes cujo risco de melanoma apesar de

estar aumentado, a sua proporção é menor quando comparado a outras neoplasias associadas à respetiva síndrome. Nestes casos uma possível designação usada é a de “*melanoma subordinate*”, e tal ocorre por exemplo no cancro da mama e ovários associado a alterações genéticas nos genes *Breast Cancer 1 e 2 (BRCA 1/2)*; na síndrome de Li Fraumeni causada mais comumente pela mutação no gene que codifica a proteína p53 (p53); na síndrome de Cowden associado por exemplo a alterações genéticas no gene *phosphatase and tensin homolog (PTEN)* ou então na *Xeroderma Pigmentosum* no qual existem várias mutações descritas em pelo menos 8 genes (*Xeroderma pigmentosum complementation group A (XPA)* ao *Xeroderma pigmentosum complementation group G (XPG)*) (58,61).

10.15 Exposição à radiação UV

Em relação aos fatores de risco extrínsecos, a exposição à radiação UV é considerada um dos fatores de risco mais importantes causadores de melanoma cutâneo (62).

A radiação UV tem um potencial carcinogénico completo uma vez que atua tanto como indutor com promotor da carcinogénese (63). O grupo de trabalho da *International Agency for Research on Cancer (IARC)* classifica os diversos agentes quanto ao seu risco carcinogénico em 4 grupos decorrentes da evidência existente e que vão desde o grupo 1 no qual os agentes são carcinogénicos para humanos ao grupo 3 no qual não existe evidência robusta do seu papel na carcinogénese. A IARC classificou a radiação solar e a radiação UV com um comprimento de onda entre os 100,0 e 400,0 nanómetros (nm) como pertencentes ao grupo 1, ou seja, existe evidência suficiente de que são carcinogénicos para humanos (64).

Segundo o IARC estima-se que em 2012 cerca de 168.000 casos de melanomas na população acima dos 30 anos de idade (75,7% do total de casos de melanoma) deveram-se à exposição à radiação UV (IC 95%: 74,5%-76,8%), sobretudo na faixa etária entre os 50-69 anos, a maioria deles no sexo masculino (95.139 casos; IC 95%: 93.994-96.214) em comparação com o sexo feminino (72.884 casos; IC 95%: 71.452-74.261). A maioria dos casos estimados de melanoma atribuíveis à radiação UV foram em países com um índice de desenvolvimento humano muito alto (149.340 casos; IC 95%: 147.793-150.781) que representaram 88,9% dos casos estimados; seguido dos países com índice de desenvolvimento humano alto com 15.412 casos (IC 95%: 14.596-16.211) que

representaram 9,2% dos casos estimados; dos países com índice de desenvolvimento humano médio com 1.679 casos (IC 95%: 1.587-1.774) que representaram 1,0% dos casos; e finalmente dos países com índice de desenvolvimento humano baixo com 1.591 casos (IC 95%: 1.471-1.709) que representaram 0,9% dos casos (65).

10.15.1 Radiação UV do tipo A (UVA)

A radiação UVA é a que apresenta maior comprimento de onda e por isso tem mais capacidade de penetrar nas camadas mais profundas da pele e menor atividade biológica. A radiação UVA constitui cerca de 90,0 a 95,0% da radiação UV que chega à superfície do planeta e a curto prazo associa-se a eritema possivelmente pelo facto de causar lesão direta do ácido desoxirribonucleico (ADN) (mais especificamente a radiação UVA do tipo 2 (UVA2)) e indiretamente pela formação de espécies reativas de oxigénio e disso resultar a libertação de mediadores inflamatórios e citocinas que ultimamente promovem o recrutamento e ativação de células inflamatórias que causam vasodilatação e inflamação. Associa-se também à pigmentação imediata pela modificação química da melanina (oxidação da melanina) e possivelmente pela redistribuição de melanossomas (66) e, mais tardiamente, por aumento da densidade de melanina e por promover a transferência de grânulos de melanina para outras células. Para além disso, causa hiperplasia da epiderme de forma a limitar danos decorrentes da exposição à radiação UV subsequente (hiperqueratose e acantose); danos no ADN provocados indiretamente pela formação de espécies reativas de oxigénio que provocam alterações nas bases de ADN e quebras nas cadeias de ADN; danos em proteínas e membranas celulares; entre outros efeitos.

A longo prazo a radiação UVA está associada ao fotoenvelhecimento pelo facto de penetrar mais profundamente na pele e de poder atingir a derme, o que se caracteriza clinicamente por alterações da pigmentação (lentigos, efélides, pseudocicatrizes melanóticas, hipopigmentação gutata, hiperpigmentação difusa, entre outras), perda da elasticidade da pele, atrofia e espessamento da pele, telangiectasias, entre outras alterações; imunossupressão a nível cutâneo por expansão de células imunossupressoras como células T reguladoras, células dendríticas reguladoras, entre outras (67), pela diminuição da migração das células de Langerhans e por mutações em genes supressores tumorais como o gene *CDKN2A*, *tumor protein p53 (TP53)*, entre outros; fotocarcinogénese devido à acumulação de mutações que

culminam tanto na inativação de genes supressores tumorais como ativação de proto-oncogenes e a própria imunossupressão a nível cutâneo; entre outros efeitos (68,69).

10.15.2 Radiação UV do tipo B (UVB)

Seguidamente temos a UVB que apresenta um comprimento de onda intermédio e que por isso é mais biologicamente ativa e penetra nas camadas mais superficiais da pele. A radiação UVB é maioritariamente filtrada pela atmosfera e por isso compreende 5,0-10,0% da radiação UV que chega à superfície do planeta. A curto prazo a radiação UVB provoca eritema por dano direto ao ADN; pigmentação tardia por promoção da melanogénese; hiperplasia da epiderme (em maior grau quando comparada à UVA); dano no ADN decorrente de reações fotoquímicas que produzem 2 tipos principais de alterações no ADN que são os dímeros de ciclobutano de pirimidina e fotoprodutos de (6-4)-pirimidina-pirimidona (6-4PPs), assim como quebras nas cadeias de ADN; dano no ADN decorrente da formação de espécies reativas de oxigénio; entre outros efeitos.

A longo prazo a radiação UVB está associada ao fotoenvelhecimento (em menor grau quando comparado à radiação UVA); imunossupressão a nível cutâneo; fotocarcinogénese, entre outros efeitos (68,69).

10.15.3 Radiação UV do tipo C (UVC)

Por fim, a radiação UVC é a que apresenta um comprimento de onda mais baixo e que, apesar de ser a que mais danos causa na pele por ser a mais biologicamente ativa, é filtrada completamente pelo ozono presente na estratosfera pelo que não atinge a superfície terrestre (68,69).

10.15.4 Fatores que influenciam o grau de exposição à radiação UV

Existem determinadas condições que aumentam ou diminuem o grau de exposição à radiação UV por alteração da quantidade de radiação UV que chega à superfície do planeta, daí esta ser altamente variável ao longo do tempo e entre diferentes regiões. Algumas dessas condições ocorrem em determinadas alturas do ano e do dia, dependem da latitude, altitude, presença ou não de nuvens no céu e das suas características, diferenças na superfície refletiva, entre outros fatores.

10.15.4.1 Época do ano

Em relação à época do ano, a exposição solar é maior durante o verão uma vez que o sol se encontra numa posição mais perpendicular à superfície terrestre, o que confere aos raios solares uma incidência mais direta sobre a superfície do planeta.

10.15.4.2 Faixa horária

Atendendo à faixa horária, a exposição a radiação UV é mais intensa entre as 10:00 e as 14:00 horas uma vez que os raios solares têm de percorrer uma menor distância para atingir a superfície do planeta existindo por isso uma menor absorção de radiação UV pela atmosfera (70).

10.15.4.3 Latitude

Em relação à latitude, que é a distância angular ao equador, quanto mais próximo do equador, ou seja, quando menor a latitude, maior a exposição à radiação UV pois a estas latitudes a radiação UV distribui-se por uma menor área quando comparado a maiores latitudes nas quais a radiação UV se distribui por áreas maiores. Para cada grau de aumento de latitude existe uma redução em 3,0% da transmissão de radiação UV (71).

10.15.4.4 Altitude

Relativamente à altitude, quanto maior o seu valor, maior será a quantidade de radiação UV que não é absorvida pela atmosfera e que incidirá sobre uma determinada região. Por cada aumento de 300 metros (m) na altitude, a quantidade de radiação UVB que atinge a superfície do planeta aumenta em aproximadamente 4,0% a 10,0% (70).

10.15.4.5 Nuvens

A ausência de nuvens no céu permite uma maior exposição a radiação UV. No caso de existirem nuvens, e dependendo das suas características, estas podem reduzir variavelmente a quantidade de radiação UV que chega à superfície terrestre, se bem que a radiação UVA é minimamente afetada pela presença e característica das mesmas (70).

10.15.4.6 Superfícies

Por fim, dependendo da superfície em que incidem os raios solares, estes podem refletir de forma variável a radiação UV. A areia, vidro, neve, gelo e metal refletem até 85,0% da radiação UVB, enquanto outras superfícies como o solo e a água refletem menos de 10,0% da radiação UV (68).

10.16 Exposição intermitente à radiação UV

Numa revisão sistemática com metanálise de 57 estudos observacionais publicados antes de setembro de 2002 que incluiu um total de 38.671 casos de melanoma procurou perceber a relação entre o melanoma e a exposição à radiação UV

intermitente (aferida através de questões acerca de atividades que representassem uma exposição intermitente severa como por exemplo exposição solar recreacional, desportos aquáticos e férias em locais ensolarados), crônica (medida essencialmente de acordo com a exposição ocupacional) ou total (intermitente e crônica), assim como a relação entre o melanoma e a história de queimaduras solares. O estudo concluiu que de entre os estudos que apresentaram dados em relação à associação entre melanoma e exposição solar intermitente (34 estudos), o risco relativo de melanoma foi de 1,6 (IC 95%: 1,3-2,0), apesar da análise da heterogeneidade entre estudos se ter mostrado considerável mesmo após ter sido aplicado um modelo de efeitos aleatórios (72).

10.16.1 Índice UV

Assim, de forma a informar a população sobre os riscos da exposição à radiação UV e atendendo à sua grande variação, a comunidade científica definiu o índice UV que é uma medida do nível de radiação UV expectável que atinge a superfície do planeta em qualquer momento. O índice UV é apresentado à população atendendo aos valores referentes ao ponto mais alto do sol ao longo do dia e com céu limpo. Quanto maior o seu valor maior é o potencial de causar lesões cutâneas e oculares e menor o tempo necessário para que as mesmas ocorram (73). O risco é baixo quando os valores estão entre 0 e 2; moderado quando estão entre 3 e 5; alto quando está entre 6 e 7; muito alto quando estão entre 8 e 10; e extremos quando são iguais ou superiores a 11. Assim, as atitudes que devem ser tomadas caso o índice UV esteja entre 0 e 2 é o de que a população pode estar exposta à radiação UV de forma segura sem necessidade de proteção; entre 3 e 7 deve ser utilizado equipamento de proteção como o uso de chapéu, protetor solar, roupas que cubram a pele, e a procura por uma sombra sobretudo durante as 10:00 e as 14:00 horas; entre 8 e 11 ou mais deve ser evitado estar no exterior entre as 10:00 e as 14:00 horas para além do uso reforçado das medidas de proteção anteriormente referidas (74).

Segundo o Instituto Português do Mar e da Atmosfera (IPMA), entre os meses de outubro e abril o índice UV em Portugal encontra-se em média entre 3 e 6, enquanto entre os meses de maio e setembro o índice UV situa-se em média entre 9 e 10 (75).

10.17 Exposição a radiação UV de forma artificial em centros de bronzamento

A exposição a radiação UV de forma artificial em centros de bronzamento é usada principalmente para fins cosméticos. Os centros de bronzamento tornaram-se

populares na Europa e nos EUA e o seu uso ao longo dos anos foi palco de várias controvérsias tendo sido alvo de restrições e proibições em vários países. Nestes centros de bronzamento os equipamentos que são usados para emitir radiação UV de forma artificial emitem sobretudo radiação UVA, juntamente com uma pequena quantidade de radiação UVB (inferior a 5,0%) (76).

Em Portugal, atendendo ao Decreto-Lei n.º 10/2015 (77), existe uma proibição à prestação de serviços de bronzamento a menores de 18 anos, grávidas, pessoas que apresentem sinais de insolação, que se declarem de fototipo I e pessoas que se declarem de fototipo II com nevos displásicos/atípicos e ou uso concomitante de fármacos fotossensibilizantes. O mesmo decreto advoga a assinatura de uma declaração de consentimento antes da 1ª sessão. Esta declaração enumera os diferentes riscos associados à exposição artificial à radiação UV, informações acerca do fototipo do utilizador e do uso de fármacos fotossensibilizantes. São obrigatórios equipamentos de proteção, nomeadamente óculos de proteção e protetores da região genital nos indivíduos do sexo masculino. Existem também restrições à publicidade deste serviço como a não permissão de qualquer referência a efeitos curativos ou benéficos, nem referências à ausência de riscos.

Contudo, existem países que baniram completamente o uso de centros de bronzamento artificial, como por exemplo o Brasil e a Austrália. Neste último o seu uso foi banido em 2015 (78).

Em 2009 a IARC classificou os dispositivos de bronzamento artificial como pertencentes ao grupo 1, ou seja, existe evidência suficiente de que os dispositivos de bronzamento artificial são carcinogénicos para humanos, nomeadamente por aumentarem o risco de melanoma cutâneo e ocular (79). Num dos estudos que suportou esta decisão, nomeadamente numa meta-análise que incluiu 19 estudos anteriores a 2006 (estudos caso-controlo, *cohort* e transversais) com um total de 7.355 casos, foi evidenciado um aumento do risco relativo de melanoma cutâneo em indivíduos expostos à radiação UV artificial em centros de bronzamento na ordem dos 15,0% (1,15, IC 95%: 1,00-1,31; heterogeneidade estatisticamente significativa). Atendendo à idade, nas pessoas que tiveram uma 1ª exposição antes dos 35 anos o risco relativo foi de 1,75 (IC 95%: 1,35-2,26; heterogeneidade estatisticamente não significativa) (80).

10.18 Fototerapia

Para além da exposição à radiação UV ao ar livre ou de forma artificial, é possível haver exposição a esta radiação de outras formas. A fototerapia consiste na exposição da pele a diferentes comprimentos de onda do espectro eletromagnético para fins terapêuticos. Dentro do espectro eletromagnético a radiação UV é a mais utilizada no tratamento de patologias cutâneas. Dependendo do comprimento de onda e do uso ou não de fotossensibilizantes, existem diversos tipos de terapêuticas usadas sendo as mais comuns a combinação de psoraleno com UVA (PUVA), UVB de banda alargada, UVB de banda estreita, UVA e radiação UVA1 (UVA1). O uso de fototerapia e o risco de melanoma é um assunto que envolve ainda incerteza. Seguidamente serão abordados 3 tipos de fototerapia com radiação UV: PUVA, UVB de banda alargada e UVB de banda estreita.

10.18.1 PUVA

O PUVA consiste no uso de um medicamento fotossensibilizante, o psoraleno, conjuntamente com radiação UVA, cujos comprimentos de onda vão desde os 320,0 até aos 400,0nm. Esta terapêutica é usada em diversas patologias cutâneas sendo utilizada, por exemplo, em casos de psoríase, nomeadamente nos casos de psoríase mais extensa ou quando as terapêuticas tópicas não são eficazes (81).

O uso desta terapêutica implica cuidados acrescidos de forma a minimizar os efeitos adversos a curto e a longo prazo. A longo prazo o efeito adverso que maior interesse tem para este trabalho é o cancro da pele, nomeadamente o melanoma, no qual existem tanto estudos prospetivos que sugerem um aumento do risco de melanoma 15 anos após o 1º tratamento com PUVA, mais concretamente nos doentes que receberam 250 ou mais tratamentos (82), como também estudos que sugerem o contrário como por exemplo um estudo feito na Suécia que incluiu 4.799 doentes que receberam tratamento com PUVA para lesões cutâneas benignas entre 1974 e 1985 (2.343 doentes do sexo masculino com tempo de *follow-up* médio de 15,9 anos e 2.456 doentes do sexo feminino com tempo de *follow-up* médio de 16,2 anos). Neste estudo não houve aumento do risco de melanoma (risco relativo no sexo masculino de 1,1 e IC 95%: 0,5-2,2; risco relativo no sexo feminino de 1,1 e IC 95%: 0,4-2,3) (83).

O uso de PUVA tem vindo a diminuir ao longo dos anos sobretudo devido aos efeitos adversos agudos do psoraleno, como também dos possíveis efeitos

carcinogénicos a longo prazo (84). De qualquer das formas, antes do tratamento com PUVA deve ser realizado um exame objetivo extenso à pele de forma a detetar lesões pré-malignas, exame oftalmológico e em casos particulares análises laboratoriais. Durante o tratamento é fundamental o uso de equipamentos de proteção aquando do tratamento com PUVA como óculos que bloqueiem a radiação UV no caso do tratamento envolver a face; protetor solar com alto fator de proteção ou roupa no caso do tratamento não envolver a face; e proteção dos genitais masculinos, entre outros. No exterior, os doentes devem ter particular cuidado evitando a exposição solar ou utilizando roupa apropriada. Para além disso, devem usar óculos de proteção desde a toma de psoraleno até ao final do mesmo dia. Por fim, no que concerne aos efeitos adversos, deve ser feita uma monitorização anual a estes doentes, preconizando-se um exame objetivo à pele e um exame oftalmológico (85). Com o aparecimento de novas terapêuticas, a PUVA tem vindo a ser menos utilizada em doenças com psoríase (86).

10.18.2 UVB

As terapêuticas com radiação UVB de banda alargada e estreita consistem no uso de radiação UV de comprimento de onda entre os 280,0-315,0nm e os 311,0-313,0nm, respetivamente. A radiação UVB é também utilizada no tratamento da psoríase, assim como da dermatite atópica e do vitiligo, entre outras patologias. A partir dos anos 80 a radiação UVB de banda estreita tem vindo a ser cada vez mais utilizada em detrimento da radiação UVB de banda alargada no tratamento da psoríase moderada a grave uma vez que foi descoberto que a radiação UVB de banda estreita apresentava maior eficácia (87,88).

Numa revisão sistemática sobre o risco de cancro da pele com o uso de fototerapia em doentes com psoríase moderada a grave e que incluiu 8 estudos (incluiu somente estudos em língua inglesa e publicados nos últimos 10 anos aquando da pesquisa bibliográfica e excluiu revisões sistemáticas com ou sem metanálise, revisões narrativas e artigos nos quais não fosse possível aceder aos dados da população em estudo), concluiu que a relação entre fototerapia com radiação UVB e o risco de cancro da pele em doentes tratados com fototerapia na psoríase é ainda contraditória (89).

10.18.2.1 UVB de banda estreita

Em relação à radiação UVB de banda estreita, um estudo *cohort* retrospectivo realizado na Coreia do Sul com o objetivo de investigar o risco de lesões pré-malignas e

de cancro da pele em doentes com vitiligo incluiu 60.321 doentes com 20 ou mais anos (33.617/55,7% do sexo feminino e 26.704/44,3% do sexo masculino; média de idade de 50,2 anos) sem lesões cutâneas pré-malignas e cancro da pele antes do diagnóstico de vitiligo entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2017 e categorizou-os consoante o número de sessões realizadas (0; 1-49; 50-99; 100-199; 200 ou mais). Os *outcomes* primários do estudo foram o desenvolvimento de queratose actínica, doença de Bowen, cancro da pele que não melanoma e melanoma. Em relação ao melanoma, o risco de melanoma não aumentou com o uso de fototerapia com radiação UVB de banda estreita. O *hazard ratio* de melanoma em doentes que fizeram menos de 50 sessões foi de 0,7 (IC 95%: 0,3-1,5); entre 50 e 99 sessões foi de 0,9 (IC 95%: 0,3-2,4); entre 100 e 199 foi de 0,6 (IC 95%: 0,2-2,2); e 200 ou mais sessões foi de 0,5 (IC 95%: 0,1-2,4) (90).

11 Diagnóstico

Inicialmente, a suspeita de melanoma é tida mais frequentemente por profissionais dos cuidados primários ou até mesmo por iniciativa própria, sobretudo pela maior consciencialização fruto das campanhas de rastreio. Assim, primariamente, são tidos em consideração a anamnese e o exame objetivo.

11.1 Anamnese

Na anamnese é fundamental atender sobretudo à data de aparecimento da lesão em causa, se as suas características têm vindo a alterar ao longo do tempo, se apresenta dor, hemorragia ou prurido associados e se existem fatores de risco para melanoma que já foram descritos anteriormente.

11.2 Exame objetivo

Na suspeita de melanoma são avaliados classicamente a Assimetria, Bordos, Cor, Diâmetro e Evolução (ABCDE), mas também são tidos em consideração alguns sinais como o sinal do “patinho feio”, o “*Little Red Riding Hood Sign*”, entre outros. Ainda, poderão ser usadas técnicas mais recentes como a microscopia de epiluminescência, mais conhecida por dermatoscopia, e a microscopia confocal de refletância. Seguidamente, deve ser visualizado o restante tegumento de forma a averiguar a existência de lesões suspeitas. Ainda, poderão ser palpadas as respetivas cadeias ganglionares de forma a tentar identificar adenopatias que poderão ser causadas pela metastização do melanoma (91).

11.2.1 Acrónimo ABCDE

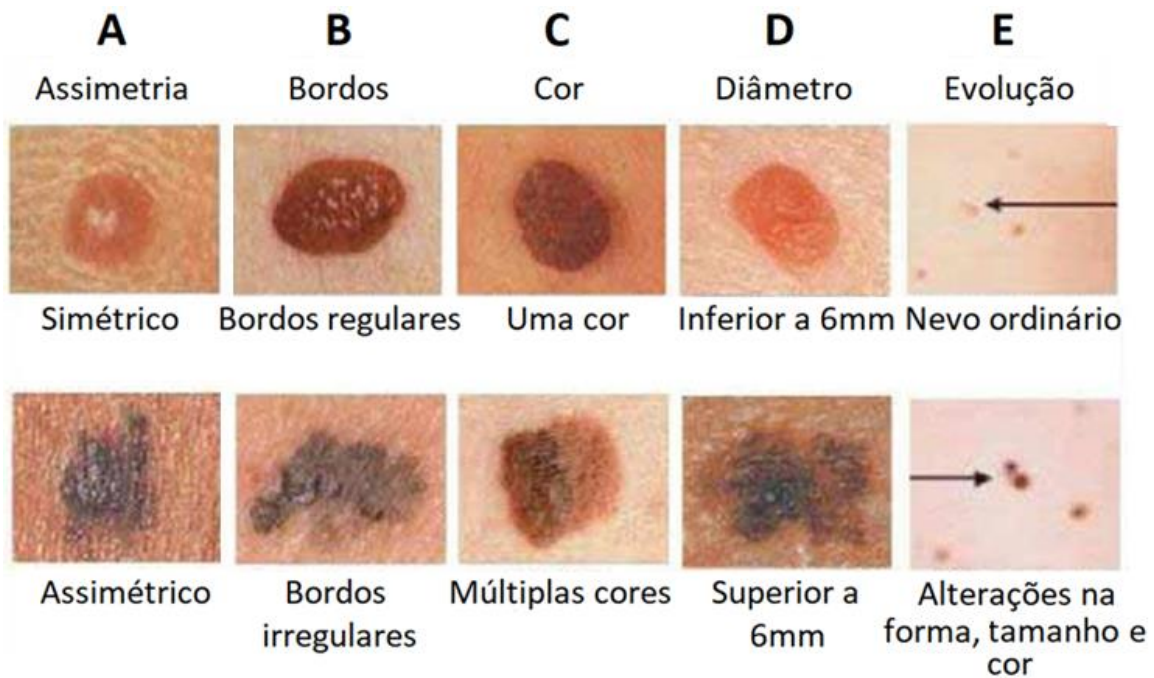


Figura 1 - Significado do acrónimo ABCDE. Adaptado de (92).

Em relação ao acrónimo ABCDE (Figura 1), o mesmo engloba sinais *major* de suspeita de melanoma e significa, respetivamente, assimetria (metade da lesão é diferente da outra metade); bordos (bordos irregulares ou mal definidos); cor (cores diferentes na mesma lesão como preto, castanho, branco, vermelho ou azul); diâmetro acima de 6,0 mm; e evolução (alterações das dimensões, cor ou bordos) (93).

Em relação à evolução, é de notar que o melanoma se apresenta inicialmente com uma cor homogénea e que ao longo do tempo vai adquirindo diferentes cores. O mesmo pode ser dito em relação aos bordos que começam por ser regulares e vão se tornando progressivamente irregulares, e em relação à superfície do melanoma, que inicialmente é lisa e acaba por apresentar alterações como ulceração, atrofia, entre outras. Outros sinais que devem ser tidos em consideração são a presença de hemorragia, inflamação, exsudação, crosta, entre outros.

11.2.2 Sinal do “patinho feio”

O conceito do sinal do “patinho feio” baseia-se no facto de a maioria dos nevos num indivíduo serem parecidos uns com os outros, daí que aquele que se distingue dos outros por ser diferente deve levantar a suspeita de melanoma.

11.2.3 “Little Red Riding Hood Sign”

Em relação ao “Little Red Riding Hood Sign”, este baseia-se no facto de uma lesão quando vista de longe parecer benigna, mas de perto e com o uso do dermatoscópio, por exemplo, mostrar características subtis de malignidade e assim levantar a suspeita de melanoma (94).

11.2.4 Técnicas mais recentes

Mais recentemente foram desenvolvidas novas técnicas como a microscopia de epiluminescência, mais conhecida por dermatoscopia, e a microscopia confocal de refletância.

11.2.4.1 Microscopia de epiluminescência

A dermatoscopia é uma técnica não invasiva na qual são observadas lesões cutâneas *in vivo* com ampliação e que foi inicialmente adotada para melhorar a capacidade diagnóstica de melanomas em estadio inicial, diminuindo-se assim o número de biópsias feitas a lesões benignas. Permite uma melhor visualização de estruturas na epiderme e derme superficial e o reconhecimento de padrões (95) através de vários critérios que têm vindo a ser descritos. O seu uso permitiu melhorar o rastreio de melanoma (96).

Uma metanálise com o objetivo de avaliar a precisão diagnóstica da dermatoscopia comparado à avaliação visual sem instrumentos para o diagnóstico de melanoma incluiu 9 estudos (2 ensaios clínicos aleatorizados e 7 estudos transversais publicados entre 1993 e 2006) totalizando 8.487 lesões cutâneas suspeitas. O *odds ratio* para o diagnóstico de melanoma utilizando o dermatoscópio foi 15,6 vezes superior (IC 95%: 2,9-83,7) quando comparado à avaliação sem dermatoscópio. A sensibilidade ao usar o dermatoscópio foi superior (0,9; IC 95%: 0,8-1,0) em comparação à avaliação sem dermatoscópio (0,7; IC 95%: 0,6-0,8), tendo a diferença sido estatisticamente significativa. Por outro lado, em relação à especificidade, esta foi superior com o uso de dermatoscópio (0,9; IC 95%: 0,6-1,0) em comparação à avaliação sem dermatoscópio (0,8; IC 95%: 0,5-1,0), no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. Ao retirar 2 estudos cujos resultados se baseavam numa amostra muito pequena e que apresentavam uma grande diferença na especificidade que favorecia o uso do dermatoscópio, o *odds ratio* passou a ser de 9,0 (IC 95%: 1,5-54,6) e a sensibilidade e especificidade com o uso do dermatoscópio passou a ser 87,0% e 91,0%,

respetivamente, em comparação à avaliação sem dermatoscópio cuja sensibilidade e especificidade passou a ser 69,0% e 88,0%, respetivamente. Após retirar estes 2 estudos, a diferença entre as sensibilidades foi estatisticamente significativa enquanto a diferença entre as especificidades continuou a não ser estatisticamente significativa (97).

11.2.4.2 Microscopia confocal de refletância

Por outro lado, a microscopia confocal de refletância permite a visualização *in vivo* de estruturas ao nível da derme superior (derme papilar) com uma resolução que se aproxima da imagem histológica (98).

Numa metanálise que comparou a precisão diagnóstica entre a dermatoscopia e a microscopia confocal de refletância no diagnóstico de tumores malignos da pele e que incluiu 8 estudos envolvendo 1.141 lesões cutâneas, a microscopia confocal de refletância apresentou maior sensibilidade (93,5%, IC 95%: 0,9-1,0) e especificidade (78,8%, IC 95%: 0,75-0,82) na deteção de melanoma em comparação com a dermatoscopia que teve uma sensibilidade de 88,4% (IC 95%: 0,8-0,9) e uma especificidade de 49,1% (IC 95%: 0,45-0,53) (99). As diferenças de especificidade entre este estudo e o anterior podem ser explicadas por diferentes níveis de experiência e também pelas diferentes apresentações clínicas das diferentes lesões. Uma outra diferença existente entre ambas as técnicas é o tempo necessário para aplicação das mesmas, uma vez que a dermatoscopia demora segundos enquanto a microscopia confocal de refletância pode necessitar de 5 a 10 minutos para a sua realização (99).

11.3 Biópsia cutânea

De seguida, conjuntamente com as informações obtidas através da anamnese e exame objetivo, há a biópsia cutânea que é ainda hoje o método *gold-standard* para o diagnóstico definitivo e classificação do melanoma (2).

11.3.1 Tipos de biópsias cutâneas

Existem vários tipos de biópsias cutâneas como a biópsia tangencial superficial, na qual são obtidas as camadas mais superficiais da epiderme com o uso de uma pequena lâmina e que por ser pouco profunda e de assim limitar a medição da espessura do melanoma primário não é o método ideal a não ser que haja um índice de suspeição baixo ou em casos particulares como no melanoma *in situ* e no melanoma lentigo maligno; biópsia tangencial profunda em que são obtidas camadas mais profundas da

pele; a biópsia incisional por punção, na qual é obtida uma amostra mais profunda de uma porção da lesão comparativamente à biópsia tangencial superficial e que também não é ideal para o diagnóstico histológico de melanoma uma vez que pode não facultar tecido suficiente para a análise, no entanto o seu uso pode ser aceitável em determinadas áreas anatómicas como na face e extremidades distais ou nas regiões mais espessas ou atípicas da uma lesão de grandes dimensões em estudo; a biópsia incisional com bisturi, na qual é obtida uma parte da lesão suspeita e que por isso é usada menos vezes a não ser em situações particulares conforme descrito para a biópsia incisional por punção; e a biópsia excisional com bisturi ou por punção, na qual é removida completamente a lesão com margens livres e que por isso é o método preferencial na suspeita de melanoma (91).

A biópsia excisional deve ter preferencialmente margens de 1,0 a 3,0mm e caso a biópsia inicial tenha sido parcial ou inadequada para o diagnóstico e aferição dos parâmetros histológicos deverá ser repetida a biópsia sendo recomendada uma biópsia excisional a não ser que a biópsia inicial contenha informações suficientes para a indicação da realização de uma biópsia do gânglio sentinela (3). De notar que a biópsia excisional com margens livres não é o tratamento definitivo do melanoma primário, servindo para o diagnóstico e obtenção de parâmetros histológicos que irão servir para definir a abordagem subsequente no tratamento do melanoma cutâneo.

11.3.2 Relatório anatomopatológico

Existem determinadas informações que devem ser no mínimo referidas aquando do relatório anatomopatológico de uma biópsia de melanoma, nomeadamente informações que têm implicações no estadiamento T: a espessura do tumor primário, cujo valor deve ser medido em mm e arredondado às décimas, e a ulceração que deve ser reportada como ausente ou presente.

Para além disso, deve ser registada a presença de metástases microssatélite, que são metástases linfáticas identificadas ao microscópio e descontínuas da lesão primária e que aumentam o risco de recorrência, apesar de serem mais comumente identificadas na excisão alargada aquando do tratamento do melanoma primário. Deve ainda ser registado o estado das margens periféricas e/ou profundas consoante haja ou não presença de tumor (caso exista deve ser descrito se se trata de melanoma *in situ* ou invasivo, e caso não haja deve ser indicada a respetiva distância à margem cirúrgica (nos

casos em que é feita uma excisão alargada e as margens sejam livres de melanoma existem *guidelines* que indicam não ser necessária a medição das margens cirúrgicas) (3).

Existem também informações prognósticas que podem ser descritas por ajudarem na tomada de decisão e que são: o subtipo histológico (se for um melanoma desmoplásico deve ser especificado se é puro ou misto); número de mitoses por mm², que deve ser determinado utilizando a técnica “*hot spot*” que consiste na procura e seleção da região do componente invasivo que contenha o maior número de mitoses com posterior contagem do número de mitoses num campo de grande ampliação dessa mesma região com extensão às regiões imediatamente adjacentes não sobrepostas até que uma área de 1,0mm² seja avaliada ou, caso não exista o “*hot spot*” e as mitoses sejam escassas e/ou espalhadas de forma aleatória, é escolhida uma mitose representativa e é realizada uma contagem a partir desse campo com extensão às regiões imediatamente adjacentes não sobrepostas até que uma área de 1,0mm² seja avaliada, e em ambos os cenários caso o componente invasivo do tumor tenha uma área inferior 1,0mm² o número de mitoses deve ser registado como se de uma área de 1,0mm² se tratasse (22); a presença ou não de invasão linfovascular/angiovascular; a presença ou ausência de neurotropismo/invasão perineural; a regressão, que se deve ao reconhecimento imunomediado das células neoplásicas com posterior destruição e perda parcial ou total do tumor primário, e que deve ser descrita como presente ou não segundo a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), ou então deve ser descrita como presente somente quando envolva mais de 75,0% da lesão primária quando se estende abaixo da espessura do tumor primário segundo a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN); a presença ou não de *tumour infiltrating lymphocytes* (TIL) sendo considerada ausente caso não exista infiltração por TIL no tecido tumoral ou quando os linfócitos estão confinados a áreas de fibrose ou áreas perivasculares, ou então é considerado presente e nesses casos deverão ser classificados entre *non-brisk* e *brisk* consoante o seu padrão de distribuição na fase de crescimento vertical do melanoma, sendo que é utilizada a denominação *non-brisk* quando existe um padrão de TIL isolado, multifocal ou segmentar e a denominação *brisk* quando os TIL infiltram de forma difusa todo o componente invasivo do melanoma ou quando infiltram toda a base do

melanoma (100); a presença ou não de microssatelitose; e a presença ou não de metástases satélite caso sejam identificadas macroscopicamente (3,22).

11.3.3 Subtipo histológico

Em termos histopatológicos e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o melanoma cutâneo é subdividido em vários subtipos histológicos. Inicialmente reconheceu-se que os melanomas evoluíam em diferentes fases, começando por apresentar uma fase de crescimento radial na epiderme e derme superficial seguido de uma fase de crescimento vertical que ocorria num período variável. Assim, foram inicialmente reconhecidos 3 subtipos de melanoma que são o melanoma de disseminação superficial e o melanoma lentigo maligno nos quais havia a fase de crescimento radial seguido de crescimento vertical, e o melanoma nodular que por definição só apresenta uma fase de crescimento vertical (101).

Observações epidemiológicas e genéticas permitiram suplementar estes achados e contribuir para a descoberta de outras vias de desenvolvimento do melanoma e da classificação do mesmo. Assim, segundo a classificação do melanoma da OMS, existem 2 grandes grupos divididos pelo facto de uns se originarem em localizações anatómicas expostas a radiação solar e de outros se originarem em localizações anatómicas protegidas da radiação solar ou, caso ocorram em zonas expostas ao sol, de não terem como etiologia estabelecida a exposição à radiação UV (101).

No primeiro grupo, estão incluídos os subtipos de melanoma que apresentam um grau de dano solar cumulativo elevado (avaliado através do grau de elastose solar na biópsia) e que são o melanoma lentigo maligno e um grupo de melanomas nodulares, assim como estão incluídos outros subtipos que apresentam um grau de dano solar cumulativo baixo e que são o melanoma de disseminação superficial e um grupo de melanomas nodulares, existindo ainda um outro subtipo que é o melanoma desmoplásico que mais comumente se origina em zonas expostas à radiação UV, existindo mais raramente melanomas desmoplásicos que não estão associados à radiação UV (101).

Por outro lado, no outro grupo estão incluídos os subtipos cuja exposição solar não parece ter um papel etiológico conhecido, ocorrendo em zonas protegidas do sol e que são o melanoma acral lentiginoso, melanoma das mucosas, melanoma uveal,

melanoma de Spitz, melanoma com origem num nevo congênito e o melanoma com origem num nevo azul (101).

Os subtipos histológicos mais comuns são o melanoma de disseminação superficial, o melanoma nodular, o melanoma lentigo maligno e o melanoma acral lentiginoso. O melanoma de disseminação superficial corresponde a aproximadamente 70,0% dos casos, seguido do melanoma nodular que corresponde a 20,0% dos casos (102).

11.3.3.1 Melanoma de disseminação superficial

O melanoma de disseminação superficial é mais comum entre a 4ª e 5ª décadas de vida e está associado à exposição solar intermitente numa idade relativamente jovem (101). A sua localização mais frequente varia consoante o sexo sendo mais frequente na cabeça, pescoço e tronco no sexo masculino e nos membros inferiores no sexo feminino (103). Geralmente é uma lesão com margens irregulares, assimétrica, plana ou elevada, podendo adquirir diferentes cores como preto, castanho, azul, vermelho, cinzento, branco, entre outras, e como referido anteriormente, apresenta uma fase de crescimento radial prolongada que pode evoluir e/ou regredir durante vários meses a anos, fim da qual adquire um crescimento vertical no qual terá potencial invasivo. É nesta fase de crescimento vertical que o melanoma de extensão superficial pode ser confundido com o melanoma nodular (16). Em termos genéticos, as mutações que predominam neste subtipo histológico são as mutações que levam à substituição do aminoácido valina no codão 600 (V600) no *B-Raf proto-oncogene (BRAF)* (101).

11.3.3.2 Melanoma nodular

Por sua vez, o melanoma nodular é por definição um melanoma com crescimento vertical e ocorre mais frequentemente na 5ª ou 6ª décadas de vida sendo mais frequente no sexo masculino. Pode assumir diversas cores como preto, castanho, vermelho ou uma mistura das mesmas, se bem que em 5,0% dos casos poderá ser amelanótico (103), podendo ser confundido com um carcinoma basocelular. Pode assumir formas distintas tais como polipoides, pedunculado ou em forma de duna (17). Dentro dos principais tipos histológicos de melanoma, o melanoma nodular é aquele que é mais frequentemente mal diagnosticado, isto pelo facto de poder ser confundido com certas lesões vasculares como um hemangioma ou então com outras lesões cutâneas como a queratose seborreica ou o dermatofibroma (17). Em comparação com

o melanoma de disseminação superficial, o melanoma nodular tem um crescimento acelerado (em média 0,5mm/mês), o que pode limitar a detecção precoce do mesmo. Em termos genéticos, o melanoma nodular por apresentar um subgrupo associado a um grau de dano solar cumulativo baixo, à semelhança do melanoma de disseminação superficial, apresenta mutações predominantemente no gene *BRAF*, enquanto o subgrupo de melanoma nodular associado a um grau de dano solar cumulativo elevado está associado a mutações predominantemente nos genes *neurofibromin 1 (NF1)*, *NRAS proto-oncogene (NRAS)* e possivelmente *proto-oncogene c-KIT (KIT)* (101).

11.3.3.3 Melanoma lentigo maligno

O melanoma lentigo maligno representa 4,0 a 15,0% dos melanomas e apresenta-se mais frequentemente na 6ª e 7ª décadas de vida. A sua localização é típica de regiões da pele com exposição solar crônica (101), sendo mais frequente na face (103). Em 10,0% dos casos o melanoma lentigo maligno localiza-se nos membros superiores e inferiores. O melanoma lentigo maligno evolui a partir de um lentigo maligno que é a designação dada quando estamos perante a fase de crescimento radial desta lesão. Esta fase radial pode durar vários anos e poderá evoluir para uma fase de crescimento vertical que será então denominado de melanoma lentigo maligno. O risco de progressão varia com a idade, sendo maior em idades com aparecimento mais precoce do lentigo maligno (17). Em termos genéticos, o melanoma lentigo maligno está associado a mutações nos genes *NF1*, *NRAS* e possivelmente *KIT* (101).

11.3.3.4 Melanoma acral lentiginoso

Por fim, o melanoma acral lentiginoso, dependendo da população em estudo, apresenta prevalências diferentes. Na raça branca representa entre os 2,0% a 8,0% dos subtipos de melanoma, enquanto na raça negra, nos asiáticos e hispânicos, representa 30,0% a 75,0% dos subtipos de melanoma (17). Os fatores de risco poderão incluir o trauma, não havendo uma relação estabelecida com a exposição à radiação UV (101). As localizações mais frequentes do melanoma acral lentiginoso são nas palmas, plantas e leitos ungueais. É um tumor agressivo e metastiza precocemente (17). Se se localizar no leito ungueal, o melanoma acral lentiginoso pode ser acompanhado por um sinal sugestivo, o sinal de Hutchinson, que corresponde à fase de crescimento radial deste subtipo histológico de melanoma. Em termos genéticos o melanoma acral lentiginoso e o melanoma nodular na pele acral estão associados a ampliações genéticas dos genes

cyclin D1 (CCND1), *telomerase reverse transcriptase (TERT)*, *KIT*; fusões do gene *anaplastic lymphoma kinase (ALK)*; e mutações nos genes *BRAF*, *NRAS* e *KIT* (101).

11.3.3.5 Melanoma desmoplásico

Os restantes subtipos histológicos de melanoma representam pouco menos de 2,0% dos melanomas (17). Particularmente em relação ao melanoma desmoplásico, este ocorre mais frequentemente na cabeça e pescoço da população idosa e deve ser categorizado em puro caso mais de 90,0% do componente seja desmoplásico, ou em misto nos casos em que essa percentagem é inferior 90,0%. Esta distinção é importante devido à controvérsia que existe em relação aos melanomas desmoplásicos puros nos quais a positividade da biópsia do gânglio sentinela é menos comum comparado ao melanoma desmoplásico misto e aos outros subtipos histológicos de melanoma, existindo inúmeras possíveis explicações para que tal aconteça (3).

11.4 Testes adjuvantes

Caso a nível histológico a lesão seja de difícil diagnóstico, poderá ser considerado o uso de testes adjuvantes como a imunohistoquímica e testes moleculares de forma a diferenciar lesões melanocíticas benignas de malignas. Como testes moleculares existe a hibridização genómica comparativa, *fluorescence in situ hybridization (FISH)*, perfil de expressão gênica, deteção de polimorfismos de nucleótido único e *next generation sequencing (NGS)*. O mesmo ocorre quando existem dúvidas na distinção entre metástases microssatélite ou melanoma invasivo num vaso linfático, podendo a imunohistoquímica ajudar nesta diferenciação (3).

Feito o diagnóstico do melanoma, após uma cuidada anamnese e exame objetivo com particular atenção à região envolvente do tumor primário e às cadeia(s) ganglionar(es) que o drena(m), deverá ser feito o seu estadiamento.

12 Estadiamento

O estadiamento do melanoma é baseado no sistema de estadiamento *tumor, nodes and metastases* (TNM) da 8ª edição do AJCC (22). É de notar que a informação usada para estabelecer as categorias TNM baseou-se maioritariamente em melanomas do subtipo histológico de disseminação superficial e nodular. Contudo, devem ser usados os mesmos critérios para outros subtipos histológicos de melanoma.

12.1 Classificação T

O T, de tumor, tem como variáveis a espessura do tumor e a existência ou não de ulceração do melanoma primário.

12.1.1 Espessura

A espessura é medida verticalmente desde o topo da camada granular até à célula invasiva mais profunda e no relatório anatomopatológico deve ser expressa em mm e arredondado às décimas.

12.1.2 Ulceração

A ulceração é definida como a ausência de epiderme intacta incluindo o estrato córneo e a membrana basal, à presença de reação do organismo seja por deposição de fibrina e pela presença de neutrófilos e alterações na epiderme envolvente, tudo isto acima do melanoma primário, e deve ser registada como presente ou ausente.

Nos casos em que existe uma perda focal de epiderme tal poderá ter ocorrido por trauma ou de forma iatrogénica devido ao tipo de biópsia diagnóstica realizada (biópsia incisional por punção, por exemplo). Nestes casos existe uma dificuldade acrescida para identificar a presença de ulceração segundo a definição anteriormente referida existindo determinados aspetos que permitem reforçar a exclusão da presença de uma verdadeira ulceração como a ausência de fibrina, neutrófilos ou tecido de granulação.

No caso de existir uma verdadeira ulceração a espessura é medida a partir da base da úlcera até à célula invasiva mais profunda. No entanto, existem casos de melanomas que se encontram na derme e que ou não têm uma componente epidérmica ou sofreram regressão dessa componente e/ou da junção dermoepidérmica e que podem simular metástases em trânsito ou metástases cutâneas pelo que deverá haver uma discussão de forma a averiguar se se trata de um melanoma primário na derme ou de doença metastática local.

12.1.3 Categorização T

Tabela 1 - Categorização T. Adaptado de (22).

T Category	Thickness	Ulceration status	T Category	Thickness	Ulceration status
TX: primary tumor thickness cannot be assessed (e.g., diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable	T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
			T1a	<0.8 mm	Without ulceration
			T1b	<0.8 mm 0.8–1.0 mm	With ulceration With or without ulceration
T0: no evidence of primary tumor (e.g., unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable	T2	>1.0–2.0 mm	Unknown or unspecified
			T2a	>1.0–2.0 mm	Without ulceration
			T2b	>1.0–2.0 mm	With ulceration
Tis (melanoma <i>in situ</i>)	Not applicable	Not applicable	T3	>2.0–4.0 mm	Unknown or unspecified
			T3a	>2.0–4.0 mm	Without ulceration
			T3b	>2.0–4.0 mm	With ulceration
			T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
			T4a	>4.0 mm	Without ulceration
			T4b	>4.0 mm	With ulceration

A categorização T pode ser dividida em 7 grupos (Tabela 1) que são: TX, T0, T *in situ* (Tis), T1, T2, T3 e T4, sendo que T1 tem uma subcategorização particular e os últimos 3 são subcategorizados em 2 grupos atendendo à existência ou não de ulceração.

A subcategoria TX é utilizada quando não é possível determinar a espessura do tumor primário; T0 quando não existe evidência de tumor primário; Tis quando estamos perante tumor primário *in situ* que é quando o tumor está restrito à epiderme e estruturas anexiais; T1 quando a espessura é ≤1,0mm sendo que esta categoria pode ser dividida consoante o melanoma primário tenha uma espessura <0,8mm sem ulceração no qual é subcategorizado como T1a ou se <0,8mm e com ulceração ou se tiver uma espessura ≥0,8mm e até 1,0mm (inclusive) com ou sem ulceração é subcategorizado em T1b; T2 quando a espessura se encontra no intervalo entre >1,0 a 2,0mm e se não for ulcerado é subcategorizado em T2a e se for ulcerado é subcategorizado em T2b; T3 quando a espessura se encontra no intervalo entre >2,0 a 4,0mm e se não ulcerado é subcategorizado em T3a e se for ulcerado é subcategorizado em T3b; e T4 quando a espessura é >4,0mm e se não ulcerado é subcategorizado em T4a e se ulcerado é subcategorizado em T4b.

12.2 Classificação N

O N, de nódulos, depende da existência ou não de metástases ganglionares regionais clinicamente ocultas ou clinicamente detetadas; do número dessas metástases regionais; da presença ou não de doença local, nomeadamente metástases microssatélite, satélite e em trânsito; e da presença ou não de “*matted nodes*”. O local

mais comum de metástases iniciais no melanoma cutâneo são justamente os gânglios linfáticos regionais, a maioria dos quais com doença clinicamente oculta detetada por biópsia do gânglio sentinela.

12.2.1 Metástases ganglionares clinicamente ocultas

As metástases ganglionares clinicamente ocultas são determinadas aquando da identificação de metástases ganglionares após a análise histopatológica da biópsia do gânglio sentinela.

12.2.1.1 Biópsia do gânglio sentinela

A biópsia do gânglio sentinela é um procedimento cirúrgico que permite identificar as vias de drenagem linfática e o gânglio sentinela ou gânglios linfáticos que drenam a região do tumor primário através da injeção intradérmica de um corante, o azul patente, e da injeção intradérmica de um radiocoloide marcado com tecnécio-99m em 4 ou 5 localizações à volta do local da biópsia e respetiva deteção com recurso a uma sonda gama. Nas extremidades o melanoma primário geralmente drena para 1 ou 2 cadeias ganglionares, enquanto noutras localizações a drenagem é mais complexa como na cabeça, pescoço e tronco onde poderá haver drenagem linfática em mais do que 2 cadeias ganglionares. Aquando da remoção do gânglio sentinela e análise histopatológica é então possível aferir a existência ou não de envolvimento metastático clinicamente oculto.

12.2.2 Metástases ganglionares clinicamente detetadas

As metástases ganglionares clinicamente detetadas são identificadas aquando do exame objetivo, da realização de exames imagiológicos (ecografia com alterações anormais das características dos gânglios linfáticos; tomografia computadorizada (TC) com adenopatias; ou *positron emission tomography/computed tomography* (PET/CT) com gânglios linfáticos hipermetabólicos) e de eventuais biópsias diagnósticas na suspeita de metástases regionais.

12.2.3 Metástases microssatélite, satélite e em trânsito

As metástases microssatélite são definidas como qualquer foco de células metastáticas na pele ou tecido celular subcutâneo adjacente ou em profundidade da lesão primária e que sejam descontínuos da mesma e detetados microscopicamente, não sendo considerada como metástase microssatélite a presença isolada de sinais que

possam indiciar regressão como fibrose ou inflamação entre o tumor primário e o foco de células metastáticas.

As metástases satélites são definidas como qualquer metástase clinicamente evidente de localização cutânea e/ou subcutânea que se encontra a menos de 2cm do tumor primário e que sejam descontínuas do mesmo.

As metástases em trânsito são definidas como qualquer metástase clinicamente evidente de localização cutânea e/ou subcutânea que se encontra a mais de 2cm do tumor primário até à cadeia ganglionar regional.

12.2.4 Matted nodes

Os “*matted nodes*” são um conjunto de 2 ou mais gânglios linfáticos que se aderem uns aos outros e que são identificados macroscopicamente aquando da análise da peça cirúrgica da linfadenectomia.

12.2.5 Categorização N

Tabela 2 - Categorização N. Adaptado de (22).

Extent of regional lymph node and/or lymphatic metastasis			Extent of regional lymph node and/or lymphatic metastasis		
N Category	Number of tumor-involved regional lymph node	Presence of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	N Category	Number of tumor-involved regional lymph node	Presence of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases
NX	Regional nodes not assessed (e.g., SLN biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason)	No	N2b	Two or three, at least one of which was clinically detected	No
	Exception: When there are no clinically detected regional metastases in a pT1 cM0 melanoma, assign cN0 instead of pNX		N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N0	No regional metastases detected	No	N3	Four or more tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with two or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N1	One tumor-involved node or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes		N3a	Four or more clinically occult (i.e., detected by SLN biopsy)	No
N1a	One clinically occult (i.e., detected by SLN biopsy)	No	N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or presence of any number of matted nodes	No
N1b	One clinically detected	No	N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes
N1c	No regional lymph node disease	Yes			
N2	Two or three tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node				
N2a	Two or three clinically occult (i.e., detected by SLN biopsy)	No			

Assim, a categorização N pode ser dividida em 5 grupos (Tabela 2) que são NX, N0, N1, N2 e N3, sendo que os 3 últimos são subcategorizados em 3 grupos atendendo ao número de metástases ganglionares clinicamente ocultas e clinicamente detetadas,

à presença ou não de metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito e à presença ou não de *matted nodes*.

A categoria NX é utilizada quando os gânglios linfáticos regionais não foram avaliados e não existem metástases microssatélite, satélite e em trânsito.

A categoria N0 é utilizada quando não existem metástases ganglionares regionais clinicamente ocultas e clinicamente detetadas nem metástases microssatélite, satélite e em trânsito.

Por sua vez, a categoria N1 é utilizada quando existe somente 1 metástase ganglionar (clinicamente oculta ou detetável) ou somente metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito sendo que N1 pode por sua vez ser subcategorizada em N1a, N1b ou N1c na qual é utilizada a denominação N1a quando estamos perante 1 metástase ganglionar clinicamente oculta, N1b quando estamos perante 1 metástase ganglionar clinicamente detetada e N1c quando estamos perante somente metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito.

A subcategoria N2 é usada quando existem 2 ou 3 metástases ganglionares (clinicamente ocultas ou detetadas) ou quando existe 1 metástase ganglionar (clinicamente oculta ou detetada) ao mesmo tempo que existem metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito sendo que N2 pode ser por sua vez subcategorizada em N2a, N2b ou N2c na qual é utilizada a denominação N2a quando estamos perante 2 ou 3 metástases ganglionares clinicamente ocultas, N2b quando estamos perante 2 ou 3 metástases ganglionares em que pelo menos uma foi clinicamente detetada e N2c quando estamos perante 1 metástase clinicamente oculta ou clinicamente detetada com metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito.

Por fim, em relação à categoria N3, esta é usada quando existem 4 ou mais metástases ganglionares (clinicamente ocultas ou detetadas) ou quando existem 2 ou 3 metástases ganglionares (clinicamente ocultas ou detetadas) com metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito ou quando existe um qualquer número de *matted nodes* com ou sem metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito sendo que N3 pode ser por sua vez subcategorizada em N3a, N3b ou N3c na qual é utilizada a denominação N3a quando estamos perante 4 ou mais metástases ganglionares clinicamente ocultas; N3b quando estamos perante 4 ou mais metástases ganglionares das quais pelo menos uma foi clinicamente detetada ou quando estamos perante um

qualquer número de *matted nodes*; e N3c quando estamos perante 2 ou 3 metástases ganglionares (cl clinicamente ocultas ou detetadas) e/ou qualquer número de *matted nodes*, para além da presença de metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito em qualquer um dos cenários.

12.3 Classificação M

O M, de metástases, depende da existência ou não de metástases à distância, da sua localização e da existência ou não de elevação dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) sérico, considerados elevados ou não atendendo aos intervalos de referência do respetivo laboratório. A metastização à distância ocorre comumente para a pele e tecidos moles, gânglios linfáticos à distância, trato gastrointestinal, fígado, pulmão, osso, SNC, entre outros.

12.3.1 Categorização M

Tabela 3 - Categorização M. Adaptado de (22).

M Category	M Criteria		M Category	M Criteria	
	Anatomic site	LDH level		Anatomic site	LDH level
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable	M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1	Evidence of distant metastasis	See below	M1c(0)	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not elevated
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified	M1c(1)		Elevated
M1a(0)	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not elevated	M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1a(1)		Elevated	M1d(0)		Normal
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified	M1d(1)	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Elevated
M1b(0)		Not elevated			
M1b(1)		Elevated			

Assim, a categoria M pode ser subcategorizada em M0 ou M1 (Tabela 3), sendo que este último é por sua vez subcategorizado em 4 grupos atendendo à localização das metástases, e cada um desses 4 grupos pode ser novamente subcategorizado atendendo à presença ou não de elevação dos níveis de LDH.

M0 é utilizado quando não existe evidência de metástases à distância e M1 é utilizado quando existe evidência de metástases à distância, podendo ser por sua vez subcategorizada em M1a, M1b, M1c e M1d atendendo à localização das metástases.

A subcategoria M1a é utilizada quando existem metástases à distância na pele, tecidos moles incluindo o músculo e/ou gânglios linfáticos à distância. A subcategoria M1a pode ser novamente subcategorizada caso seja feita a medição dos níveis de LDH.

Assim, caso os níveis de LDH não estejam elevados é subcategorizada em M1a(0) e caso estejam elevados é subcategorizada em M1a(1).

A subcategoria M1b é utilizada quando existem metástases pulmonares com ou sem metástases da subcategoria M1a. A subcategoria M1b pode ser novamente subcategorizada caso seja feita a medição dos níveis de LDH. Assim, caso os níveis de LDH não estejam elevados é subcategorizada em M1b(0) e caso estejam elevados é subcategorizada em M1b(1).

A subcategoria M1c é utilizada quando existem metástases viscerais que não envolvam o SNC com ou sem metástases das subcategorias M1a ou M1b. A subcategoria M1c pode ser novamente subcategorizada caso seja feita a medição de LDH. Assim, caso os níveis de LDH não estejam elevados é subcategorizada em M1c(0) e caso estejam elevados é subcategorizada em M1c(1).

A subcategoria M1d é utilizada quando existem metástases no SNC com ou sem metástases das subcategorias M1a, M1b ou M1c. A subcategoria M1d pode ser novamente subcategorizada caso seja feita a medição de LDH. Assim, caso os níveis de LDH não estejam elevados é subcategorizada em M1d(0) e caso estejam elevados é subcategorizada em M1d(1).

12.4 Estadiamento clínico e patológico

Ainda, atendendo à classificação TNM e à fase que nos encontramos, seja na investigação seja no tratamento propriamente dito do melanoma, existe a classificação TNM clínica (cTNM) e patológica TMN (pTNM). Existe também o estadiamento TNM pós-terapêutica/pós-terapêutica neoadjuvante (yc/ypTNM) e o estadiamento TNM nos casos de recorrência/retratamento (rTNM), mas que não serão abordados neste trabalho.

12.4.1 Estadiamento clínico

O estadiamento clínico é baseada em toda a informação obtida antes da cirurgia para remover o melanoma, ou seja, antes da excisão alargada do melanoma primário. Inclui assim informações do microestadiamento da biópsia diagnóstica do melanoma primário assim como da avaliação clínica, radiológica e o resultado das biópsias diagnósticas para avaliar possíveis metástases regionais e/ou à distância durante a investigação diagnóstica. Ainda, se técnicas como por exemplo a biópsia do gânglio sentinela forem realizadas antes da excisão alargada do melanoma primário ou nos

casos em que a biópsia do gânglio sentinela é feita antes de qualquer terapêutica sistêmica neoadjuvante depois do diagnóstico inicial de melanoma, nestes casos a informação histopatológica adquirida é incluída no estadiamento clínico.

12.4.1.1 Categorização do estadiamento clínico

Tabela 4 - Categorização do estadio clínico (22).

When T is...	And N is...	And M is...	Then the clinical stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Any T, Tis	≥N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

O estadiamento clínico (Tabela 4) é por sua vez categorizado em 5 estadios clínicos numerados de 0 a IV.

Os doentes com os estadios clínicos 0, I e II são aqueles sem evidência de doença metastática local (microsatélite, satélite e em trânsito), regional e à distância atendendo à avaliação clínica/radiológica/biópsia diagnóstica de possíveis metástases regionais durante a investigação diagnóstica. Por outro lado, os doentes com estadio clínico III apresentam somente metástases locais e/ou regionais atendendo à avaliação anteriormente referida durante a investigação diagnóstica. Por fim, no estadio clínico IV estão incluídos doentes com metástases à distância atendendo à avaliação clínica/radiológica/biópsia diagnóstica durante a investigação diagnóstica.

Os doentes que têm um estadio clínico 0 são aqueles que na classificação TNM, nomeadamente na classificação T de tumor primário, têm um melanoma *in situ* (cTisN0M0).

Os doentes que têm um estadio clínico I e II apresentam diferenças em relação à espessura do melanoma invasivo primário, assim como da presença ou não de ulceração. Em particular, os doentes com estadio clínico I são subdivididos em IA e IB sendo que os doentes com estadio clínico IA apresentam uma classificação cT1aN0M0 enquanto os doentes com estadio clínico IB apresentam uma classificação cT1bN0M0

ou cT2aN0M0. Por sua vez, os doentes com estadio clínico II são subdivididos em IIA, IIB e IIC, sendo que os doentes com estadio clínico IIA apresentam uma classificação cT2bN0M0 ou cT3aN0M0; os doentes com estadio clínico IIB apresentam uma classificação cT3bN0M0 ou cT4aN0M0; e os doentes IIC apresentam uma classificação cT4bN0M0.

Os doentes que têm um estadio clínico III apresentam somente metástases locais e/ou regionais atendendo à avaliação clínica/radiológica/biópsia diagnóstica durante a investigação diagnóstica, independentemente da espessura do melanoma primário e da presença ou não de ulceração. No estadiamento clínico III não existem subcategorizações, contrariamente ao que ocorre no estadiamento patológico III.

Os doentes que têm um estadio clínico IV apresentam metástases à distância após a avaliação clínica/radiológica/biópsia diagnóstica durante a investigação diagnóstica, independentemente da espessura do melanoma primário, da presença ou não de ulceração e da presença ou não de metástases locais e/ou regionais após a avaliação clínica/radiológica/biópsia diagnóstica durante a investigação diagnóstica.

12.4.1.2 Exames imagiológicos

No que concerne aos exames imagiológicos, os doentes com estadio clínico 0, I e II não requerem exames de imagem de rotina para além daqueles eventualmente necessários para o tratamento cirúrgico do melanoma. No entanto, existe um subgrupo de doentes com estadio clínico II de alto risco (cT4N0M0, por exemplo) no qual poderá ser considerada a realização de uma ecografia aos gânglios linfáticos regionais, sobretudo se houver dúvidas no exame objetivo ou limitações de índole corporal que o limitem. Apesar de tudo, a realização desta ecografia ainda não se demonstrou efetiva quando realizada antes da biópsia do gânglio sentinela pelo que a ecografia não é um substituto à biópsia do gânglio sentinela. Qualquer achado anormal ou suspeito na ecografia deve ser confirmado histologicamente. Da mesma forma, a ecografia também não substitui a biópsia de gânglios linfáticos clinicamente suspeitos. Outro exame que pode ser realizado é a PET/CT, particularmente na identificação do gânglio sentinela de melanomas primários localizados na cabeça e pescoço ou então de melanomas primários próximos de cadeias ganglionares no tronco, uma vez que a identificação da cadeia ganglionar que drena o melanoma primário não é tão linear quando comparado a um melanoma localizado nas extremidades (22).

Aos doentes com estadio III sem sinais e sintomas de metástases à distância são frequentemente feitos exames de imagem como a TC ou PET/CT de modo a avaliar a possibilidade de metástases síncronas ocultas à distância, que são metástases diagnosticadas aquando ou até 6 meses depois do diagnóstico do melanoma primário. Se se optar pela TC, esta deve incluir a região torácica e abdominal e dependendo da localização do melanoma primário deve incluir também o pescoço no caso do melanoma primário se localizar na cabeça e pescoço ou então a pelve quando o melanoma primário se localiza na metade inferior do corpo. A PET/CT de corpo inteiro tem a vantagem de examinar todo o corpo, sendo útil na deteção de metástases ósseas. No entanto, ao realizar estes exames, a frequência de deteção de doença metastática oculta à distância é baixa, não sendo superior à frequência de deteção de alterações não relacionadas com as metástases de melanoma (22).

Nos doentes com estadio IV os exames de rotina, em particular a PET/CT, permitem identificar metástases adicionais com possível alteração da subcategorização M1. Em relação às metástases no SNC, em doentes com estadio clínico III de alto risco ou IV, a ressonância magnética (RM) cranioencefálica com contraste é o exame imagiológico mais sensível para avaliar a presença de metástases no SNC. Caso haja contra-indicações ao seu uso deverá ser feita em alternativa uma TC cranioencefálica. A maioria dos doentes com suspeita de doença metastática à distância devem ser biopsados a pelo menos uma lesão que inequivocadamente represente doença metastática à distância e realizar exames imagiológicos de rotina. A única exceção são doentes com estadio clínico IV com metástases no SNC, nos quais a simples evidência de metástases no SNC decorrente de exames de imagem (RM cranioencefálica com contraste ou TC cranioencefálica) é aceitável mesmo que não existam metástases à distância noutras localizações. Em relação à biópsia, esta pode ser, por exemplo, por citologia aspirativa por agulha fina ou biópsia por agulha grossa e tem como objetivo confirmar a presença de metástases de melanoma em massas clinicamente ou radiologicamente detetadas suspeitas de melanoma metastático. A sua realização pode ser guiada por exames de imagem (22).

12.4.2 Estadiamento patológico

Tabela 5 - Categorização do estadio patológico. Adaptado de (22).

When T is...	And N is...	And M is...	Then the pathological stage group is...	When T is...	And N is...	And M is...	Then the pathological stage group is...
Tis	N0	M0	0	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0	IIIA
T1a	N0	M0	IA	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0	IIIB
T1b	N0	M0	IA	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0	IIIB
T2a	N0	M0	IB				
T2b	N0	M0	IIA	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0	IIIC
T3a	N0	M0	IIA				
T3b	N0	M0	IIB	T3b, T4a	Any N \geq N1	M0	IIIC
T4a	N0	M0	IIB	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0	IIIC
T4b	N0	M0	IIC				
T0	N1b, N1c	M0	IIIB	T4b	N3a/b/c	M0	IIID
T0	N2b/c, N3b/c	M0	IIIC	Any T, Tis	Any N	M1	IV

Por sua vez, no estadiamento patológica (Tabela 5) para além da informação do microestadiamento do melanoma primário, é adicionada a informação obtida a partir do momento em que é feito efetivamente o tratamento do melanoma. Assim, inclui informações histopatológicas da excisão alargada do melanoma primário, dos gânglios linfáticos regionais após a biópsia do gânglio sentinela, da linfadenectomia terapêutica (quando a linfadenectomia é realizada para a remoção de metástases ganglionares clinicamente evidentes) e da linfadenectomia completa (quando a linfadenectomia é realizada para a remoção de metástases ganglionares clinicamente ocultas).

12.4.2.1 Categorização do estadiamento patológico

A classificação patológica é subcategorizada em 5 estadios patológicos numerados de 0 a IV. Os doentes com os estadios patológicos 0, I e II são aqueles sem evidência de metástases locais, regionais e à distância atendendo à informação do microestadiamento do melanoma primário e histopatológica obtida a partir do momento em que é realizada a excisão alargada do melanoma primário. Os doentes com estadio patológico III apresentam somente metástases locais e/ou regionais atendendo às informações anteriormente referidas. Por fim, os doentes com estadio patológico IV apresentam metástases à distância atendendo à documentação clínica (cM1) e/ou histológica (pM1) das mesmas a partir do momento em que é realizada a excisão alargada do melanoma primário.

Os doentes que têm um estadio patológico 0 são aqueles que na classificação TNM, nomeadamente na classificação T, têm um melanoma *in situ* e a ausência de metástases locais, regionais e à distância (pT1isN0M0).

Os doentes que têm um estadio patológico I e II apresentam diferenças no que concerne à espessura do melanoma invasivo primário, assim como da presença ou não de ulceração. Em particular, os doentes com estadio patológico I são subdivididos em IA e IB sendo que os doentes com estadio patológico IA apresentam uma classificação pT1aN0M0 ou pT1bN0M0 enquanto os doentes com estadio patológico IB apresentam uma classificação pT2aN0M0. Aqui, contrariamente ao que ocorre no estadiamento clínico, a classificação T1bN0M0 passa a pertencer ao estadio patológico IA e não ao estadio patológico IB dado o prognóstico global de doentes com melanoma T1b ser superior perante gânglios linfáticos regionais patologicamente negativos em comparação com doentes com melanoma T1b e com gânglios linfáticos regionais clinicamente negativos. Por sua vez, os doentes com estadio patológico II são subdivididos em IIA, IIB e IIC sendo que os doentes com estadio clínico IIA apresentam uma classificação pT2bN0M0 ou pT3aN0M0; os doentes com estadio patológico IIB apresentam uma classificação pT3bN0M0 ou pT4aN0M0; e os doentes IIC apresentam uma classificação pT4bN0M0.

Tabela 6 - Estadiamento patológico III baseado nas categorias T e N (104).

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups									
N Category	T Category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D

Instructions

- (1) Select patient's N category at left of chart.
- (2) Select patient's T category at top of chart.
- (3) Note letter at the intersection of T&N on grid.
- (4) Determine patient's AJCC stage using legend.

N/A=Not assigned, please see manual for details.⁴

Legend

A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID

Os doentes que têm um estadiamento patológico III (Tabelas 5 e 6) apresentam somente metástases locais e/ou regionais e este estadiamento é subdividido em IIIA, IIIB, IIIC e IIID atendendo à espessura do tumor primário, à presença ou não de ulceração, número de metástases ganglionares clinicamente ocultas e clinicamente detetadas, à presença ou não de metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito e à presença ou não de *matted nodes*.

Assim, os doentes com estadiamento patológico IIIA são aqueles cuja classificação pT possa ser pT1a/b ou pT2a e classificação pN possa ser pN1a ou pN2a. Os doentes com estadiamento patológico IIIB apresentam maior possibilidade de combinações pelo que poderão ser aqueles cuja classificação pT seja pT0 e a classificação pN possa ser pN1b/c; ou cuja classificação pT possa ser pT1a/b ou pT2a e a classificação pN possa ser pN1b/c ou pN2b; ou então cuja classificação pT possa ser pT2b ou pT3a e a classificação pN possa ser pN1a/b/c ou pN2a/b.

Os doentes com estadiamento patológico IIIC apresentam também maior possibilidade de combinações pelo que poderão ser aqueles cuja classificação pT seja pT0 e a

classificação pN possa ser pN2b/c ou pN3b/c; ou cuja classificação pT possa ser pT1a/b, pT2a/b ou pT3a e a classificação pN possa ser pN2c ou pN3a/b/c; ou cuja classificação pT possa ser pT3b ou pT4a e a classificação pN possa ser qualquer uma igual ou superior a pN1; ou cuja classificação pT seja pT4b e a classificação pN possa ser pN1a/b/c ou pN2a/b/c.

Os doentes com estadio patológico IIID são aqueles cuja classificação pT seja pT4b e cuja classificação pN possa ser pN3a/b/c.

Finalmente, os doentes que têm um estadio patológico IV apresentam metástases à distância pelo que a classificação pT pode ser pTis, pT1, pT2, pT3 ou pT4 e a classificação pN poderá ser qualquer uma das possibilidades.

13 Tratamento

Existem várias opções terapêuticas para o tratamento do melanoma e as mesmas dependerão do estadiamento conforme anteriormente discutido, das preferências dos doentes, estado funcional, presença de comorbilidades significativas, idade avançada, entre outras variáveis. De seguida será discutido o tratamento do melanoma atendendo às guidelines da NCCN (3).

13.1 Estádios clínicos 0 e IA

Nos estádios clínicos 0 e IA, para além de uma história clínica e exame objetivo completos e de exames de imagem somente para a avaliação de sinais e sintomas específicos, está preconizada a realização de uma excisão alargada da lesão primária como tratamento primário (categoria 1 para o estadio clínico IA) cujas implicações da sua análise histopatológica serão discutidas mais à frente, nomeadamente no tratamento do estadio patológico III caso existam metástases microssatélite na excisão alargada. Depois é estabelecido um *follow-up* a estes doentes. Nestes estádios não estão recomendadas análises laboratoriais nem exames de imagem de rotina.

No estadio clínico IA o risco da biópsia do gânglio sentinela ser positiva é inferior a 5,0% nos casos em que não existem variáveis que impliquem um pior prognóstico (número de mitoses por mm² superior a 2,0 particularmente em idade jovem, invasão linfovascular ou a combinação destes fatores), pelo que não está recomendada a sua realização a não ser que haja incertezas em relação ao microestadiamento (como por exemplo a presença margens profundas positivas). Caso estejam presentes variáveis que impliquem um pior prognóstico o risco de positividade da biópsia do gânglio sentinela encontra-se entre 5,0% a 10,0% pelo que é recomendada discutir e considerar a realização da biópsia do gânglio sentinela. Nos doentes com estadio clínico I e II o resultado da biópsia do gânglio sentinela é o fator preditor de sobrevivência mais importante.

13.1.1 Excisão alargada

Em relação à excisão alargada do melanoma primário invasivo, esta envolve a remoção de todo o tecido até ao nível da fáscia, devendo a mesma ser removida caso esteja envolvida por tumor.

As recomendações das dimensões das margens dependerão da espessura do tumor primário. Assim, nos casos em que estamos perante um melanoma *in situ* são

recomendadas margens de 0,5 a 1,0cm; nos casos em que estamos perante um melanoma invasivo com uma espessura igual ou inferior a 1,0mm são recomendadas margens de 1,0cm (categoria 1); nos casos em que a espessura seja superior a 1,0mm até 2,0mm (inclusive) são recomendadas margens de 1,0 a 2,0cm (categoria 1); e nos casos em que a espessura seja superior a 2,0mm são recomendadas margens de 2,0cm (categoria 1). Estas recomendações são respeitantes a melanomas que se encontrem à periferia. A decisão em relação à profundidade e às dimensões das margens cirúrgicas dependem de outros fatores como o local anatómico, da eventual necessidade de um retalho ou enxerto cutâneo, entre outros fatores. No entanto, a realização de excisões alargadas com dimensões inferiores ao recomendado pode aumentar o risco de aparecimento de margens com tumor e/ou recorrência local, apesar de, no melanoma invasivo, não se ter demonstrado menor sobrevivência específica por melanoma.

13.2 Estadio clínico IB (T1b)

No estadio clínico IB (T1b), para além de uma história clínica e exame objetivo completos e de exames de imagem somente para a avaliação de sinais e sintomas específicos, deve-se discutir e considerar realizar uma biópsia do gânglio sentinela. Independentemente da decisão da sua realização, em ambos os cenários é realizada uma excisão alargada como tratamento primário (categoria 1) e cujas implicações serão discutidas mais à frente, nomeadamente no tratamento do estadio patológico III caso existam metástases microssatélite na excisão alargada. Nos casos em que é feita excisão alargada e também nos casos em que seja tomada a decisão de fazer biópsia do gânglio sentinela e a mesma seja negativa, é estabelecido um *follow-up* a estes doentes. Caso a biópsia do gânglio sentinela seja positiva a abordagem subsequente será discutida no tratamento do estadio patológico III com doença metastática ganglionar regional clinicamente oculta. Nestes estadios também não são recomendadas análises laboratoriais nem exames de imagem de rotina. No estadio clínico IB (T1b) o risco da biópsia do gânglio sentinela ser positiva encontra-se entre os 5,0% a 10,0%, daí ser recomendada e considerada a biópsia do gânglio sentinela.

13.3 Estadio clínico IB (T2a) ou II

No estadio clínico IB (T2a) ou II (T2b a T4b), para além de uma história clínica e exame objetivo completos e de exames de imagem somente para a avaliação de sinais e sintomas específicos, é discutida e proporcionada a biópsia do gânglio sentinela.

Independentemente da realização ou não da biópsia do gânglio sentinela é feita excisão alargada como tratamento primário (categoria 1) e cujas implicações serão discutidas mais à frente, nomeadamente no tratamento do estadio patológico III caso existam metástases microssatélite na excisão alargada. Caso não seja feita biópsia do gânglio sentinela ou caso a biópsia do gânglio sentinela seja negativa, está preconizada terapêutica adjuvante que abrange diferentes opções e que são a observação, terapêutica locoregional com radiação (categoria 2B), particularmente em doentes de alto risco com neurotropismo e/ou subtipo histológico desmoplásico, e a participação em ensaios clínicos nos doentes com estadio II. Depois é estabelecido um *follow-up* a estes doentes. Caso a biópsia do gânglio sentinela seja positiva a abordagem subsequente será discutida no tratamento do estadio patológico III com doença metastática ganglionar regional clinicamente oculta. Neste estadio também não estão recomendadas análises laboratoriais nem exames de imagem de rotina.

13.4 Estadio clínico III

No estadio clínico III, nomeadamente nos casos em que existem metástases satélite e/ou em trânsito é preconizada a biópsia de forma a confirmar a presença de metástases regionais de melanoma, optando-se preferencialmente por biópsia por agulha grossa ou alternativamente por citologia aspirativa por agulha fina. Caso não seja possível realizar nenhuma das opções anteriores poderá optar-se pela biópsia excisional. Para além da biópsia, são também preconizados exames de imagem para estadiamento e avaliação de sinais e sintomas específicos e também a pesquisa de mutação no gene *BRAF*. Pode ainda ser considerada uma análise mais ampla do perfil genómico nos casos em que esse resultado poderá vir a ter impacto na tomada de decisão em relação a futuras terapêuticas ou na elegibilidade na participação em ensaios clínicos. O tratamento inicial será diferente consoante exista doença limitada ressecável ou doença irressecável.

13.4.1 Doença limitada ressecável

No caso de existir doença limitada ressecável, como tratamento inicial é feita uma excisão completa de forma a se obterem margens livres, existindo também como opção a terapêutica intralesional com *talimogene laherparepvec* (T-VEC) ou a terapêutica sistémica (cujas opções são preferencialmente os seguintes fármacos: nivolumab – categoria 1; pembrolizumab; ou dabrafenib/trametinib em casos em que

exista uma mutação ativadora *BRAF V600*, podendo ser consideradas outras combinações de inibidores *BRAF/Mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)* com base no perfil de efeitos adversos ou da presença de toxicidade inaceitável).

Após a excisão completa e caso não haja evidência de doença, a escolha entre a observação e a terapêutica sistêmica como tratamento adjuvante deve ter em consideração o risco de recorrência do melanoma assim como o risco de toxicidade da terapêutica sistêmica. Por outro lado, se após excisão completa não se alcançar uma ressecção completa, a abordagem subsequente será semelhante aos casos em que inicialmente havia doença irresecável e cuja abordagem será descrita seguidamente.

Ainda, em relação à resposta terapêutica após o tratamento inicial com T-VEC/terapêutica intralesional ou terapêutica sistêmica, o doente é reavaliado clinicamente e poderão ser realizados exames de imagem de forma a determinar se houve resposta ou progressão ao tratamento inicial. A partir daqui existem 4 cenários: se não existir evidência de doença depois da terapêutica local ou regional existem 2 opções como tratamento adjuvante que são a observação ou terapêutica sistêmica adjuvante (categoria 2B) cujas opções são as mesmas que no tratamento inicial da doença limitada ressecável; se não existir evidência de doença após a terapêutica sistêmica existem 2 opções que são a observação ou continuar a usar a terapêutica sistêmica baseada na mesma classe de fármacos que foram utilizados previamente; se existir doença residual ressecável procede-se da mesma forma que já foi descrita no caso de existir doença limitada ressecável; e se existir doença residual/progressiva não ressecável a abordagem subsequente será semelhante aos casos em que inicialmente havia doença irresecável e cuja abordagem será descrita de seguida.

13.4.2 Doença irresecável

Assim, no caso de existir doença irresecável existem 3 opções para o tratamento inicial que são a terapêutica local, terapêutica regional e a terapêutica sistêmica (preferencialmente). Na terapêutica local existem diversas opções que são as injeções intralesionais de T-VEC (categoria 1) e de IL-2 (categoria 2B); imiquimod tópico para lesões dérmicas superficiais (categoria 2B); radioterapia (categoria 2B e cuja intenção pode ser a de controlar o tumor irradiado de forma prolongada ou a de aliviar os sintomas causados pelo tumor numa vertente paliativa); e palição de doença sintomática seja por excisão limitada ou terapêutica ablativa local (categoria 2B). Na

terapêutica regional temos como opção a perfusão/infusão isolada de membro com melfalano. Por fim, como terapêutica sistêmica temos as mesmas opções descritas para o tratamento inicial da doença limitada ressecável. Aqui, em casos em que exista um pequeno volume de doença metastática em trânsito, o risco de toxicidade associado a determinadas combinações de fármacos na terapêutica sistêmica pode se sobrepor aos seus benefícios. A escolha da terapêutica sistêmica dependerá também da resposta obtida previamente nos doentes que a tenham recebido no passado. Depois de selecionado o tratamento inicial para o tratamento da doença irressecável é feita uma reavaliação clínica na qual poderão ser realizados exames de imagem a fim de determinar se houve resposta ou progressão ao tratamento inicial. A partir daqui procede-se da mesma forma que anteriormente descrito após a avaliação da resposta à terapêutica com T-VEC/terapêutica intralesional ou terapêutica sistêmica na doença limitada ressecável.

13.5 Estadio clínico/patológico com envolvimento ganglionar regional clinicamente detetado

No estadio clínico/patológico III, nomeadamente nos casos em que existe envolvimento ganglionar regional clinicamente detetado é preconizada a biópsia de forma a confirmar a presença de metástases regionais de melanoma, optando-se preferencialmente por biópsia por agulha grossa ou alternativamente por citologia aspirativa por agulha fina. Para além da biópsia, são também preconizados exames de imagem para estadiamento e avaliação de sinais e sintomas específicos e é realizada a pesquisa de mutação no gene *BRAF*. Pode ser considerada uma análise mais ampla do perfil genómico nos casos em que esse resultado possa ter impacto na tomada de decisão em relação a futuras terapêuticas ou na elegibilidade na participação de ensaios clínicos. A partir daqui o tratamento primário dependerá se a doença ganglionar regional for ressecável ou não ressecável/parcialmente ressecável.

13.5.1 Doença ressecável

No caso de ser ressecável existem 2 opções para o tratamento primário que são a excisão alargada do tumor primário (categoria 1) e linfadenectomia terapêutica ou então o uso de terapêutica neoadjuvante preferencialmente em ensaio clínico após decisão numa reunião multidisciplinar em doentes com alto risco de recorrência após a

linfadenectomia completa, alto risco de morbidade perioperatória ou em casos em que haja incertezas em completar uma linfadenectomia completa.

Ainda no caso de ser ressecável, como terapêutica adjuvante existem 3 opções que são a observação, o uso de terapêuticas locoregional e/ou o uso de terapêutica sistêmica. Em relação à terapêutica locoregional pode ser considerado o uso de radioterapia dirigida à cadeia ganglionar que drena o melanoma primário em doentes de alto risco baseado na localização, número e dimensão dos gânglios linfáticos envolvidos e na presença de extensão extracapsular microscópica e/ou macroscópica (categoria 2B). O uso de radioterapia dirigida está associado a potenciais efeitos adversos como a fibrose, edema, complicações no local da cicatriz, linfedema, entre outros, e que devem ser tidas em conta sobretudo num contexto em que estão disponíveis terapêuticas sistêmicas. Em relação à terapêutica sistêmica os fármacos preferenciais são o nivolumab (categoria 1), pembrolizumab (categoria 1) ou a combinação de dabrafenib/trametinib (categoria 1) nos casos em que exista uma mutação ativadora *BRAF* V600, podendo ser consideradas outras combinações de inibidores BRAF/MEK com base no perfil de efeitos adversos ou da presença de toxicidade inaceitável. Depois é estabelecido um *follow-up* a estes doentes.

13.5.2 Doença irresecável/parcialmente ressecável

No caso de ser irresecável/parcialmente ressecável existem 4 opções de tratamento que são a injeção intralesional de T-VEC, radioterapia paliativa, terapêutica sistêmica (opção preferencial) e/ou cuidados paliativos. O uso de radioterapia dirigida está associado a potenciais efeitos adversos que devem ser tidos em conta sobretudo num contexto em que estão disponíveis terapêuticas sistêmicas. Em relação à terapêutica sistêmica, os fármacos preferenciais são o nivolumab (categoria 1), pembrolizumab (categoria 1) ou a combinação dabrafenib/trametinib (categoria 1) nos casos em que exista uma mutação ativadora *BRAF* V600, podendo ser consideradas outras combinações de inibidores BRAF/MEK com base no perfil de efeitos adversos ou da presença de toxicidade inaceitável. Em certas circunstâncias pode ser útil o uso de ipilimumab (anti-*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4)) em doentes previamente expostos a fármacos *anti-programmed cell death protein 1* (PD-1). Para além disso, a participação num ensaio clínico, se aplicável, é uma das opções de terapêutica sistêmica. A escolha da terapêutica sistêmica dependerá também da

resposta obtida previamente nos doentes que a tenham recebido no passado. Nos casos em que os tumores eram localmente avançados ou não ressecáveis e que passaram a ser ressecáveis a cirurgia deve ser considerada. Em particular, nos doentes com doença ganglionar regional irreseccável deve ser considerado o tratamento com terapêutica sistémica seguido de ressecção ou então deverão ser tratados como estadio IV.

13.6 Estadio patológico IIIA

No estadio patológico IIIA, nomeadamente nos casos em que existe envolvimento ganglionar regional clinicamente oculto detetado através da biópsia do gânglio sentinela, é considerado o uso de exames de imagem para estadiamento e avaliação de sinais e sintomas específicos. É considerado também a pesquisa de mutação no gene *BRAF*.

Como tratamento primário existem 2 opções que são a linfadenectomia completa ou a vigilância por ecografia à cadeia ganglionar regional que drena o melanoma primário (em alternativa podem ser feitos outros exames como TC ou RM, particularmente no melanoma da cabeça e pescoço). Entre estas 2 opções é geralmente preferível a ecografia, a não ser que existam fatores que condicionem uma maior probabilidade de envolvimento regional adicional (como por exemplo a histologia do tumor primário ou a carga tumoral do gânglio sentinela); preferência do doente dada a logística necessária para a realização das ecografias; e/ou quando não é feita terapêutica adjuvante. Nos casos em que se opta pela ecografia, a frequência do exame clínico e da ecografia deverá ser a cada 4 meses durante os primeiros 2 anos e depois a cada 6 meses nos 3 anos seguintes. Nos casos em que se opte pela linfadenectomia, este procedimento está associado a determinados efeitos adversos como o linfedema, seroma, parestesias, infeção, dor crônica, entre outros. Os doentes devem ser aconselhados e educados sobre determinados sinais e sintomas de linfedema e de medidas adjuvantes para o prevenir ou reduzir. No que concerne ao tratamento adjuvante existem igualmente 2 opções principais que são ou a observação ou o uso de terapêutica sistémica baseado no risco de recorrência e no risco de toxicidade do tratamento. Assim, os fármacos preferenciais como terapêutica sistémica são o nivolumab, pembrolizumab ou a combinação dabrafenib/trametinib (a combinação destes 2 últimos se existir uma mutação ativadora *BRAF* V600, podendo ser consideradas outras combinações de inibidores BRAF/MEK com base no perfil de efeitos

adversos ou da presença de toxicidade inaceitável). Depois é estabelecido um *follow-up* a estes doentes.

13.7 Estadio patológico IIIB/C/D

No estadio patológico IIIB/C/D, nomeadamente quando existem metástases microssatélite na excisão alargada e pesquisa de gânglio sentinela positiva, são feitos exames de imagem para o estadiamento e avaliação de sinais e sintomas específicos. É feita a pesquisa de mutações no gene *BRAF*. A abordagem subsequente é a mesma que para o estadio patológico IIIA anteriormente abordada.

13.8 Estadio clínico/patológico IV

No estadio clínico/patológico IV está preconizada a biópsia de forma a confirmar a presença de metástases de melanoma à distância. Nos casos em que se apresentam inicialmente com estadio IV ou recorrência clínica de melanoma, se possível ou clinicamente indicado, deve ser feita biópsia de forma a confirmar histologicamente a presença de metástases de melanoma à distância. Deve ser feita preferencialmente biópsia com agulha grossa e se não for possível, poderá ser feita citologia aspirativa por agulha fina, biópsia incisional/parcial ou biópsia excisional.

Para além disso, é determinada a concentração de LDH, são realizados exames de imagem para estadiamento e avaliação de sinais e sintomas específicos e é feita a pesquisa de mutações no gene *BRAF* cuja colheita de tecido é preferencial em comparação à citologia. Pode ainda ser considerada uma análise mais ampla do perfil genómico nos casos em que esse resultado poderá ter impacto na tomada de decisão em relação a futuras terapêuticas ou na elegibilidade na participação em ensaios clínicos. A abordagem subsequente dependerá da existência de doença oligometastática ou doença amplamente disseminada.

13.8.1 Doença oligometastática

Nos casos em que exista doença oligometastática é feita uma reunião multidisciplinar na qual é decidida a abordagem subsequente. Existem 2 opções que são a terapêutica dirigida às metástases (resseção ou terapia ablativa estereotáxica) ou a terapêutica sistémica.

Nos casos em que é feita terapêutica dirigida às metástases e em que seguidamente não haja evidência de doença, existem 2 opções como tratamento adjuvante que são a observação ou terapêutica sistémica cujos fármacos preferenciais

são o nivolumab (categoria 1) e o pembrolizumab. Existem outros fármacos recomendados como a combinação de nivolumab e ipilimumab (anti-CTLA-4; categoria 2B) e em doentes com uma mutação ativadora *BRAF* V600 existem as seguintes combinações: dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib ou encorafenib/binimetinib (todos categoria 2B). Em certas circunstâncias pode ser útil o uso de ipilimumab (anti-CTLA-4) em doentes previamente expostos a fármacos anti-PD-1. A escolha da terapêutica sistémica dependerá também da resposta obtida previamente nos doentes que a tenham recebido no passado.

Nos casos em que é feita terapêutica dirigida às metástases e de existir doença residual, o tratamento é semelhante aos casos com doença amplamente disseminada.

Por outro lado, nos casos em que é feita terapêutica sistémica na doença oligometastática, são realizados exames de imagem para avaliar se houve resposta ou progressão. A partir daqui as opções de tratamento serão diferentes consoante sejam identificadas ou não outras metástases nos exames de imagem.

Nos casos em que não foram identificadas outras metástases, deverá ser feita a resseção da doença oligometastática existente e feita nova avaliação consoante haja doença residual ou não. Se não houver doença residual opta-se pelo tratamento adjuvante que terá as mesmas opções que na doença oligometastática tratada com terapêutica dirigida às metástases e sem evidência de doença. Se houver doença residual o tratamento é semelhante aos casos com doença amplamente disseminada.

Nos casos em que foram identificadas outras metástases, o tratamento é semelhante aos casos com doença amplamente disseminada.

13.8.2 Doença amplamente disseminada

Nos casos em que exista doença amplamente disseminada, a abordagem subsequente dependerá da existência ou não de metástases cerebrais. Se existirem metástases cerebrais, deverá ser realizada uma reunião multidisciplinar. Seguidamente as opções existentes são a terapêutica sistémica cujas opções já foram abordadas anteriormente na doença oligometastática (preferencialmente); T-VEC intralesional para lesões extracranianas; resseção e/ou radioterapia paliativa para doença sintomática extracraniana; e por fim cuidados paliativos. Nos casos em que não existem metástases cerebrais, as opções existentes são as mesmas que foram descritas anteriormente.

14 Prognóstico

O melanoma primário de estadio inicial está associado a um prognóstico favorável contrariamente ao de estadio avançado que está historicamente associado a um pior prognóstico (4).

14.1 Idade

Em relação à idade, um estudo que teve como objetivo correlacionar o significado prognóstico e a sobrevivência com todas as variáveis clinicopatológicas conhecidas nas diferentes faixas etárias em 11.088 doentes com melanoma nos estadios I, II e III concluiu que os doentes com menos de 20 anos tiveram um melanoma primário com características ligeiramente mais agressivas e uma maior incidência de metástases clinicamente ocultas, mas paradoxalmente uma sobrevivência mais favorável do que todos os outros grupos etários. Por outro lado, os doentes com mais de 70 anos tiveram os melanomas com a maioria das características prognósticas que conferiam um prognóstico menos favorável e eram associados a maior mortalidade em comparação com os outros grupos etários. Na faixa etária dos doentes acima de 70 anos a probabilidade de ter um melanoma primário na cabeça e pescoço foi superior. Entre os 20 e os 70 anos as diferenças em relação à história natural, local anatómico do melanoma primário ou sobrevivência eram poucas. Na análise multivariável do prognóstico nas diferentes faixas etárias e entre os 10.233 doentes com melanoma nos estadios I e II foram identificadas 6 variáveis independentes na sobrevivência destes doentes, entre as quais a idade. Por outro lado, nos 775 doentes com estadio III foram identificadas 4 variáveis prognósticas independentes, entre as quais também a idade (105).

14.2 Sexo

Em relação ao sexo, algumas das justificações usualmente utilizadas para explicar as diferenças do prognóstico entre sexos são o diagnóstico mais precoce (consequentemente com melanomas com menor espessura e sem envolvimento metastático local, regional e à distância) e o local do melanoma primário mais favorável no sexo feminino (mais frequente nas extremidades) (106).

Um estudo retrospectivo que tinha como objetivo avaliar as diferenças no que concerne à sobrevivência específica por melanoma e a sobrevivência global entre o sexo masculino e feminino desde o diagnóstico até à morte ou recorrência da doença incluiu

1.023 doentes com melanoma tratados entre 1987 e 2014 (487/47,6% do sexo masculino e 536/52,4% do sexo feminino com uma média de idade de 54 anos aquando do diagnóstico e a maioria nos estadios I e II). O sexo masculino teve uma sobrevivência livre de doença média significativamente menor quando comparado com o sexo feminino (22 meses no sexo masculino e 104 meses no sexo feminino; $p < 0,001$). Em relação à sobrevivência global média, também o sexo masculino teve um valor significativamente inferior quando comparado com o sexo feminino (20,7 meses no sexo masculino e 104 meses no sexo feminino; $p < 0,001$) (107).

Um outro estudo ajustou as diferenças de sobrevivência relativa no melanoma a 5 anos entre os sexos, que é a razão entre a proporção de sobreviventes com melanoma sobre a proporção de sobreviventes expectáveis num grupo controlo sem melanoma, às variáveis prognósticas do melanoma em 10.538 doentes diagnosticados entre 1993 e 2004 nos Países Baixos (57,9% do sexo feminino; média de idade de 54,0 anos). Na análise univariável o excesso de risco relativo de morte, que corresponde ao risco relativo subtraindo-se 1 valor, foi de 2,7 (IC 95%: 2,4-3,1) no sexo masculino. Na análise multivariável que visou estimar o excesso de risco relativo ajustado a diversas características (idade aquando do diagnóstico, região anatómica, idade, espessura do tumor primário, subtipo histológico, local do melanoma primário e envolvimento regional e à distância) o excesso de risco relativo de morte foi de 1,9 (IC 95%: 1,7-2,1) no sexo masculino. Neste estudo a média de idade no sexo feminino foi de 53,2 anos enquanto no sexo masculino foi de 55,3 anos. Globalmente o sexo masculino apresentou melanomas com pior prognóstico. Em relação ao subtipo histológico, o sexo masculino apresentou uma maior percentagem de melanomas nodulares (16,9% no sexo masculino e 11,7% no sexo feminino) sendo que nos restantes a percentagem foi maior para o sexo feminino (melanoma de disseminação superficial no sexo masculino foi de 48,0% e no sexo feminino 54,1%; melanoma lentigo maligno no sexo masculino foi de 3,1% e no feminino 3,5%; e o melanoma acral lentiginoso no sexo masculino foi de 0,7% e no sexo feminino 0,9%). Atendendo à localização do tumor primário, a localização mais frequente no sexo masculino foi no tronco (45,6%); seguido da cabeça e pescoço (16,7%); dos membros inferiores (16,6%); dos membros superiores (15,3%); e desconhecido (5,7%). No sexo feminino a localização mais frequente foi nos membros inferiores (39,8%); seguido do tronco (25,3%); dos membros superiores (20,1%); da

cabeça e pescoço (11,4%); e desconhecido (3,3%). O sexo masculino apresentou uma maior percentagem de doentes com maior espessura do tumor primário (40,6% <1,00mm; 21,5% entre 1,0-2,0mm; 16,0% entre 2,0-4,0; 12,0% >4,0mm; 9,9% com informação em falta) comparado ao sexo feminino (51,4% <1,00mm; 21,0% entre 1,0-2,0; 11,6% entre 2,0-4,0; 7,6% >4,0; e 8,5% com informação em falta). Em relação à ulceração o sexo masculino apresentou uma maior percentagem de doentes com presença de ulceração (18,9% presente; 61,5% ausente; e 19,6% com essa informação em falta) comparado ao sexo feminino (12,0% presente; 72,0% ausente; 16,0% com essa informação em falta). No sexo masculino existiu envolvimento regional ganglionar em 274 casos (6,2%), enquanto no sexo feminino existiu em 200 casos (3,3%). No sexo masculino houve doença metastática sistêmica em 50 casos (1,1%), enquanto no sexo feminino em 28 casos (0,5%). Dada a comparação se ter limitado a 5 anos, fizeram uma análise separada na qual após os 5 anos a maior sobrevivência no sexo feminino perdeu significância estatística. Tal poderá ter ocorrido por efetivamente os efeitos protetores do sexo feminino terem deixado de existir ou pelo facto de se ter perdido poder estatístico (106).

14.3 Localização do melanoma

Um estudo retrospectivo comparou a sobrevivência específica de melanoma invasivo em 3.570 doentes com a sua localização tendo como termo de comparação a região dorsal superior e entre locais cronicamente, intermitentemente ou raramente expostos à radiação UV diagnosticados entre 1994 e 2016, com um tempo de *follow-up* médio de 6,9 anos. Dos 3.570 casos de melanoma, 944 (26,4%) ocorreram nos membros inferiores; 800 (22,4%) na cabeça e pescoço; 676 (18,9%) nos membros superiores; 585 (16,4%) na região dorsal superior; 308 (8,6%) na região dorsal inferior e região lombar; 173 (4,8%) na região torácica; 78 (2,2%) no abdómen; e 6 (0,2%) na região inguinal. Numa análise univariável tendo em consideração a idade, sexo, subtipo histológico, espessura do melanoma, número de mitoses por mm² e outras variáveis clinicopatológicas, a região posterior do couro cabeludo foi aquela associada a um maior *hazard ratio* (4,8; IC 95%: 2,8-8,4); seguido das plantas dos pés (*hazard ratio* 2,7; IC 95%: 1,3-5,3); região temporal e periauricular (*hazard ratio* de 2,6; IC 95%: 1,7-4,2); e região anterior do couro cabeludo (*hazard ratio* de 2,6; IC 95%: 1,5-4,3). Por outro lado, a região com menor *hazard ratio* foi a face anterior dos braços (0,3; IC 95%: 0,1-0,6); seguido dos

antebraços e mãos (0,5; IC 95%: 0,3-1,0); e da região inguinal (0,6; IC 95%: 0,3-1,0). O mesmo ocorreu na análise multivariável, com a região posterior do couro cabeludo a apresentar um *hazard ratio* de 2,5 (IC 95% 1,4-4,4) quando comparada à região dorsal superior. Do mesmo modo a face anterior dos braços foi a região com menor *hazard ratio* nesta análise multivariável (0,3; IC 95%: 0,1-0,6); seguido dos antebraços e mãos (0,4; IC 95%: 0,2-0,8); e da região inguinal (0,5; IC 95%: 0,3-0,9) (108).

Num outro estudo retrospectivo foi comparado o prognóstico e o *hazard ratio* de morte específica por melanoma a 5 e a 10 anos de 51.704 doentes de raça branca não-hispânicos com melanoma invasivo do couro cabeludo e pescoço com doentes com melanoma noutras regiões, nomeadamente nas extremidades, tronco, face e pavilhão auricular, entre 1992 e 2003. A sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos foi de 83,1% e 76,2%, respetivamente, nos doentes com melanoma do couro cabeludo e pescoço enquanto nos doentes com melanoma nas outras localizações a sobrevivência específica de melanoma foi de 92,1% e 88,7%, respetivamente. Neste estudo 43,0% dos melanomas localizavam-se nas extremidades (membros superiores e inferiores); 34,0% no tronco; 12,0% na face/pavilhão auricular; 6,0% no couro cabeludo ou pescoço; e em 4,0% o local era desconhecido. Os doentes com melanoma no couro cabeludo e pescoço eram mais velhos (média de idade no diagnóstico de 58,8 vs 55,1 anos); tinham melanomas com maior espessura (média de espessura de 0,8mm vs 0,6mm); maior proporção de doentes do sexo masculino (74,0% vs 54,0%); mais melanomas ulcerados (7,0% vs 5,0%); maior envolvimento ganglionar (7,0% vs 4,0%); maior percentagem de casos do subtipo histológico nodular (10,0% vs 8,0%); e maior percentagem de casos do subtipo histológico lentigo maligno (12,0% vs 6,0%) quando comparado com os doentes com melanomas nas outras localizações. Num modelo multivariável que ajustou à idade, sexo, espessura e presença ou ausência de ulceração, foi comparado o *hazard ratio* de doentes com melanomas no couro cabeludo e pescoço, face/pavilhão auricular e tronco com o *hazard ratio* de doentes com melanoma nas extremidades, sendo que estes últimos foram definidos como a referência (*hazard ratio* de 1). Os doentes com melanoma no couro cabeludo tiveram um *hazard ratio* de 1,8 (IC 95%: 1,6-2,1); no tronco tiveram um *hazard ratio* de 1,3 (IC 95%: 1,2-1,4); e nos doentes com melanoma na face/pavilhão auricular o *hazard ratio* foi de 1,0 (IC 95%: 0,8-1,1) (109).

14.4 Número de gânglios linfáticos regionais envolvidos

Em relação ao número de gânglio regionais envolvidos, um estudo retrospectivo concluiu que em relação à sobrevivência global e ao número de gânglios linfáticos regionais envolvidos a sobrevivência global a 5 anos em doentes com 1 único gânglio regional envolvido foi de 53,0% enquanto doentes com mais de 4 gânglios linfáticos regionais envolvidos a sobrevivência foi de 25,0%. Neste estudo o número de gânglios linfáticos regionais envolvidos foi o melhor preditor de sobrevivência global. Algo que deve ser tido em conta é que a instituição na qual os dados foram obtidos realizou ensaios clínicos de estratégias vacinais em 95,0% dos doentes, apesar de aquando do estudo as mesmas não se terem mostrado efetivas em estudos randomizados em larga escala (110).

14.5 Localização das metástases sistémicas

A localização do melanoma metastático é um preditor independente do prognóstico destes doentes. Em doentes com metástases M1a, ou seja, metástases à distância na pele, tecidos moles incluindo o músculo e/ou gânglios linfáticos à distância, e sem elevação de LDH, a sobrevivência a 5 anos foi de 23,0%. Por outro lado, doentes com metástases no pulmão, independentemente de terem metástases na pele, tecidos moles incluindo o músculo e/ou gânglios linfáticos à distância, tiveram uma sobrevivência a 5 anos de 17,0% (111).

14.6 Elevação da LDH

No que concerne à elevação de LDH, tendo em consideração uma base de dados da AJCC com dados até 2008 que continha informações de 7.792 doentes com melanoma em estadio IV, a sua análise demonstrou que a elevação sérica de LDH foi um fator preditivo independente e muito significativo da sobrevivência de doentes com melanoma em estadio IV. Assim, a sobrevivência global a 1 e a 2 anos em doentes com LDH sérico normal foi de 65,0% e 40,0%, respetivamente, e em doentes com níveis de LDH sérico acima do limite superior do normal a sobrevivência global a 1 e a 2 anos foi de 32,0% e 18,0%, respetivamente (112).

14.7 Espessura do melanoma primário e ulceração

Em relação à espessura do melanoma e à ulceração, um estudo avaliou vários fatores prognósticos em 17.600 doentes com melanoma. Numa análise multivariável, dos 13.581 doentes com melanoma localizado e sem evidência de metástases locais,

regionais e à distância os 2 fatores prognósticos independentes com maior risco relativo de mortalidade específica de melanoma foram a espessura do tumor primário (1,6; IC 95%: 1,5-1,6) e a presença de ulceração (1,9; IC 95%: 1,7-2,1). A importância relativa dos fatores prognósticos foi medida usando o teste de Wald (χ^2), e quanto maior fosse este valor mais significativo seria esse fator prognóstico. Assim, entre a espessura tumoral e a presença de ulceração, a espessura tumoral apresentou uma importância relativa maior (244,3) comparado à presença de ulceração (189,5) (113).

14.8 Nível de Clark

O nível de Clark já não é utilizado na versão mais recente da AJCC sobretudo pelo facto de, apesar de ser um fator prognóstico independente em estudos mais recentes, tem um valor prognóstico inferior em comparação com as outras variáveis utilizadas e, por outro lado, de ser uma variável com menor reprodutibilidade entre anatomopatologistas (1).

14.9 Número de mitoses por mm²

Em relação ao número de mitoses por mm², um incluiu 13.296 doentes de uma base de dados da AJCC publicada em 2009 e procurou identificar o valor prognóstico independente do número de mitoses por mm² comparando-o com outros fatores patológicos em doentes com melanoma no estadio I e II. Numa análise univariável, à medida que o número de mitoses por mm² aumentava, a sobrevivência a 5 e a 10 anos diminuía. Assim, nos doentes com 0,0 mitoses/mm² a sobrevivência a 5 e a 10 anos foi de 97,8% e 93,2%, respetivamente, enquanto doentes com um número de mitoses por mm² igual ou superior a 20,0 mitoses/mm² a sobrevivência a 5 e a 10 anos foi de 59,4% e 47,6%, respetivamente. Numa análise multivariável que incluiu 10.233 doentes o número de mitoses por mm² constituiu um preditor independente da sobrevivência destes doentes cujo valor relativo seguia-se ao da espessura do melanoma primário (114).

14.10 Invasão linfovascular

Em relação à invasão linfovascular, um estudo retrospectivo incluiu 526 doentes com melanoma primário e com um *follow-up* de 2 anos ou até recorrência documentada. O estudo concluiu que a presença de invasão linfovascular aumentou o risco de recorrência e morte e reduziu a sobrevivência associada ao melanoma (115).

14.11 Regressão

Em relação à regressão, as inconsistências na sua definição e avaliação são em parte responsáveis pela controvérsia que envolve o seu valor prognóstico, existindo estudos que não conseguiram mostrar uma correlação entre a regressão e diferentes *outcomes*, outros que sugeriram que a presença de regressão poderia ser um fator de bom prognóstico e outros que concluíram que a presença de regressão está associada a um mau prognóstico (116).

15 Mortalidade

As alterações subjacentes à classificação TNM na 8ª edição da AJCC tiveram em consideração 2 bases de dados. Em relação às alterações feitas nas categorias T e N (estádios I a III), estas tiveram origem da análise de uma base de dados criada na Universidade do Texas, a *International Melanoma Database and Discovery Platform* (IMDDP), que incluiu dados clinicopatológicos e de *follow-up* de doentes com melanoma no estadio I a III aquando do diagnóstico inicial e que receberam tratamento desde 1998 em 10 instituições localizadas nos EUA, Europa e Austrália. Assim, foram registados mais de 46.000 doentes, dos quais 43.792 qualificaram-se para a análise.

Em relação à categoria M (estadio IV), devido a mudanças nos últimos anos em relação ao seu tratamento, não foi criada uma base de dados nos mesmos moldes da anterior pelo que foi decidido utilizar uma outra base de dados que foi a utilizada na 7ª edição da AJCC que continha dados de cerca 10.000 doentes. Essa base de dados incluiu doentes que desenvolveram doença metastática à distância ou que se apresentaram com doença metastática à distância aquando do diagnóstico. As alterações feitas na categoria M também se basearam em ensaios clínicos publicados. A probabilidade de sobrevivência específica por melanoma foi calculada a partir da data do diagnóstico do melanoma (104).

De uma forma geral, a maioria dos doentes com melanoma nos estádios I e II têm um bom prognóstico, contrariamente aos doentes com estadio III cujo prognóstico é pior e mais variável e nos doentes com estadio IV cujo prognóstico é historicamente mau. No entanto, o desenvolvimento de novas opções terapêuticas como a imunoterapia e a terapêutica dirigida têm vindo a aumentar a sobrevivência dos doentes nos estádios III e IV.

15.1 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à subcategorização T

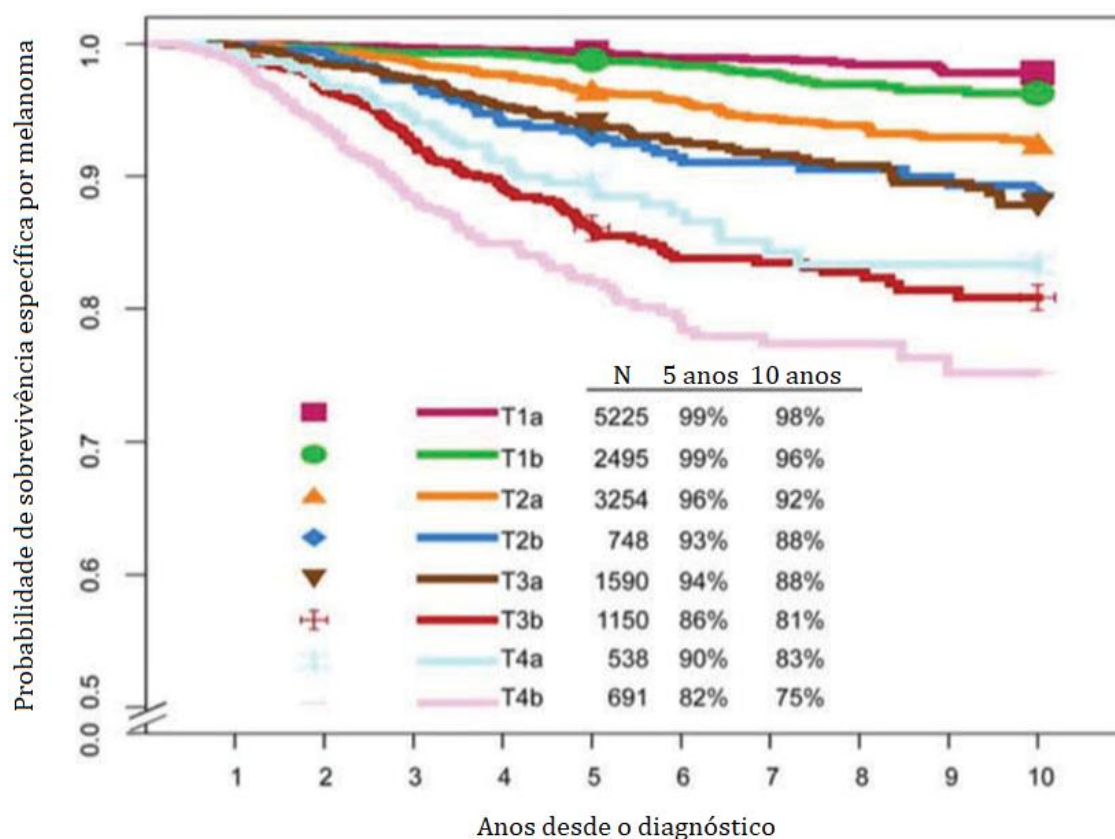


Figura 2 - Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma nos estádios I e II atendendo à subcategorização T. Adaptado de (106).

Em relação à categoria T, e lembrando que para a sua categorização são tidas em conta 2 variáveis que são a espessura do tumor primário e a presença ou não de ulceração, existindo por isso 8 subcategorias (T1a/b, T2a/b, T3a/b e T4a/b), as suas probabilidades de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos estão representadas na Figura 2.

A partir da análise das curvas de *Kaplan Meier* podemos ver que para valores crescentes de espessura do tumor primário, menor foi a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma aos 5 e aos 10 anos. Da mesma forma, a presença de ulceração diminui também a probabilidade de sobrevivência específica.

Um dado curioso é o facto de em determinadas subcategorias, apesar de ter havido uma maior espessura da lesão primária, a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma ter sido inferior quando comparado a subcategorias com menor espessura, mas com ulceração. Tal facto ocorre quando comparamos as subcategorias T2b e T3a e as subcategorias T3b e T4a. Na primeira comparação a

probabilidade de sobrevivência específica por melanoma na subcategoria T2b a 5 anos foi de 93,0% enquanto na subcategoria T3a essa probabilidade de sobrevivência específica a 5 anos foi de 94,0%. Se atendermos à probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 10 anos esta acaba por se igualar entre as subcategorias T2b e T3a. Em relação às subcategorias T3b e T4a, tanto a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos foi superior na subcategoria T4a (90,0% a 5 anos e 83,0% a 10 anos) comparado à subcategoria T3b (86,0% a 5 anos e 81,0% a 10 anos).

É de salientar que os dados que foram incluídos para a análise da probabilidade de sobrevivência específica por melanoma nos estadios I e II, e que foram subcategorizados segundo a categoria T, incluíram todos os doentes da base de dados com uma classificação T1N0 e doentes com classificação T2 a T4 somente se tivessem um resultado negativo na biópsia do gânglio sentinela e não tivessem evidência de metástases microssatélite, satélite e em trânsito (117).

15.2 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à categoria N

Em relação à categorização N, e lembrando que para a sua categorização existem 4 variáveis que são a presença ou não de metástases ganglionares regionais clinicamente ocultas ou clinicamente detetadas; do número dessas metástases regionais; da presença ou não de doença local, nomeadamente metástases microssatélite, satélite e em trânsito; e da presença ou não de "*matted nodes*", foi feito o cálculo da probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo às 3 categorias N (N1, N2 e N3), às 9 subcategorias (N1a/b/c, N2a/b/c e N3a/b/c) e à existência ou não de metástases microssatélite e/ou em trânsito.

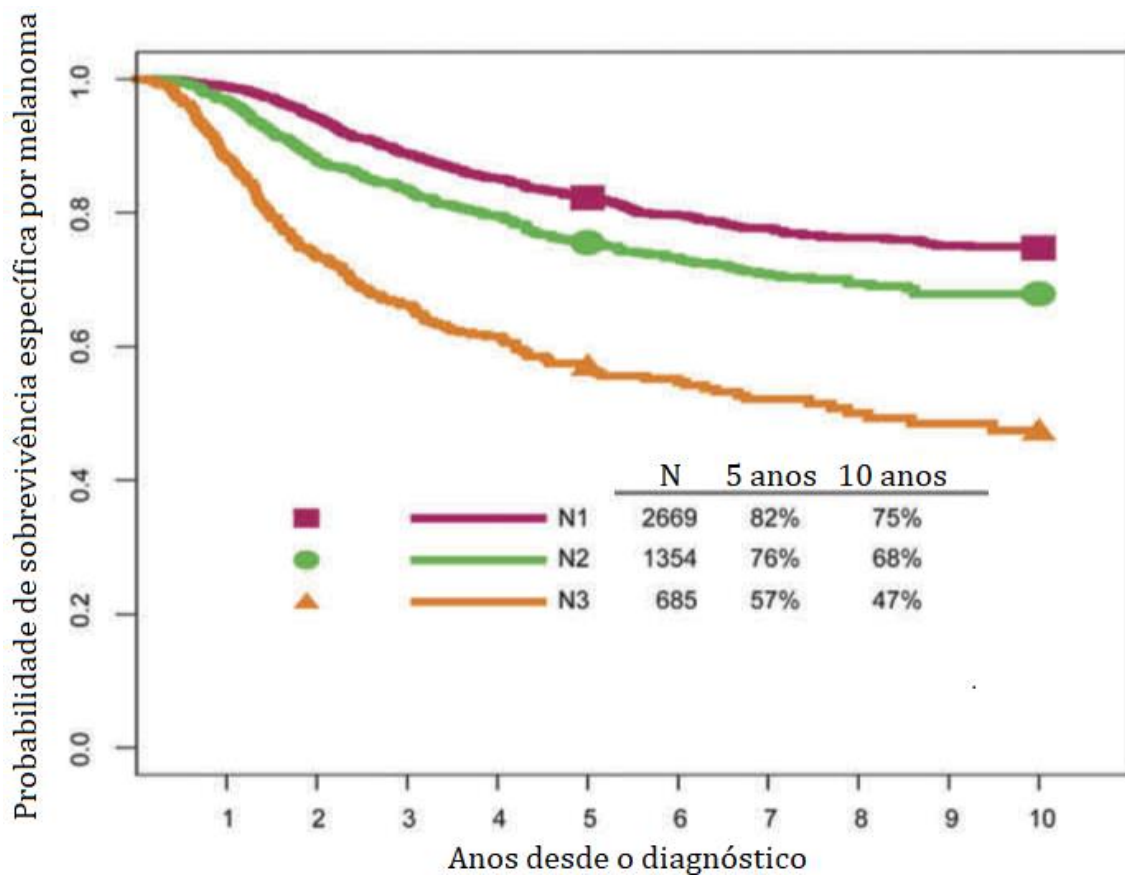


Figura 3 - Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo à categoria N. Adaptado de (117).

Em relação às categorias N (N1, N2 e N3) (Figura 3), podemos ver que quanto maior foi a categoria N, menor foi a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos. Na categoria N1 a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 anos foi de 82,0% e a 10 anos foi de 75,0%; na categoria N2 a 5 anos foi de 76,0% e a 10 anos foi de 68,0%; e na categoria N3 a 5 anos foi de 57,0% e a 10 anos foi de 47,0%. Assim, e de uma maneira geral, quanto maior foi o número de gânglios linfáticos regionais envolvidos, menor foi a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma.

15.2.1 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à subcategoria N

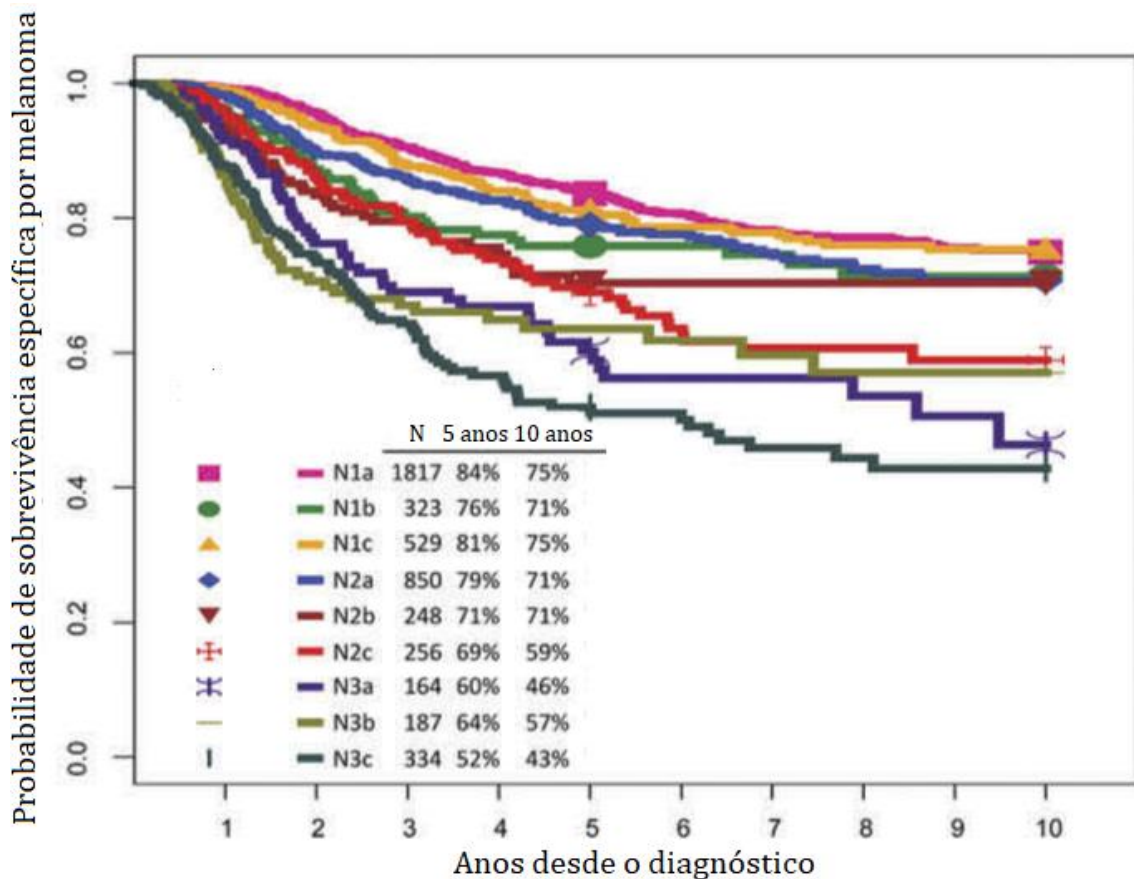


Figura 4 – Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo à subcategorização N. Adaptado de (117).

Se atendermos às subcategorias N1a/b/c, N2a/b/c e N3a/b/c (Figura 4), existe uma maior heterogeneidade na sua comparação. Enquanto se verificou uma maior probabilidade de sobrevivência específica por melanoma no caso de existirem metástases ganglionares regionais clinicamente ocultas em comparação com a existência de metástases ganglionares regionais clinicamente evidentes ao comparar as subcategorias N1a e N1b (84,0% e 76,0% a 5 anos, respetivamente, e 75,0% e 71,0% a 10 anos, respetivamente) e as subcategorias N2a e N2b (79,0% e 71,0% a 5 anos, respetivamente), o mesmo não aconteceu na comparação entre as categorias N2a e N2b a 10 anos na qual a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma foi semelhante (71,0% em ambas) e entre as subcategorias N3a e N3b na qual a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma foi menor na subcategoria N3a tanto a 5 como a 10 anos (60,0% e 64,0% a 5 anos, respetivamente; e 46,0% e 57,0% a 10 anos, respetivamente).

Ainda, atendendo à presença de metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito, se compararmos a subcategorias N1a, N1b e N2c, nas quais, como já referido ao longo do trabalho, na primeira existe uma metástase ganglionar clinicamente oculta, na segunda uma metástase ganglionar clinicamente evidente e na terceira a presença de uma metástase ganglionar clinicamente oculta ou evidente e de metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito, vemos que a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos foi inferior quando para além da presença de uma metástase ganglionar clinicamente oculta (84,0% a 5 anos e 75,0% a 10 anos) ou de uma metástase ganglionar clinicamente evidente (76,0% a 5 anos e 71,0% a 10 anos), existiam também metástases microssatélite, satélite e/ou em trânsito (69,0% a 5 anos e 59,0% a 10 anos).

15.2.2 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à existência ou não de metástases microssatélite e/ou em trânsito

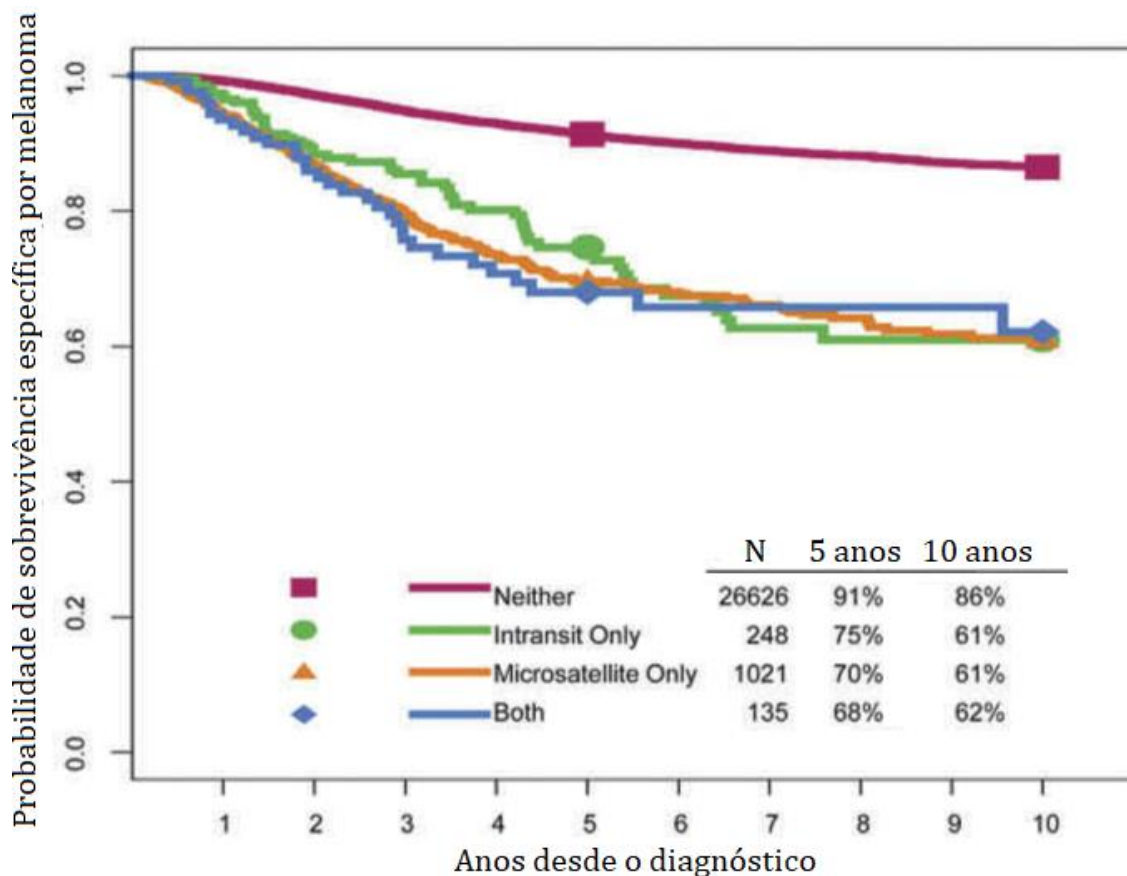


Figura 5 – Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo à presença ou ausência de metástases microssatélite e/ou em trânsito. Adaptado de (117).

Se atendermos à análise da probabilidade de sobrevivência específica por melanoma consoante a existência ou não metástases microssatélite e/ou em trânsito (Figura 5), a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 anos e a 10 anos nos doentes sem metástases microssatélite e em trânsito foi de 91,0% e 86,0%, respetivamente. Por outro lado, apesar de inicialmente a presença apenas de metástases em trânsito ter apresentado uma probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 anos superior à presença apenas de metástases microssatélite (75,0% e 70,0%, respetivamente), a 10 anos a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma igualou-se (61,0% em ambos os casos). Por fim, nos casos em que existiam tanto metástases microssatélite e metástases em trânsito, a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 anos foi de 68,0%, um valor inferior àquele que ocorre perante a existência de um só tipo destas 2 metástases. Curiosamente, a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 10 anos nos casos em que existiam tanto metástases microssatélite como metástases em trânsito foi de 62,0%, superior àquela calculada perante a existência apenas de um tipo de metástase. Atendendo a estes dados, e numa análise univariável que incluiu doentes com ou sem envolvimento ganglionar regional síncrono, não houve uma diferença significativa na probabilidade de sobrevivência específica por melanoma entre estes 2 tipos de metástases, daí terem sido agrupadas para fins de estadiamento (104).

15.3 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo à subcategorização M

Em relação à categoria M, e lembrando que a sua subcategorização está dependente da localização da doença metastática e da elevação ou não da concentração de LDH e de que a base de dados utilizada para analisar os doentes com melanoma metastático (estadio IV) foi aquela usada na 7ª edição da AJCC, o impacto da descoberta de novas terapêuticas não foi então tido em consideração no cálculo da probabilidade de sobrevivência específica por melanoma destes doentes.

Assim, têm vindo a ser publicados artigos cuja análise da sobrevivência dos doentes com melanoma metastático refletem o uso das terapêuticas recentemente descobertas, nomeadamente a imunoterapia e a terapêutica dirigida. Um estudo *cohort* retrospectivo que tinha como objetivo avaliar as tendências de sobrevivência e os custos do melanoma metastático na era da terapêutica dirigida e da imunoterapia utilizou dados do *Dutch Melanoma Treatment Registry* que inclui um total de 4.513 doentes com

18 ou mais anos diagnosticados com melanoma metastático entre julho de 2013 e dezembro de 2018 tendo sido excluídos os doentes com melanoma na úvea. Fizeram uma estratificação segundo o ano em que foi feito o diagnóstico de melanoma metastático e registaram dados referentes às características basais dos doentes, tipo de tratamento, sobrevivência global, custos por doente e impacto no orçamento. A média de idade dos doentes foi de 63 anos e a maioria era do sexo masculino (59,0%). Para além disso, e atendendo a que este estudo recolheu dados ainda quando a 8ª edição da AJCC não tinha sido implementada, a subcategorização da categoria M1 baseou-se na 7ª edição da AJCC que contemplava 3 grupos nos quais doentes com metástases na pele, tecido subcutâneo ou metástases ganglionares à distância eram subcategorizados em M1a; doentes com metástases pulmonares eram subcategorizados em M1b; e doentes com metástases nas restantes vísceras ou com uma concentração elevada de LDH e qualquer metástase à distância eram subcategorizados em M1c. As sobrevidas a 1 ano atendendo a esta subcategorização em M1a, M1b e M1c foram de 62,0%, 53,0% e 33,0%, respetivamente (118).

Assim, 1.062 doentes (24,0%) doentes incluídos no estudo tinham uma classificação M0, M1a, M1b; 3.118 doentes (69,0%) tinham uma classificação M1c; e 333 doentes (7,0%) tinham uma classificação M que não era conhecida. Ainda, 2.592 doentes (57,0%) tinham uma concentração de LDH igual ou inferior ao limite superior do normal; 1.563 doentes (35,0%) tinham uma concentração de LDH superior ao limite superior do normal; e em 358 doentes (8,0%) esse dado não era conhecido. Outra informação relevante foi a de que 3.139 doentes (70,0%) não tinham metástases cerebrais, enquanto 1.240 doentes (27,0%) as tinham e em 134 doentes (3,0%) essa informação não era conhecida. Por fim, 1.812 doentes (40,0%) não apresentavam mutações no gene *BRAF*; 2.346 doentes (52,0%) apresentavam mutações no gene *BRAF*; e em 355 doentes (8,0%) essa informação era desconhecida. A maioria dos doentes recebeu terapêutica sistémica (83,0%) sendo que receberam 2 ou mais fármacos 41,0% dos doentes. A mediana da sobrevivência global foi de 15,6 meses (IC 95%: 14,7-16,7), sendo que nos doentes que receberam tratamento sistémico este valor foi de 18,8 meses (IC 95%: 17,0-20,0) e nos doentes que não receberam tratamento sistémico este valor foi de 4,1 meses (IC 95%: 3,8-4,6).

Atendendo à estratificação por anos desde 2013 até 2018, a sobrevivência global em 2013 foi de 11,8 meses (IC 95%: 10,7-13,7), sendo que nos doentes que receberam tratamento sistêmico este valor foi de 13,3 meses (IC 95%: 11,7-15,6) e nos doentes que não receberam tratamento sistêmico foi de 5,5 meses (IC 95%: 4,3-9,8); em 2014 foi de 11,2 meses (IC 95%: 9,8-12,4), sendo que nos doentes que receberam tratamento sistêmico este valor foi de 14,3 meses (IC 12,4-17,2) e nos doentes que não receberam tratamento sistêmico foi de 4,5 meses (IC 95%: 3,8-6,0); em 2015 foi de 13,8 meses (IC 95%: 11,8-15,5), sendo que nos doentes que receberam tratamento sistêmico este valor foi de 17,0 meses (IC 95%: 15,2-18,9) e nos doentes que não receberam tratamento sistêmico foi de 3,7 meses (IC 95%: 3,0-4,6); em 2016 foi de 17,5 meses (IC 95%: 17,2-23,0), sendo que nos doentes que receberam tratamento sistêmico este valor foi de 20,6 meses (IC 95%: 18,3-24,3) e nos doentes que não receberam tratamento sistêmico foi de 3,8 meses (IC 95%: 3,2-4,8); em 2017 foi de 19,3 meses (IC 95%: 17,2-23,0), sendo que nos doentes que receberam tratamento sistêmico este valor foi de 22,2 meses (IC 95%: 18,9-25,9) e nos doentes que não receberam tratamento sistêmico foi de 3,1 meses (IC 95%: 2,4-6,0); e finalmente em 2018 foi de 21,1 meses (IC 95%: 18,2-não alcançado), sendo que nos doentes que receberam tratamento sistêmico este valor foi de 23,2 meses (IC 95%: 20,0-não alcançado) e nos doentes que não receberam tratamento sistêmico foi de 3,0 meses (IC 95%: 2,0-6,0). Existem vários fatores que podem ter tido influências nestes resultados, parecendo plausível que os novos fármacos aprovados desde 2011 têm tido um papel relevante nos mesmos (119).

15.4 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo aos estadios patológicos

15.4.1 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo aos estadios patológicos de

I a III

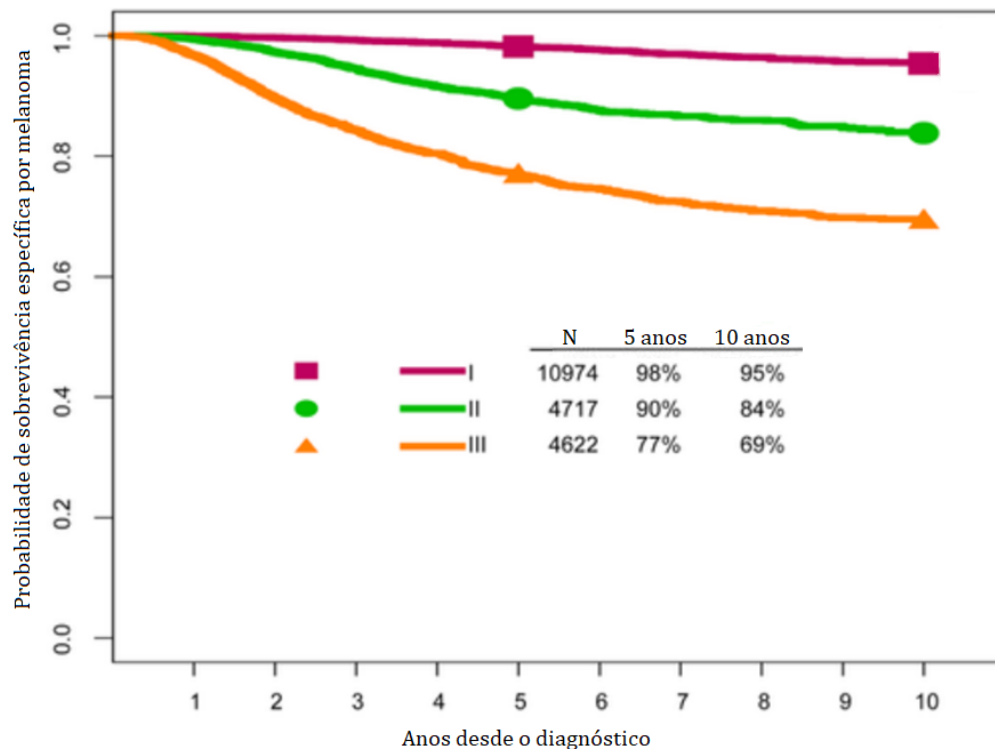


Figura 6 - Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo aos estadios patológicos de I a III. Adaptado de (117).

Por outro lado, atendendo à análise da IMDDP referente aos estadios patológicos de I a III (Figura 6), a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos nos doentes com estadio patológico I foi de 98,0% e 95,0%, respetivamente; no estadio patológico II foi de 90,0% e 84,0%, respetivamente; e no estadio patológico III foi de 77,0% e 69,0%, respetivamente.

14.4.2 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo aos subgrupos dos estadios patológicos de I a II

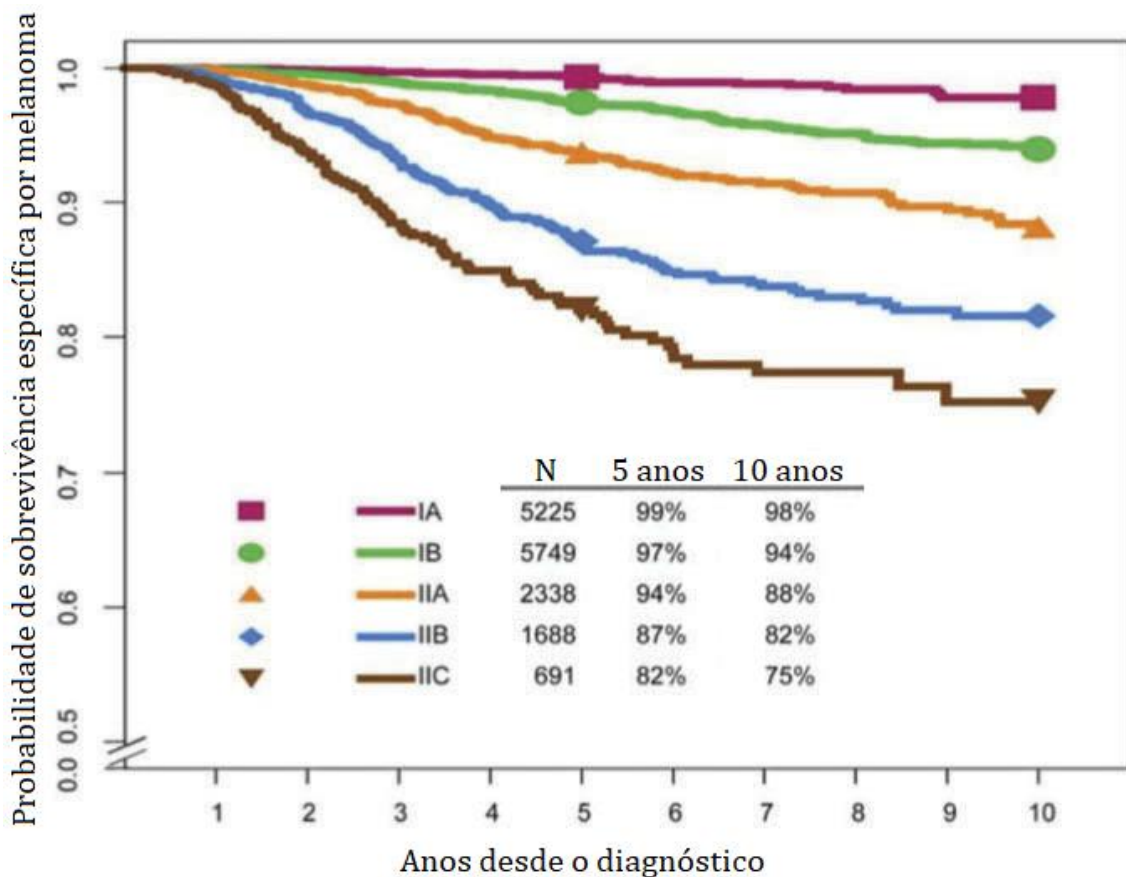


Figura 7 – Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo aos subgrupos dos estadios patológicos de I a II. Adaptado de (117).

Se atendermos aos estadios I e II (Figura 7), nos quais não existe evidência de doença metastática local, regional e à distância, à medida que se avança nos seus subgrupos (IA, IB, IIA, IIB e IIC), a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos diminuiu. Assim, a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos no estadio IA foi de 99,0% e 98,0%, respetivamente; no estadio IB foi de 97,0% e 94,0%, respetivamente; no estadio IIA foi de 94,0% e 88,0%, respetivamente; no estadio IIB foi de 87,0% e 82,0%, respetivamente; e no estadio IIC foi de 82,0% e 75,0%, respetivamente.

15.4.3 Probabilidade de sobrevivência específica atendendo aos subgrupos do estadio patológico III

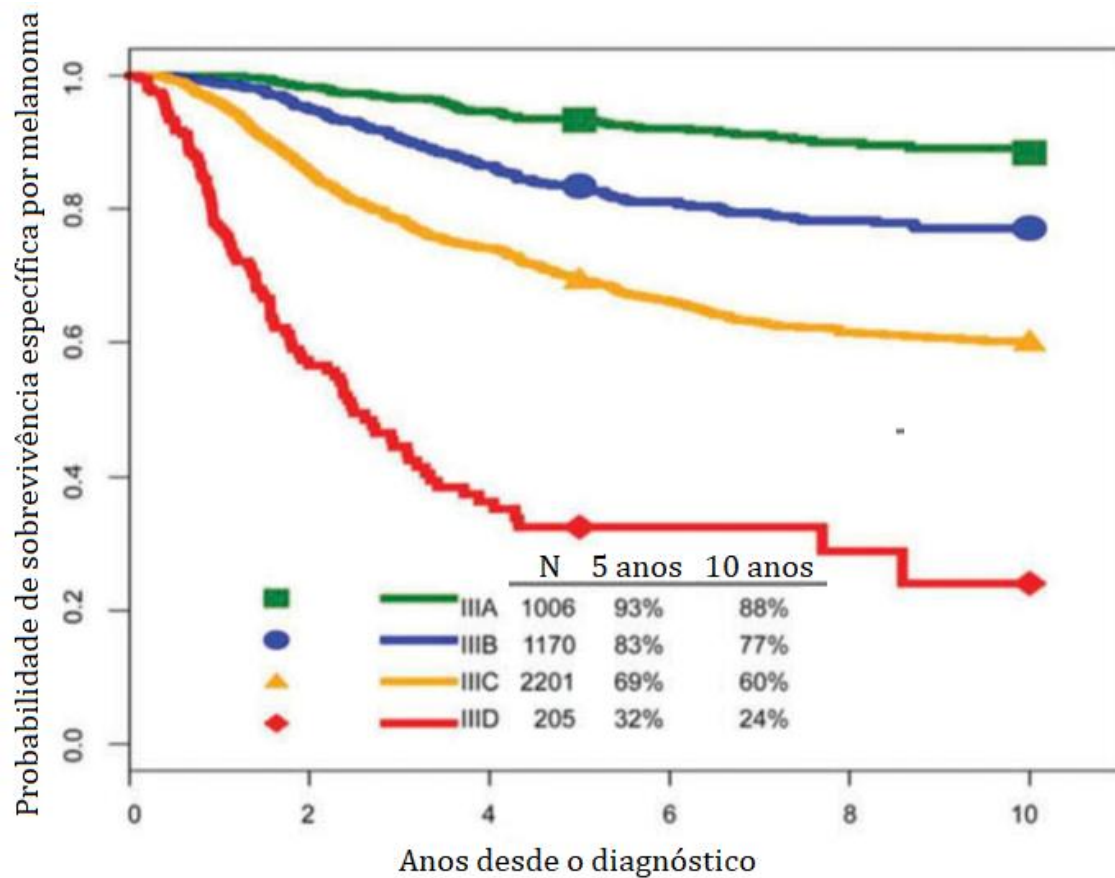


Figura 8 – Probabilidade de sobrevivência específica por melanoma atendendo aos subgrupos do estadio patológico III. Adaptado de (117).

Se atendermos ao estadio patológico III (Figura 8), no qual existem somente metástases a nível local e/ou regional, à medida que se avança ao longo dos seus subgrupos (IIIA, IIIB, IIIC e IIID), a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos diminuiu. Assim, a probabilidade de sobrevivência específica por melanoma a 5 e a 10 anos no estadio IIIA foi de 93,0% e 88,0%, respetivamente; no estadio IIIB foi de 83,0% e 77,0%, respetivamente; no estadio IIIC foi de 69,0% e 60,0%, respetivamente; e no estadio IIID foi de 32,0% e 24,0%, respetivamente.

16 *Follow-up*

Em relação ao *follow-up*, existem recomendações para todos os doentes e recomendações específicas dependendo do estadió clínico/patológico.

16.1 Recomendações para todos os doentes

Em relação às recomendações para todos os doentes temos a história clínica completa e o exame objetivo com particular ênfase aos gânglios linfáticos e à pele e cuja frequência dependerá do estadió clínico/patológico, risco de recorrência ou diagnóstico de um novo melanoma primário (ambos estes últimos fatores dependem da história pessoal/familiar de melanoma, números de nevos comuns e/ou presença de nevos atípicos/displásicos); educação do doente no que concerne ao autoexame da pele e dos gânglios linfáticos; educação do doente referente aos cuidados que deve ter perante a exposição solar; nos doentes com sinais e sintomas específicos, nomeadamente achados equívocos no exame aos gânglios linfáticos, deverá ser considerado um *follow-up* com menor intervalo de tempo e/ou exames de imagem adicionais (preferencialmente por ecografia) com biópsia guiada por imagem se justificado; nos doentes que tiveram uma biópsia do gânglio sentinela positiva no qual se optou pela ecografia à cadeia ganglionar que drena o melanoma primário em detrimento da linfadenectomia é apropriado que o exame clínico e a ecografia sejam feitos de 4 em 4 meses nos primeiros 2 anos e de 6 em 6 meses nos 3 anos seguintes (120); e nos casos em que exista uma história pessoal e/ou familiar de melanoma poderá ser considerado a realização de testes a múltiplos genes que poderão indicar um risco aumentado de melanoma cutâneo e de outros cancros como melanoma da úvea, astrocitoma, mesotelioma, mama, pâncreas e rim e assim guiar recomendações para a vigilância e deteção precoce dos mesmos no próprio e nos seus familiares. Assim, nos casos em que estão presentes 3 ou mais melanomas cutâneos invasivos ou a associação entre melanoma invasivo, cancro do pâncreas e/ou astrocitoma diagnosticados no próprio ou na família deve ser considerada a referenciação para aconselhamento genético referente à avaliação de mutações no gene *CDKN2A*. No caso de um doente apresentar melanoma cutâneo invasivo e de história familiar de cancro do pâncreas num familiar de 1º grau é recomendado um teste a múltiplos genes incluindo ao gene *CDKN2A*. Podem também ser feitos testes a outros genes que podem albergar mutações que aumentem a predisposição para o melanoma.

16.2 Recomendações específicas

16.2.1 Estadio clínico/patológico 0

Em relação às recomendações específicas, no estadio clínico/patológico 0 está recomendada a história clínica completa e exame objetivo pelo menos anualmente com particular ênfase à pele. Não estão recomendadas análises de rotina nem exames de imagem de rotina para o rastreio de recorrência assintomática ou doença metastática.

16.2.2 Estádios clínico/patológico IA a IIA

Nos estádios clínico/patológico IA a IIA sem evidência de doença está recomendada a história clínica completa e exame objetivo a cada 6 a 12 meses nos primeiros 5 anos e depois anualmente se clinicamente indicado e com particular ênfase à pele e gânglios linfáticos. Não estão recomendadas análises de rotina nem exames de imagem de rotina para o rastreio de recorrência assintomática ou doença metastática a não ser que existam sinais ou sintomas específicos no qual está indicada a investigação imagiológica.

16.2.3 Estádios clínico/patológico IIB a IV

Nos estádios clínico/patológico IIB a IV sem evidência de doença está recomendada a história clínica completa e exame objetivo a cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos; a cada 3 a 12 meses nos próximos 3 anos; e após este período anualmente se for clinicamente indicado e com particular ênfase à pele e gânglios linfáticos. Exames laboratoriais de rotina não são recomendados. Estão preconizados exames de imagem para a investigação de sinais ou sintomas específicos e para o rastreio de recorrência assintomática ou doença metastática (categoria 2B). Em relação a rastreio imagiológico o mesmo é considerado a cada 3 a 12 meses nos primeiros 2 anos e a cada 6 a 12 meses nos 3 anos seguintes. Depois desse período não estão recomendados exames de imagem para rastreio de recorrência assintomática ou doença metastática, dependendo do risco de recaída.

16.3 Recorrência do melanoma

Ao longo do *follow-up* poderá ser detetada a presença de recorrência do melanoma que se poderá traduzir em recorrência no local da cicatriz do melanoma primário (doença persistente), recorrência local sob a forma de metástases satélite/em trânsito, recorrência ganglionar regional e recorrência à distância.

16.3.1 Recorrência no local da cicatriz do melanoma primário

Em relação à recorrência no local da cicatriz do melanoma primário (doença persistente), esta define-se como a presença de melanoma *in situ* e/ou de crescimento radial de melanoma adjacente à cicatriz cirúrgica do local do melanoma primário. Nestes casos, se possível ou clinicamente indicado, deve ser feita a biópsia de forma a confirmar histologicamente a presença de recorrência no local da cicatriz do melanoma primário. Deve ser feita preferencialmente biópsia com agulha grossa e se não for possível poderá ser feita citologia aspirativa por agulha fina, biópsia incisional ou biópsia excisional. Poderá ainda ser considerada uma análise ampla do perfil genómico nos casos em que esse resultado possa ter impacto na tomada de decisão em relação a futuras terapêuticas ou na elegibilidade na participação em ensaios clínicos. No que concerne à história clínica, exame objetivo, exames laboratoriais, exames de imagem e pesquisa de mutações no gene *BRAF*, estes devem ser apropriados às características do tumor primário. Em relação ao tratamento propriamente dito da recorrência no local da cicatriz do melanoma primário deverá ser feita uma reexcisão com margens apropriadas e de acordo com o relatório histopatológico deverá ser considerada a biópsia do gânglio sentinela. O tratamento adjuvante subsequente dependerá do estadió patológico da recorrência no local da cicatriz do melanoma primário.

16.3.2 Recorrência local sob a forma de metástases satélite/em trânsito

A recorrência local sob a forma de metástases satélite/em trânsito são definidas como recorrência de localização intralinfática na derme profunda ou na gordura subcutânea nos limites da cicatriz cirúrgica do local do melanoma primário ou metástases satélite adjacentes à cicatriz cirúrgica. Assim, inicialmente é feita biópsia para confirmação da recorrência nos mesmos moldes daquilo que foi falado anteriormente em relação à recorrência no local da cicatriz do melanoma primário. Para além disso, são realizados exames de imagem tanto para avaliar a extensão da doença como para avaliar sinais ou sintomas específicos. A pesquisa de mutação no gene *BRAF* deve também ser feita caso não tenha sido realizada previamente. A partir daqui o tratamento inicial e a abordagem à resposta ao mesmo será muito semelhante ao tratamento do estadió clínico III nos casos em que existem metástases satélite e/ou em trânsito. A única exceção é no tratamento adjuvante, nomeadamente na terapêutica

sistêmica, no qual em certas circunstâncias pode ser útil o uso de ipilimumab em casos de doentes previamente expostos a fármacos anti-PD-1.

16.3.3 Recorrência ganglionar regional

No caso de haver recorrência ganglionar regional é feita biópsia, exames de imagem e pesquisa de mutação no gene *BRAF* nos mesmos moldes daquilo que foi falado anteriormente. Seguidamente, a abordagem dependerá da existência de doença limitada à recorrência ganglionar regional ou doença sistêmica. Caso exista doença limitada à recorrência ganglionar regional a abordagem dependerá se já tiver sido feita uma linfadenectomia prévia ou não. Por outro lado, caso após a abordagem inicial se confirme a existência de doença sistêmica, a abordagem subsequente será semelhante à da recorrência à distância, que por sua vez é semelhante ao tratamento do melanoma no estadio clínico/patológico IV.

16.3.3.1 Recorrência ganglionar regional sem linfadenectomia prévia

Assim, nos casos em que não foi realizada previamente linfadenectomia, as opções existentes dependerão da existência de ressecabilidade ou não da recorrência ganglionar regional.

Se for ressecável o tratamento da recorrência baseia-se na sua excisão e na realização de uma linfadenectomia terapêutica ou então é considerado o uso de terapêutica neoadjuvante, preferencialmente no contexto de um ensaio clínico. Independentemente dessa escolha, como terapêutica adjuvante existem 3 opções que são a observação, a terapêutica locoregional e/ou terapêutica sistêmica.

Em relação à terapêutica locoregional pode ser considerado o uso de radioterapia dirigida à cadeia ganglionar regional que drena o melanoma primário em doentes de alto risco baseado na localização, número e dimensão dos gânglios linfáticos envolvidos e da presença de extensão extracapsular microscópica e/ou macroscópica (categoria 2B). O uso de radioterapia dirigida está associado a potenciais efeitos adversos que devem ser tidos em conta sobretudo num contexto em que estão disponíveis terapêuticas sistêmicas.

Em relação à terapêutica sistêmica os fármacos preferenciais são o nivolumab (categoria 1), pembrolizumab (categoria 1) ou a combinação dabrafenib/trametinib (categoria 1) nos casos em que exista uma mutação ativadora *BRAF* V600, podendo ser consideradas outras combinações de inibidores BRAF/MEK com base no perfil de efeitos

adversos ou da presença de toxicidade inaceitável. Em certas circunstâncias pode ser útil o uso de ipilimumab (anti-CTLA-4) em doentes previamente expostos a fármacos anti-PD-1. A escolha da terapêutica sistémica dependerá também da resposta obtida previamente nos doentes que a tenham realizado no passado. Depois é estabelecido um *follow-up* a estes doentes.

Se não for ressecável a abordagem subsequente será descrita seguidamente.

16.3.3.2 Recorrência ganglionar regional com linfadenectomia prévia

Por outro lado, nos casos em que foi realizada linfadenectomia previamente, a abordagem dependerá da ressecabilidade ou não da recorrência ganglionar regional. Se for ressecável o tratamento da recorrência baseia-se na sua excisão e linfadenectomia completa/terapêutica nos casos em que a mesma foi incompleta ou então é considerado o uso de terapêutica neoadjuvante, preferencialmente no contexto de um ensaio clínico. Independentemente dessa escolha, como terapêutica adjuvante existem 3 opções que são a observação, a terapêutica locoregional e/ou terapêutica sistémica, cujas opções para além das que existem nos casos de doença ressecável limitada à recorrência ganglionar regional sem biópsia do gânglio sentinela, incluem também na terapêutica sistémica a participação num ensaio clínico, se aplicável.

Se a recorrência ganglionar regional não for ressecável existem 4 opções de tratamento da recorrência que são a injeção intralesional de T-VEC, radioterapia paliativa, terapêutica sistémica (é a opção preferencial e cujas opções são as mesmas que na doença ressecável limitada à recorrência ganglionar regional com biópsia do gânglio sentinela prévia) e/ou cuidados paliativos. Nos casos em que a doença ganglionar era irresecável e que passou a ser ressecável, deve ser considerado o tratamento com terapêutica sistémica seguido de ressecção cirúrgica.

16.3.4 Recorrência à distância

No caso de haver recorrência à distância a abordagem será semelhante ao tratamento do melanoma no estadio clínico/patológico IV.

17 Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo no IPOFG referente a casos de melanoma referenciados a esta instituição entre 1 de março de 2016 e 11 de setembro de 2022. No IPOFG é realizada uma revisão das lâminas a todos os casos de melanoma referenciados para tratamento como forma de controlo de qualidade. Assim, foram incluídos todos os casos de melanoma em que fosse possível a análise dos processos clínicos com posterior recolha de informações epidemiológicas e histopatológicas tanto do relatório anatomopatológico externo como interno da instituição. Foram excluídos os casos em que não era referido o subtipo histológico em pelo menos um dos relatórios anatomopatológicos.

17.1 Informações recolhidas

As informações epidemiológicas recolhidas incluíram o registo da data de nascimento, da data do diagnóstico de melanoma, do sexo e do local do tumor primário.

As informações histopatológicas registadas incluíram o subtipo histológico, a espessura do tumor primário, presença ou não de ulceração, número de mitoses por mm², presença ou não de invasão linfovascular, presença ou não de neurotropismo, presença ou não de regressão, presença ou não de TIL e nos casos em que estava presente se a mesma era *non-brisk* ou *brisk* e finalmente a presença ou não de microssatelitose.

Após a colheita da informação histológica foi determinada a classificação T de acordo com a 8ª edição da AJCC. Foram também determinadas as recomendações das dimensões das margens de excisão e a indicação ou não para a realização da biópsia do gânglio sentinela de acordo com as *guidelines* da NCCN (3).

17.2 Análise estatística

Quanto à análise estatística, em relação aos dados epidemiológicos foi realizada uma análise estatística descritiva. Por outro lado, em relação aos dados histopatológicos, à classificação T, às recomendações das dimensões das margens de excisão e da indicação ou não para a realização da biópsia do gânglio sentinela, para além da estatística descritiva com a comparação e a determinação do número e da percentagem de casos em que houve discordância em cada uma das variáveis (*downgrade/downstage* se a variação foi no sentido inferior ou *upgrade/upstage* se a variação foi no sentido superior), na análise da concordância entre variáveis contínuas

foi calculado a concordância utilizando o *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC) e o seu intervalo de confiança de 95% e na análise da concordância entre variáveis categóricas foi calculado o *Cohen's kappa statistic* (k). A significância estatística foi definida como um valor *p* inferior a 0,05.

Em relação ao ICC, este no fundo descreve o quão similares são os valores dentro do mesmo grupo. No caso deste trabalho o ICC descreverá o quão similares são, por exemplo, as medições da espessura do melanoma primário entre o relatório externo e interno em cada doente. Assim, valores inferiores a 0,5 (exclusive) são indicativos de baixa concordância; entre 0,5 (inclusive) e 0,75 (exclusive) são indicativos de moderada concordância; entre 0,75 (inclusive) e 0,9 (exclusive) são indicativos de boa concordância; e acima de 0,9 (inclusive) são indicativos de excelente concordância (14). Ainda, num caso hipotético em que o ICC seja de 0,75 e o intervalo de confiança inclua valores referentes a diferentes concordâncias, como por exemplo um intervalo de confiança entre 0,63 e 0,79, apesar do valor obtido do ICC ser indicativo de uma boa concordância, atendendo ao seu intervalo de confiança, existe uma probabilidade de 95% do verdadeiro valor do ICC estar entre este intervalo. Assim, com base na inferência estatística, é mais apropriado que a concordância seja considerada moderada a boa (14).

Por outro lado, o k mede o quão confiável é a medição de uma mesma variável categórica por 2 observadores. Para além disso, o k tem em consideração o facto de existir a possibilidade de os observadores terem tentado adivinhar pelo menos algumas das variáveis devido à incerteza (15). No presente estudo as medições nos diferentes casos de melanoma cutâneo não foram feitas apenas por 2 observadores e, para que o k seja determinado, é necessária a suposição de que somente 2 observadores tenham avaliado todos os doentes. Assim, para fins do presente trabalho e do cálculo do k, assumiu-se que as variáveis nos relatórios externos foram determinadas pelo mesmo observador externo e que as variáveis nos relatórios internos foram determinadas pelo mesmo observador do IPOFG, realçando assim que os resultados deste cálculo são meramente sugestivos da confiabilidade entre as medições externas e internas ao IPOFG. Assim, para valores iguais ou inferiores a 0,00 não existe concordância; superiores a 0,01 e até 0,20 indica nenhuma a baixa concordância; entre 0,21 e 0,40 indica razoável concordância; entre 0,41 e 0,60 indica moderada concordância; entre

0,61 e 0,80 indica concordância substancial; e entre 0,81 e 1,00 indica concordância quase perfeita (15).

Os dados estatísticos foram inseridos numa folha Excel (Microsoft Corporation. (2018). Microsoft Excel.) e a análise estatística foi efetuada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* (International Business Machines Corporation (IBM) Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

18 Resultados

Foram identificados 377 casos de melanoma em 375 doentes que apresentaram tanto o relatório anatomopatológico externo ao IPOFG assim como a revisão de lâminas realizada nesta instituição. Desses 377 casos, 93 casos (24,7%) foram excluídos por não apresentarem a identificação do subtipo histológico em pelo menos um dos relatórios anatomopatológicos (em 40 casos/43,0% somente no relatório externo; em 22 casos/23,7% somente no relatório interno; e 31 casos/33,3% em ambos os relatórios). Assim, dos 284 casos incluídos, 143 casos (50,4%) eram do sexo feminino e 141 casos (49,6%) eram do sexo masculino. Em relação à idade aquando do diagnóstico, a média de idade em ambos os sexos aquando do diagnóstico foi de 62,1 anos e o desvio padrão foi de 15,4 anos, sendo que a idade mínima foi de 11 anos e a idade máxima foi de 94 anos. No sexo feminino a média da idade foi de 62,0 anos e o desvio padrão de 15,7 anos, sendo que a idade mínima foi de 11 anos e máxima de 94 anos. Por outro lado, no sexo masculino a média da idade foi de 62,3 anos e o desvio padrão de 15,1 anos, sendo que a idade mínima foi de 17 anos e a idade máxima foi de 91 anos.

18.1 Localização do melanoma

Em relação à localização do melanoma, a maioria se localizou nos membros inferiores (85 casos; 29,9%); seguido da região dorsal superior (79 casos; 27,8%); dos membros superiores (58 casos; 20,4%); da região torácica (24 casos; 8,5%); da região dorsal inferior/lombar (17 casos; 6,0%); da região abdominal (16 casos; 5,6%); da cabeça e pescoço (3 casos; 1,1%); e noutras regiões (2 casos; 0,7%). No sexo feminino a maioria dos melanomas se localizou nos membros inferiores (54 casos; 37,8%); seguido dos membros superiores (36 casos; 25,2%); da região dorsal superior (32 casos; 22,4%); da região dorsal inferior/lombar (9 casos; 6,3%); da região abdominal (6 casos; 4,2%); da região torácica (4 casos; 2,8%); da cabeça e pescoço (1 caso; 0,7%); e noutras localizações (1 caso; 0,7%). Por outro lado, no sexo masculino a maioria dos melanomas se localizou na região dorsal superior (47 casos; 33,3%); seguido dos membros inferiores (31 casos; 22,0%); dos membros superiores (22 casos; 15,6%); da região torácica (20 casos; 14,2%); da região abdominal (10 casos; 7,1%); da região dorsal inferior/lombar (8 casos; 5,7%); da cabeça e pescoço (2 casos; 1,4%); e noutras regiões (1 caso; 0,7%).

18.2 Subtipo histológico

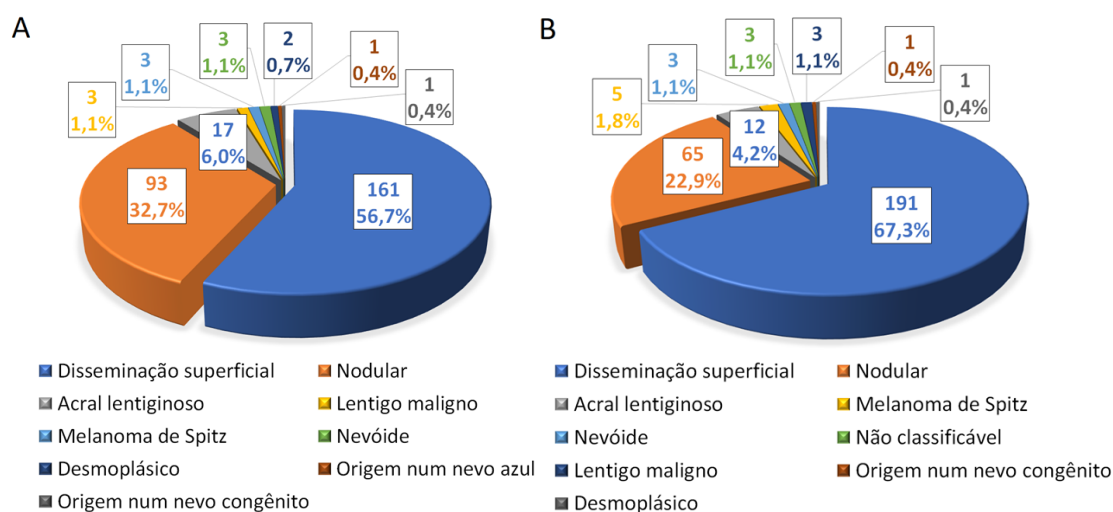


Figura 9 - Número e proporção de casos do subtipo histológico no relatório anatomopatológico externo (A) e interno (B).

Em relação ao subtipo histológico (Figura 9), nos relatórios anatomopatológicos externos a maioria dos melanomas eram melanomas de disseminação superficial (161 casos; 56,7%); seguido de melanomas nodulares (93 casos; 32,7%); melanomas acrais lentiginosos (17 casos; 6,0%); melanomas lentigos malignos (3 casos; 1,1%); melanomas de Spitz (3 casos, 1,1%); melanomas nevóides (3 casos; 1,1%); melanomas desmoplásicos (2 casos; 0,7%); melanoma com origem num nevo congênito (1 caso; 0,4%); e melanoma com origem num nevo azul (1 caso; 0,4%) (Figura 9A). Nos relatórios anatomopatológicos internos a maioria dos melanomas eram melanomas de disseminação superficial (191 casos; 67,3%); seguido de melanomas nodulares (65 casos; 22,9%); melanomas acrais lentiginosos (12 casos; 4,2%); melanomas de Spitz (5 casos; 1,8%); melanomas lentigos malignos (3 casos; 1,1%); melanomas nevóides (3 casos, 1,1%); melanomas não classificáveis (3 casos; 1,1%); melanoma desmoplásico (1 caso; 0,4%); e melanoma com origem num nevo congênito (1 caso; 0,4%) (Figura 9B).

18.2.1. Alterações do subtipo histológico

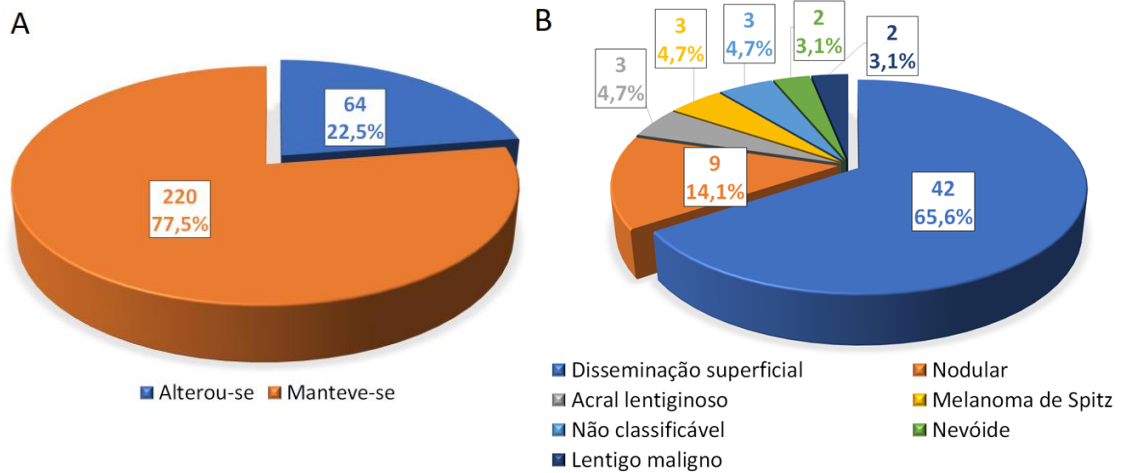
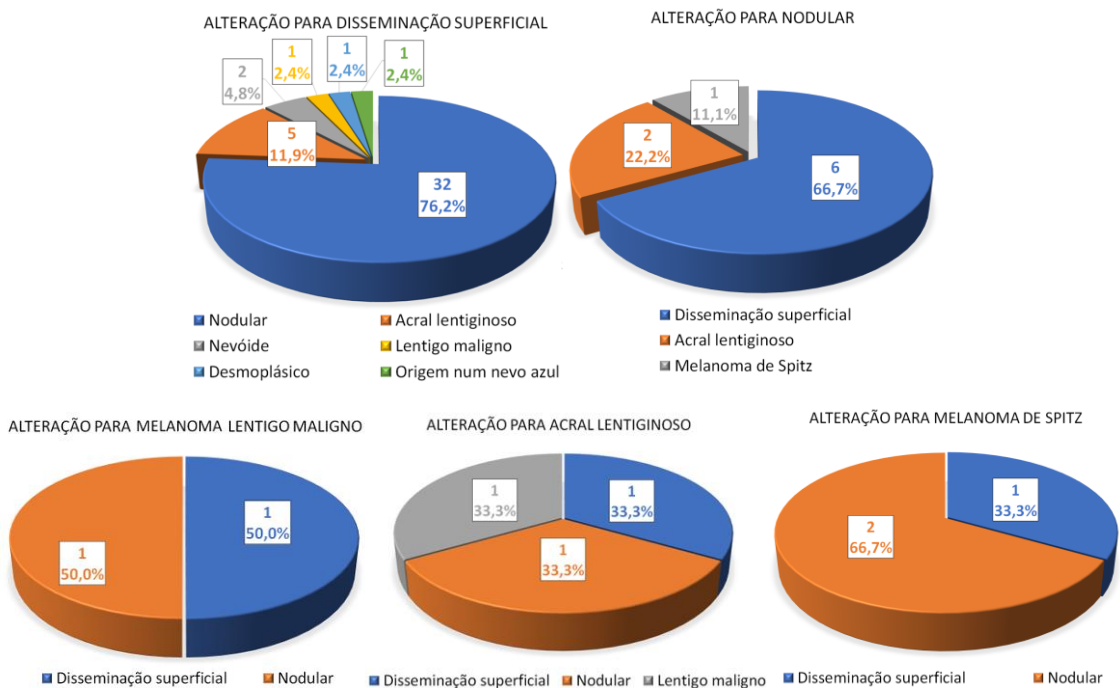


Figura 10 - Número e proporção de alterações do subtipo histológico entre o relatório externo e interno(A) e respetivo número e proporção de casos atendendo ao subtipo histológico final nos casos de melanoma em que houve alteração (B).

Assim, dos 284 casos iniciais, houve uma alteração no subtipo histológico em 64 casos (22,5%) (Figura 10A). A concordância interobservador foi moderada ($k=0,583$; $p<0,001$).



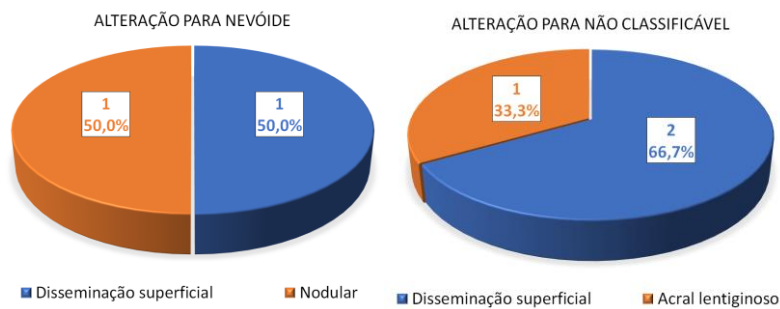


Figura 11 - Número e proporção dos respectivos subtipos histológicos finais atendendo ao subtipo histológico inicial.

Se atendermos somente a um dos subtipos histológicos e assumindo que o subtipo histológico da reavaliação de lâminas do IPOFG era o correto (Figuras 10B e 11), do total de 191 casos de melanoma de disseminação superficial, no relatório externo houve uma alteração em 42 casos (22,0%), sendo que foram inicialmente considerados melanoma nodular em 32 casos (76,2%); melanoma acral lentiginoso em 5 casos (11,9%); melanoma nevóide em 2 casos (4,8%); melanoma lentigo maligno em 1 caso (2,4%); melanoma desmoplásico em 1 caso (2,4%); e melanoma com origem num nevo azul em 1 caso (2,4%). Por outro lado, atendendo ao total de 65 casos de melanoma nodular, no relatório externo houve uma alteração em 9 casos (13,8%), sendo que foram inicialmente considerados melanoma de disseminação superficial em 6 casos (66,7%); melanoma acral lentiginoso em 2 casos (22,2%); e melanoma de Spitz num caso (11,1%). Atendendo ao total de 3 casos de melanoma lentigo maligno, no relatório externo houve uma alteração em 2 casos (66,7%), sendo que foi inicialmente considerado melanoma de disseminação superficial em 1 caso (50,0%) e melanoma nodular noutro caso (50,0%). Considerando o total de 12 casos de melanoma acral lentiginoso, no relatório externo houve uma alteração em 3 casos (25,0%), sendo que foi inicialmente considerado melanoma de disseminação superficial em 1 caso (33,3%); melanoma nodular em 1 caso (33,3%); e melanoma lentigo maligno noutro caso (33,3%). Atendendo ao único caso de melanoma desmoplásico, não houve alterações entre os exames anatomopatológicos. Considerando o único melanoma com origem num nevo congênito, não houve alterações entre os exames anatomopatológicos. Em relação ao total de 5 casos de melanoma de Spitz, no relatório externo houve uma alteração em 3 casos (60,0%), sendo que foi inicialmente considerado melanoma de disseminação superficial em 1 caso (33,3%) e melanoma nodular em 2 casos (66,7%). Considerando o total de 3 casos

de melanoma nevíde, no relatório externo houve uma alteração em 2 casos (66,7%), sendo que foi inicialmente considerado melanoma de disseminação superficial em 1 caso (50,0%) e melanoma nodular noutro caso (50,0%). Finalmente, em relação ao total de 3 casos de melanoma não classificável, no relatório externo houve uma alteração em todos os 3 casos (100,0%), sendo que foram inicialmente considerados melanoma de disseminação superficial em 2 casos (66,7%) e melanoma acral lentiginoso em 1 caso (33,3%).

18.3 Alterações na espessura do tumor primário

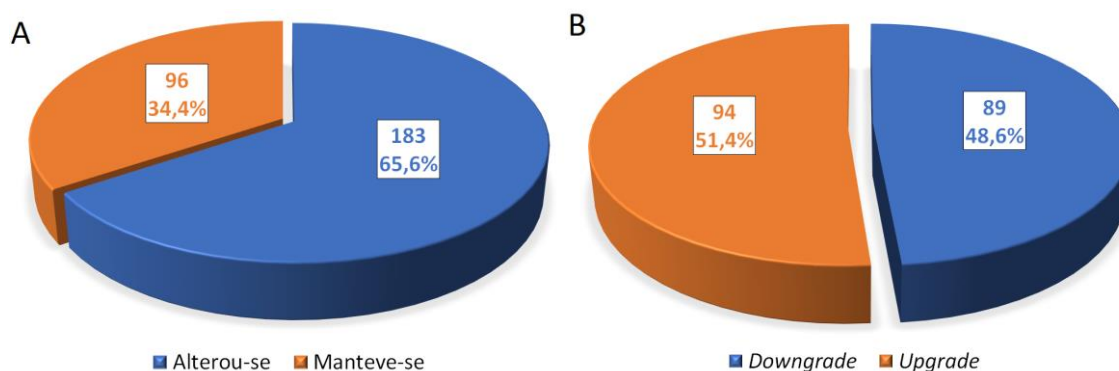


Figura 12 - Número e proporção de alterações da espessura do tumor primário entre o relatório externo e interno (A) e respetivo tipo de alteração (B).

Em relação à espessura do tumor primário (Figura 12), não foi reportado pelo menos um dado referente à espessura do mesmo em 5 casos (1,8%). Assim, dos 279 casos (98,2%) em que foi possível fazer a análise, houve uma alteração na medição em 183 casos (65,6%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downgrade*) em 89 casos (48,6%) e para um valor superior ao inicialmente reportado (*upgrade*) em 94 casos (51,4%) (Figura 12B). A maior diferença entre ambos os relatórios foi de 4,5mm. A concordância interobservador foi excelente (ICC=0,985; IC 95%: 0,981-0,988; $p < 0,001$).

18.3.1 Relação entre as alterações da espessura e o subtipo histológico

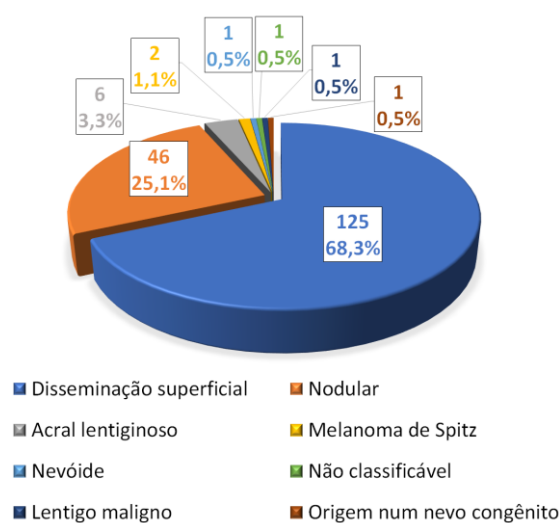


Figura 13 - Número e proporção de alterações da espessura do tumor primário atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.

Se atendermos à espessura do tumor primário e o subtipo histológico da reavaliação de lâminas do IPOFG (Figura 13), do total de 191 casos de melanoma de disseminação superficial, em 191 casos (100,0%) foi possível comparar a espessura do tumor primário, tendo havido uma alteração na medição em 125 casos (65,4%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downgrade*) em 60 casos (48,0%) e superior ao inicialmente reportado (*upgrade*) em 65 casos (52,0%) e a concordância interobservador foi excelente (ICC=0,975; IC 95%: 0,967-0,981; $p < 0,001$); do total de 65 casos de melanoma nodular, em 64 casos (98,5%) foi possível comparar a espessura do tumor primário, tendo havido uma alteração na medição em 46 casos (71,9%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downgrade*) em 22 casos (47,8%) e superior ao inicialmente reportado (*upgrade*) em 24 casos (52,2%) e a concordância interobservador foi excelente (ICC=0,985; IC 95%: 0,975-0,991; $p < 0,001$); do total de 3 casos de melanoma lentigo maligno, em 2 casos (66,7%) foi possível comparar a espessura do tumor primário tendo havido uma alteração na medição em 1 caso (50,0%), sendo que essa alteração foi para um valor superior ao inicialmente reportado (*upgrade*) e a concordância interobservador foi excelente (ICC=1,000; IC 95%: 0,996-1,000; $p = 0,006$); do total de 12 casos de melanoma acral lentiginoso, em 11 casos (91,7%) foi possível comparar a espessura do tumor primário tendo havido uma alteração na medição em 6 casos (54,5%), sendo que essa alteração

foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downgrade*) em 5 casos (83,3%) e superior ao inicialmente reportado (*upgrade*) em 1 caso (16,7%) e a concordância interobservador foi excelente (ICC=0,993; IC 95%: 0,975-0,998; $p<0,001$); do total de 1 caso de melanoma desmoplásico, nesse caso não foi possível comparar a espessura do tumor primário dado essa informação não ter sido reportada em ambos os relatórios; do total de 1 caso de melanoma com origem num nevo congênito, nesse caso foi possível comparar a espessura do tumor primário tendo havido uma alteração no único que foi reportado (100,0%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downgrade*); do total de 5 casos de melanoma de Spitz, em 5 casos (100,0%) foi possível comparar a espessura do tumor primário tendo havido uma alteração na medição em 2 casos (40,0%) sendo que essa alteração foi para um valor superior ao inicialmente reportado (*upgrade*) em ambos os casos (100,0%) e a concordância interobservador foi excelente (ICC=0,988; IC 95%: 0,913-0,999; $p<0,001$); do total de 3 casos de melanoma nevíde, em 2 casos (66,7%) foi possível comparar a espessura do tumor primário tendo havido uma alteração na medição em 1 caso (50,0%) sendo que essa alteração foi para um valor superior ao inicialmente reportado (*upgrade*) e a concordância interobservador foi baixa a excelente (ICC=0,937; IC 95%: -1,430-1,000; $p=0,156$); e do total de 3 casos de melanoma não classificáveis, em 3 (100,0%) foi possível comparar a espessura do tumor primário, tendo havido uma alteração na medição em 1 caso (33,3%) sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downgrade*) e a concordância interobservador foi moderada a excelente (ICC=0,969; IC 95%: 0,500-0,999; $p=0,030$). Assim, o subtipo histológico que apresentou maior alteração em termos de percentagem na medição da espessura do melanoma primário foi o melanoma com origem num nevo congênito (100,0%); seguido do nodular (71,9%); disseminação superficial (65,4%); acral lentiginoso (54,5%); lentigo maligno (50,0%); nevíde (50,0%); Spitz (40,0%) e não classificável (33,3%).

18.4 Alterações na ulceração

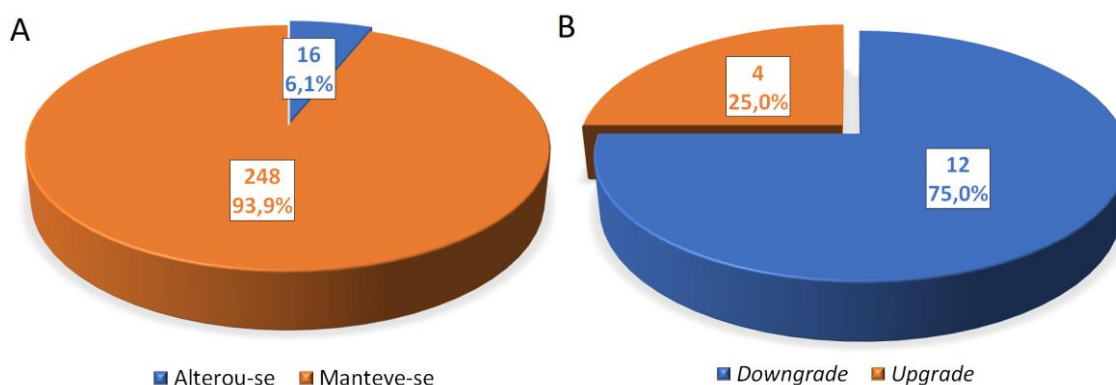


Figura 14 - Número e proporção de alterações da ulceração do tumor primário entre o relatório externo e interno (A) e respectivo tipo de alteração (B).

Em relação à ulceração (Figura 14), não foi reportado pelo menos um dado referente à ulceração em 20 casos (7,0%). Assim, dos 264 casos (93,0%), houve uma alteração relativa à ulceração em 16 casos (6,1%), sendo que essa alteração foi de presente para ausente (*downgrade*) em 12 casos (75,0%) e de ausente para presente (*upgrade*) em 4 casos (25,0%). A concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,869$; $p<0,001$).

18.4.1 Relação entre as alterações na ulceração e o subtipo histológico

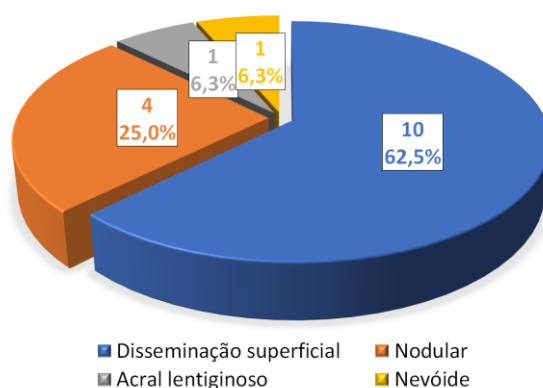


Figura 15 - Número e proporção de alterações da ulceração do tumor primário atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.

Se atendermos à ulceração e o subtipo histológico da reavaliação de lâminas no IPOFG (Figura 15), do total de 191 casos de melanoma de disseminação superficial, em 180 casos (94,2%) foi possível comparar a ulceração, tendo havido uma alteração em 10 casos (5,6%), sendo que essa alteração foi de presente para ausente (*downgrade*) em 8 casos (80,0%) e de ausente para presente (*upgrade*) em 2 casos (20,0%) e a concordância

interobservador foi quase perfeita ($k=0,856$; $p<0,001$); do total de 65 casos de melanoma nodular, em 62 casos (95,4%) foi possível comparar a ulceração, tendo havido uma alteração em 4 casos (6,5%), sendo que essa alteração foi de presente para ausente (*downgrade*) em 2 casos (50,0%) e de ausente para presente (*upgrade*) em 2 casos (50,0%) e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,864$; $p<0,001$); do total de 3 casos de melanoma lentigo maligno, em 2 casos (66,7%) foi possível comparar a ulceração, não tendo havido alteração da mesma; do total de 12 casos de melanoma acral lentiginoso, em 10 casos (83,3%) foi possível comparar a ulceração, tendo havido uma alteração em 1 caso (10,0%), sendo que essa alteração foi de presente para ausente (*downgrade*) e a concordância interobservador foi substancial ($k=0,800$; $p=0,010$); do total de 1 caso de melanoma desmoplásico, não foi possível comparar a ulceração por ausência de informação referente à mesma; do total de 1 caso de melanoma com origem num nevo congênito, em 1 caso (100,0%) foi possível comparar a ulceração, não tendo havido alteração da mesma; do total de 5 casos de melanoma de Spitz, em 4 casos (80,0%) foi possível comparar a ulceração, não tendo havido alteração da mesma e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=1,000$; $p=0,046$); do total de 3 casos de melanoma nevíde, em 2 casos (66,7%) foi possível comparar a ulceração, tendo havido uma alteração num caso (50,0%), sendo que essa alteração foi de presente para ausente (*downgrade*); e do total de 3 casos de melanoma não classificável, em 3 casos (100,0%) foi possível comparar a ulceração, não tendo havido alteração da mesma. Assim, o subtipo histológico que apresentou maior alteração em termos de percentagem quanto à ulceração foi o melanoma nevíde (50,0%); seguido do acral lentiginoso (10,0%); nodular (6,5%); e disseminação superficial (5,6%).

18.5 Classificação T

18.5.1 Classificação T no relatório externo

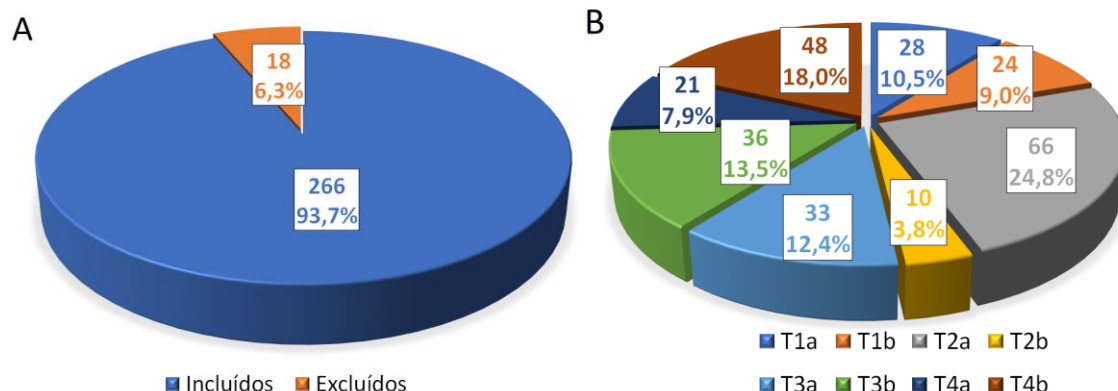


Figura 16 - Número e proporção de casos incluídos e excluídos no relatório externo (A) e respectiva subcategorização T (B).

Em relação à classificação T, e atendendo aos relatórios anatomopatológicos externos (Figura 16), por falta de informação referente à espessura tumoral e/ou ulceração não foi possível classificar 18 casos (6,3%) (Figura 16A). Assim, dos 266 casos (93,7%), a maioria dos melanomas eram T2a (66 casos; 24,8%); seguidos de T4b (48 casos; 18,0%); T3b (36 casos; 13,5%); T3a (33 casos; 12,4%); T1a (28 casos; 10,5%); T1b (24 casos; 9,0%); T4a (21 casos; 7,9%); e T2b (10 casos; 3,8%) (Figura 16B).

18.5.2 Classificação T no relatório interno

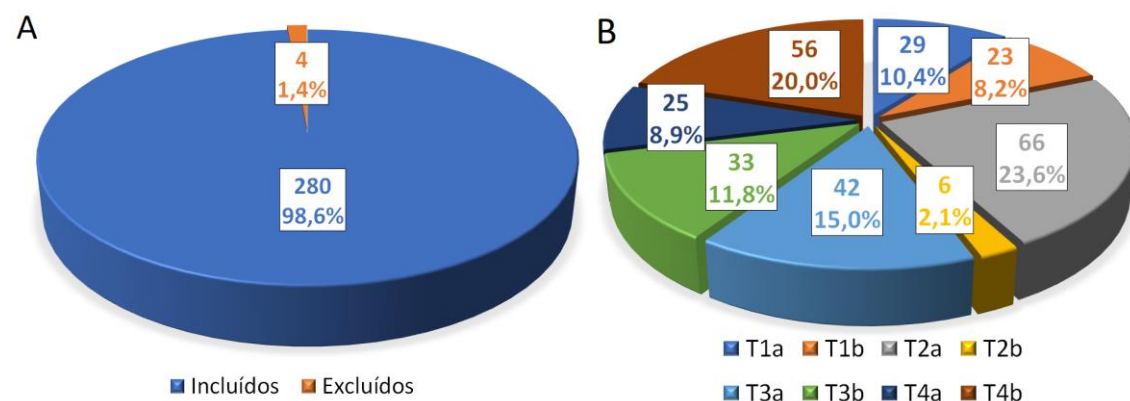


Figura 17 - Número e proporção de casos incluídos e excluídos no relatório interno (A) e respectiva subcategorização T (B).

Por outro lado, atendendo aos relatórios anatomopatológicos internos (Figura 17), por falta de informação referente à espessura tumoral e/ou ulceração não foi possível classificar 4 casos (1,4%) (Figura 17A). Assim, de entre 280 casos (98,6%), a maioria dos melanomas eram T2a (66 casos; 23,6%); seguidos de T4b (56 casos; 20,0%);

T3a (42 casos; 15,0%); T3b (33 casos; 11,8%); T1a (29 casos; 10,4%); T4a (25 casos; 8,9%); T1b (23 casos; 8,2%); e T2b (6 casos; 2,1%) (Figura 17B).

18.5.3 Alterações na classificação T

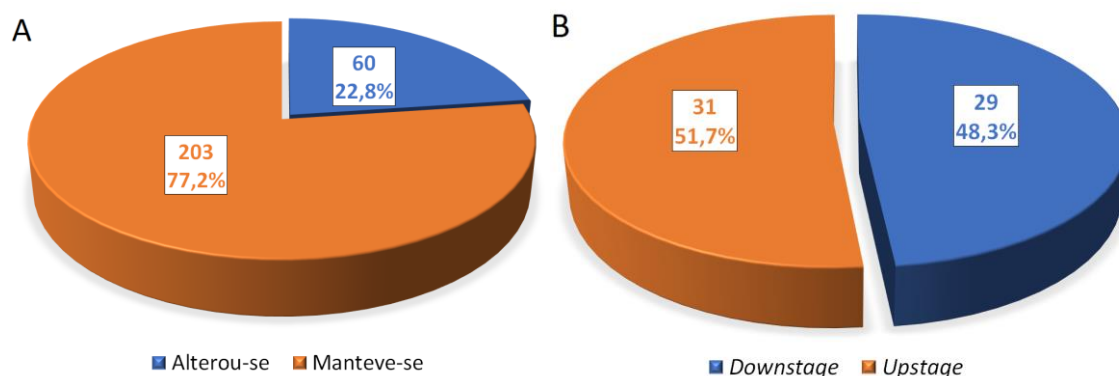


Figura 18 - Número e proporção de alterações da classificação T entre o relatório externo e interno (A) e respectivo tipo de alteração (B).

Ainda em relação à classificação T (Figura 18), do total de 284 casos iniciais, e por falta de informação referente à espessura tumoral e/ou ulceração em pelo menos um dos relatórios não foi possível comparar 21 casos (7,4%). Assim, de entre 263 casos (92,6%), houve uma alteração na classificação T em 60 casos (22,8%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downstage*) em 29 casos (48,3%) e para um valor superior ao inicialmente reportado (*upstage*) em 31 casos (51,7%) (Figura 18B). A concordância interobservador foi substancial ($k=0,730$; $p<0,001$)

Estas alterações da classificação T se deveram a alterações somente na medição da espessura do melanoma primário em 46 casos (76,7%); a alterações somente na determinação da presença ou não de ulceração em 5 casos (8,3%), e a alterações tanto na medição da espessura como na determinação da ulceração em 9 casos (15,0%).

Tabela 7 - Alterações na classificação T entre o relatório externo e interno.

Relatório externo	Relatório interno	Relatório externo	Relatório interno
T1a	T1b (6 casos; 10,0%) T2a (2 casos; 3,3%) T3a (1 caso; 1,7%)	T3a	T2a (1 caso; 1,7%) T3b (1 caso; 1,7%) T4a (3 casos; 5,0%)
T1b	T1a (6 casos; 10,0%) T2a (3 casos; 5,0%) T3a (1 caso; 1,7%)	T3b	T2a (1 caso; 1,7%) T2b (1 caso; 1,7%) T3a (4 casos; 6,7%) T4b (6 casos; 10,0%)
T2a	T1a (3 casos; 5,0%) T1b (4 casos; 6,7%) T2b (2 casos; 3,3%) T3a (2 casos; 3,3%)	T4a	T3a (2 casos; 3,3%) T4b (1 caso; 1,7%)
T2b	T2a (4 casos; 6,7%) T3b (3 casos; 5,0%)	T4b	T3b (2 casos; 3,3%) T4a (1 caso; 1,7%)

A classificação T passou de T1a para T1b em 6 casos (10,0%); de T1b para T1a em 6 casos (10,0%); de T3b para T4b em 6 casos (10,0%); de T2a para T1b em 4 casos (6,7%); de T2b para T2a em 4 casos (6,7%); de T3b para T3a em 4 casos (6,7%); de T1b para T2a em 3 casos (5,0%); de T2a para T1a em 3 casos (5,0%); de T2b para T3b em 3 casos (5,0%); de T3a para T4a em 3 casos (5,0%); de T1a para T2a em 2 casos (3,3%); de T2a para T2b em 2 casos (3,3%), de T2a para T3a em 2 casos (3,3%); de T4a para T3a em 2 casos (3,3%); de T4b para T3b em 2 casos (3,3%); de T1a para T3a em 1 caso (1,7%); de T1b para T3a em 1 caso (1,7%); de T3a para T2a em 1 caso (1,7%); de T3a para T3b em 1 caso (1,7%); de T3b para T2a em 1 caso (1,7%); de T3b para T2b em 1 caso (1,7%); de T4a para T4b em 1 caso (1,7%); e de T4b para T4a em 1 caso (1,7%) (Tabela 7).

18.5.4 Relação entre as alterações na classificação T e o subtipo histológico

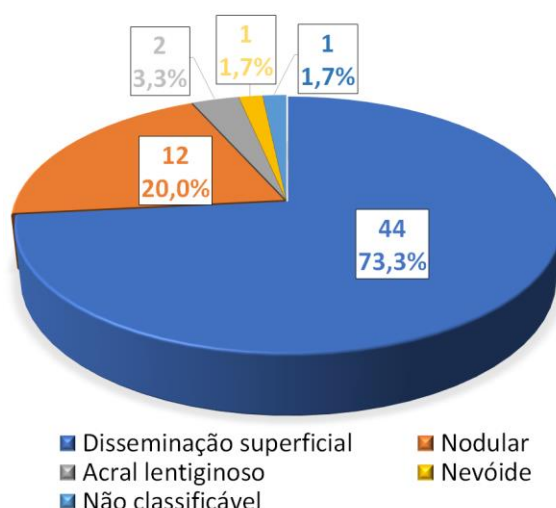


Figura 19 - Número e proporção de alterações da classificação T do tumor primário atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.

Se atendermos à classificação T e o subtipo histológico (Figura 19), do total de 191 casos de melanoma de disseminação superficial, em 180 casos (94,2%) foi possível comparar a classificação T tendo havido uma alteração em 44 casos (24,4%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downstage*) em 23 casos (52,3%) e superior (*upstage*) ao inicialmente reportado em 21 casos (47,7%) e a concordância interobservador foi substancial ($k=0,706$; $p<0,001$); do total de 65 casos de melanoma nodular, em 61 casos (93,8%) foi possível comparar a classificação T tendo havido uma alteração em 12 casos (19,7%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downstage*) em 3 casos (25,0%) e superior ao inicialmente reportado (*upstage*) em 9 casos (75,0%) e a concordância interobservador foi substancial ($k=0,734$; $p<0,001$); do total de 3 casos de melanoma lentigo maligno, num caso (33,3%) foi possível comparar a classificação T não tendo havido alteração da mesma; do total de 12 casos de melanoma acral lentiginoso, em 11 casos (91,7%) foi possível comparar a classificação T tendo havido uma alteração em 2 casos (18,2%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downstage*) em 1 caso (50,0%) e superior ao inicialmente reportado (*upstage*) no outro caso (50,0%) e a concordância interobservador foi substancial ($k=0,784$; $p<0,001$); do total de 1 caso de melanoma desmoplásico não foi possível comparar a classificação T uma vez que não foi possível determinar a classificação T por ausência de

informação referente à espessura tumoral e/ou ulceração; do total de 1 caso de melanoma com origem num nevo congênito não houve alteração na classificação T; do total de 5 casos de melanoma de Spitz, em 4 casos (80,0%) foi possível comparar a classificação T, não tendo havido alteração da mesma e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=1,000$; $p<0,001$); do total de 3 casos de melanoma nevóide, em 2 casos (66,7%) foi possível comparar a classificação T, tendo havido uma alteração em 1 caso (50,0%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downstage*) e a concordância interobservador foi razoável ($k=0,333$; $p=0,157$); e do total de 3 casos de melanoma não classificável, em todos foi possível comparar a classificação T, tendo havido uma alteração em 1 caso (33,3%) sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downstage*) e a concordância interobservador foi razoável ($k=0,400$; $p=0,083$). Assim, o subtipo histológico que apresentou maior alteração em termos de percentagem quanto à classificação T foi o melanoma nevóide (50,0%); seguido do não classificável (33,3%); disseminação superficial (24,4%); nodular (19,7%); e acral lentiginoso (18,2%).

18.6 Alterações nas dimensões recomendadas para excisão alargada

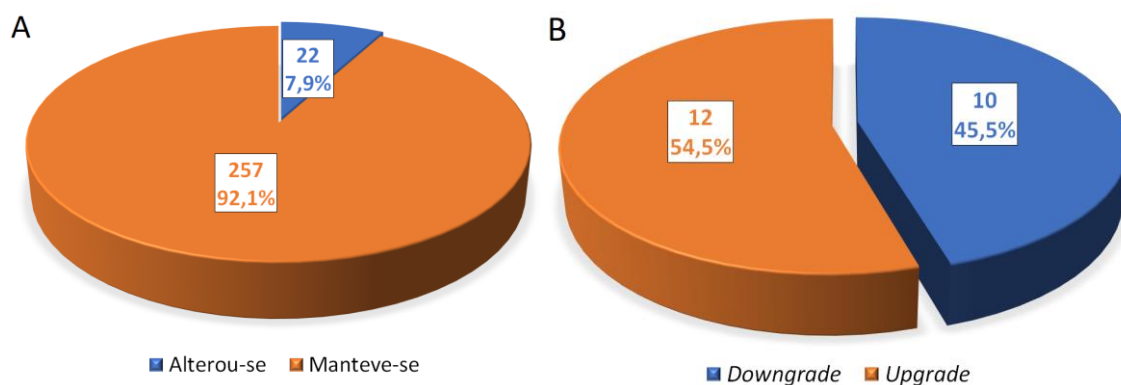


Figura 20 - Número e proporção de alterações nas dimensões recomendadas para excisão alargada entre o relatório externo e interno (A) e respetivo tipo de alteração (B).

Atendendo às dimensões recomendadas para excisão alargada do melanoma primário (Figura 20), por falta de informação referente à espessura tumoral e/ou ulceração não foi possível a sua determinação em 5 casos (1,8%). Assim, de entre os 279 casos (98,2%), houve uma alteração em 22 casos (7,9%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente recomendado (*downgrade*) em 10 casos (45,5%) e para um valor superior ao inicialmente recomendado (*upgrade*) em 12 casos (54,5%) (Figura 20B). A concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,868$; $p<0,001$).

18.6.1 Relação entre as alterações nas dimensões recomendadas para excisão alargada e o subtipo histológico

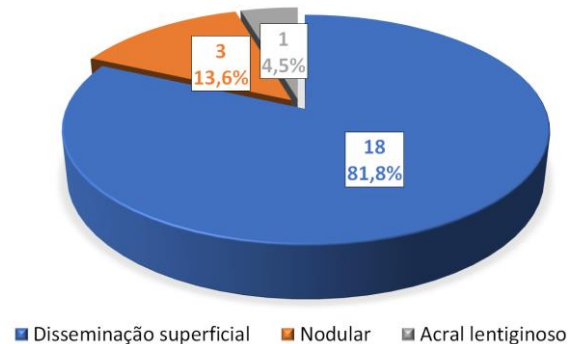


Figura 21 - Número e proporção de alterações nas dimensões recomendadas para excisão alargada atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.

Se atendermos às dimensões recomendadas para a excisão alargada do melanoma primário e o subtipo histológico da reavaliação de lâminas no IPOFG (Figura 21), do total de 191 casos de melanoma de disseminação superficial, em 191 casos (100,0%) foi possível comparar as dimensões recomendadas, tendo havido uma alteração em 18 casos (9,4%) sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente recomendado (*downgrade*) em 9 casos (50,0%) e superior ao inicialmente recomendado (*upgrade*) em 9 casos (50,0%) e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,855$; $p<0,001$); do total de 65 casos de melanoma nodular, em 64 casos (98,5%) foi possível comparar as dimensões recomendadas, tendo havido uma alteração em 3 casos (4,7%) sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente recomendado (*downgrade*) em 1 caso (33,3%) e superior ao inicialmente recomendado (*upgrade*) em 2 casos (66,7%) e a concordância interobservador foi substancial ($k=0,764$; $p<0,001$); do total de 3 casos de melanoma lentigo maligno, em 2 casos (66,7%) foi possível comparar as dimensões recomendadas, não tendo havido alterações das mesmas e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=1,000$; $p=0,157$); do total de 12 casos de melanoma acral lentiginoso, em 11 casos (91,7%) foi possível comparar as dimensões recomendadas, tendo havido uma alteração em 1 caso (9,1%), sendo que essa alteração foi para um valor superior ao inicialmente recomendado (*upgrade*) e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,853$; $p<0,001$); do total de 1 caso de melanoma desmoplásico não foi possível comparar as dimensões recomendadas uma vez que não foi possível determinar a classificação T por

ausência de informação referente à espessura tumoral e/ou ulceração; do total de 1 caso de melanoma com origem num nevo congênito, em 1 caso (100,0%) foi possível comparar as dimensões recomendadas, não tendo havido alterações das mesmas; do total de 5 casos de melanoma de Spitz, em 5 casos (100,0%) foi possível comparar as dimensões recomendadas, não tendo havido alterações das mesmas e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=1,000$; $p=0,002$); do total de 3 casos de melanoma nevíde, em 2 casos (66,7%) foi possível comparar as dimensões recomendadas, não tendo havido alterações das mesmas e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=1,000$; $p=0,157$); e do total de 3 casos de melanoma não classificável, em 3 casos (100,0%) foi possível comparar as dimensões recomendadas, não tendo havido alterações das mesmas e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=1,000$; $p=0,083$). Assim, o subtipo histológico que apresentou maior alteração em termos de percentagem quanto às dimensões recomendadas para excisão alargada do melanoma primário foi o melanoma de disseminação superficial (9,4%); seguido do melanoma acral lentiginoso (9,1%); e do nodular (4,7%).

18.7 Alterações na indicação para biópsia do gânglio sentinela

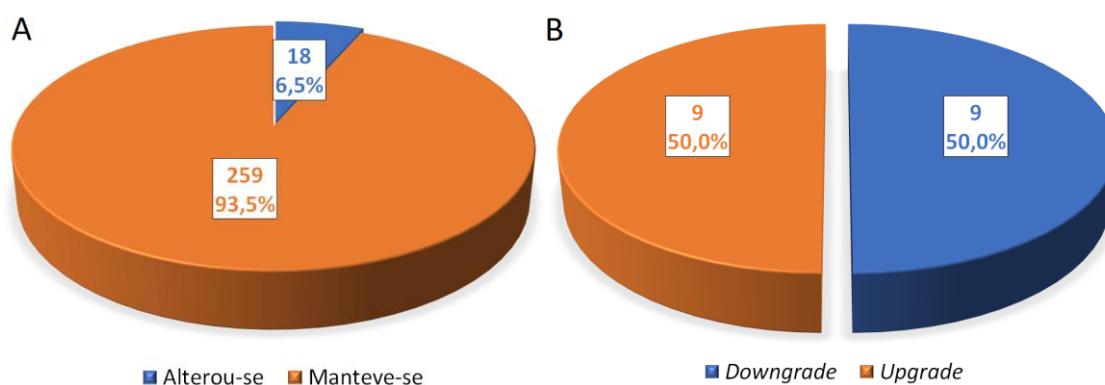


Figura 22 - Número e proporção de alterações na indicação para biópsia do gânglio sentinela entre o relatório externo e interno (A) e respetivo tipo de alteração (B).

Em relação à indicação para biópsia do gânglio sentinela (Figura 22), não foi possível calcular a mesma por falta de informação referente à classificação T em 7 casos (2,5%). Assim, de entre os 277 casos (97,5%), houve uma alteração na indicação para biópsia do gânglio sentinela em 18 casos (6,5%), sendo que essa alteração foi da presença de indicação para ausência de indicação (*downgrade*) em 9 casos (50,0%) e da ausência de indicação para presença de indicação (*upgrade*) em 9 casos (50,0%) (Figura 22B). A concordância interobservador foi substancial ($k=0,642$; $p<0,001$).

18.7.1 Relação entre as alterações na indicação para biópsia do gânglio sentinela e o subtipo histológico

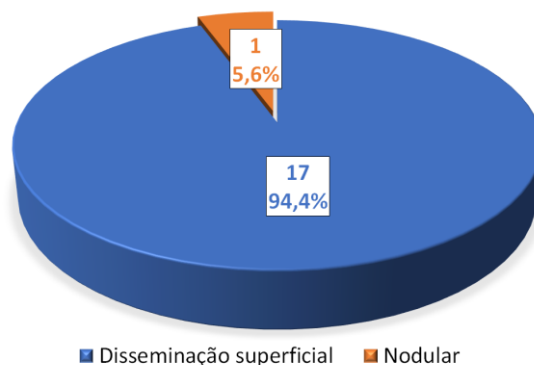


Figura 23 - Número e proporção de alterações na indicação para biópsia do gânglio sentinela atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.

Se atendermos à indicação para a biópsia do gânglio sentinela e o subtipo histológico da reavaliação de lâminas no IPOFG (Figura 23), do total de 191 casos de melanoma de disseminação superficial, em 191 casos (100,0%) foi possível comparar a indicação para biópsia, tendo havido uma alteração em 17 casos (8,9%), sendo que essa alteração foi para deixar de haver indicação para a biópsia do gânglio sentinela (*downgrade*) em 9 casos (52,9%) e para passar a haver indicação para biópsia do gânglio sentinela (*upgrade*) em 8 casos (47,1%) e a concordância interobservador foi substancial ($k=0,628$; $p<0,001$); do total de 65 casos de melanoma nodular, em 64 casos (98,5%) foi possível comparar a indicação para biópsia, tendo havido uma alteração em 1 caso (1,6%) sendo que essa alteração foi para passar a haver indicação para biópsia do gânglio sentinela (*upgrade*); do total de 3 casos de melanoma lentigo maligno, em 1 caso (33,3%) foi possível comparar a indicação para biópsia, não tendo havido alterações da mesma; do total de 12 casos de melanoma acral lentiginoso, em 11 casos (91,7%) foi possível comparar a indicação para biópsia, não tendo havido alterações da mesma e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=1,000$; $p<0,001$); do total de 1 caso de melanoma desmoplásico não foi possível comparar a indicação para biópsia uma vez que não foi possível determinar a classificação T por ausência de informação referente à espessura tumoral e/ou ulceração; do total de 1 caso de melanoma com origem num nevo congênito, em 1 caso foi possível comparar a indicação para biópsia, não tendo havido alterações da mesma; do total de 5 casos de melanoma de Spitz, em 4 casos (80,0%) foi possível comparar a indicação para biópsia, não tendo havido

alterações da mesma; do total de 3 casos de melanoma nevíde, em 2 casos (66,7%) foi possível comparar a indicação para biópsia, não tendo havido alterações da mesma; e do total de 3 casos de melanoma não classificável, em 3 casos (100,0%) foi possível comparar a indicação para biópsia, não tendo havido alteração da mesma. Assim, o subtipo histológico que apresentou maior alteração em termos de percentagem em relação à indicação para biópsia do gânglio sentinela foi o melanoma de disseminação superficial (8,9%), seguido do nodular (1,6%).

18.8 Alterações na abordagem terapêutica

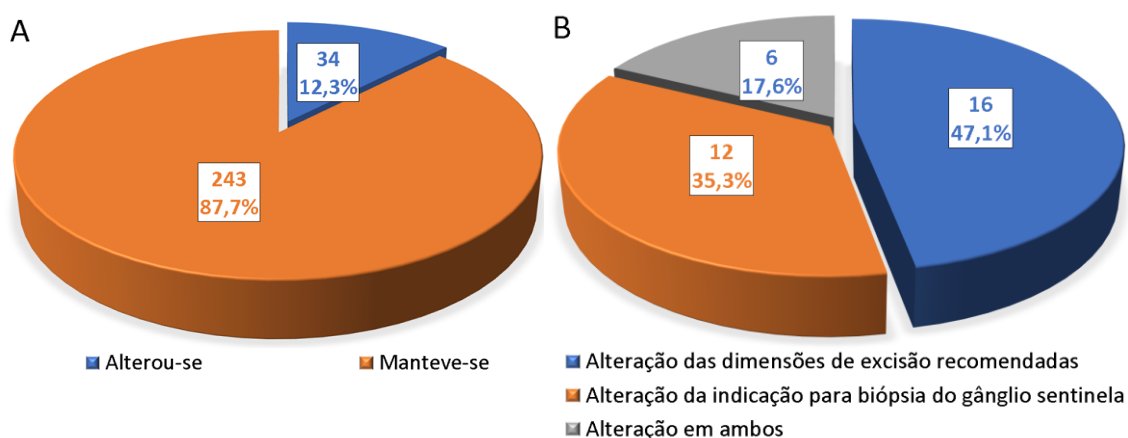


Figura 24: Número e proporção de alterações na abordagem terapêutica entre o relatório externo e interno (A) e respectivas alterações (B).

Ainda, em relação à abordagem terapêutica (dimensões recomendadas para a excisão alargada do melanoma primário e indicação para biópsia do gânglio sentinela) (Figura 24), não foi possível determinar ambas as variáveis por falta de informação referente à classificação T em 7 casos (2,5%). Assim, de entre os 277 casos (97,5%), houve uma alteração na abordagem terapêutica em 34 casos (12,3%), sendo que houve somente uma alteração das dimensões recomendadas para excisão alargada do melanoma primário em 16 casos (5,8% dos 277 casos em que foi possível fazer a comparação; 47,1% dos 34 casos em que houve alterações na abordagem terapêutica; 7 *downgrade* e 9 *upgrade*); houve somente uma alteração referente à indicação para biópsia do gânglio sentinela em 12 casos (4,3% dos 277 casos; 35,3% dos 34 casos; 6 *downgrade* e 6 *upgrade*); e houve uma alteração simultânea das dimensões recomendadas para excisão alargada do melanoma primário e da indicação para biópsia do gânglio sentinela em 6 casos (2,2% dos 277 casos; 17,6% dos 34 casos; 3 *downgrade*

em ambos e 3 *upgrade* em ambos) (Figura 24B). A concordância interobservador foi substancial ($k=0,799$; $p<0,001$).

18.8.1 Relação entre as alterações na abordagem terapêutica e o subtipo histológico

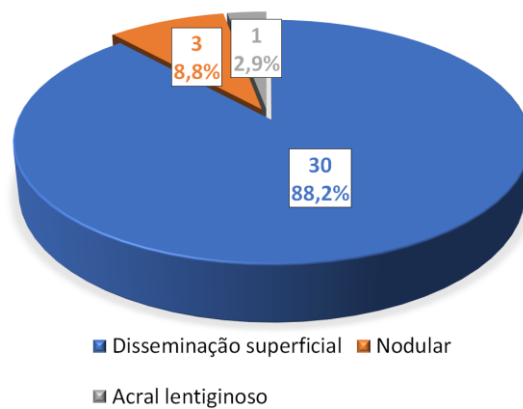


Figura 25: Número e proporção de alterações na abordagem terapêutica atendendo ao subtipo histológico do relatório interno.

Se atendermos à abordagem terapêutica e o subtipo histológico da reavaliação de lâminas no IPOFG (Figura 25), do total de 191 casos de melanoma de disseminação superficial, em 191 casos (100,0%) foi possível comparar a abordagem terapêutica, tendo havido pelo menos uma alteração em 30 casos (15,7%), sendo que essa alteração foi somente em relação às dimensões recomendadas para excisão alargada em 13 casos (43,3%; 6 *downgrade* e 7 *upgrade*); somente referente à indicação para biópsia do gânglio sentinela em 12 casos (40,0%; 6 *downgrade* e 6 *upgrade*); e simultaneamente em 5 casos (16,7%; 3 *downgrade* em ambos e 2 *upgrades* em ambos). A concordância interobservador foi substancial ($k=0,768$; $p<0,001$). Em relação ao subtipo nodular, do total de 65 casos, em 64 casos (98,5%) foi possível comparar a abordagem terapêutica, tendo havido pelo menos uma alteração em 3 casos (4,7%), sendo que essa alteração foi somente em relação às dimensões recomendadas para excisão alargada em 2 casos (66,7%; 1 *downgrade* e 1 *upgrade*); e simultaneamente em 1 caso (33,3%; 1 *upgrade* em ambos). A concordância interobservador foi substancial ($k=0,764$; $p<0,001$). Quanto ao subtipo acral lentiginoso, do total de 12 casos, em 11 casos (91,7%) foi possível comparar a abordagem terapêutica, tendo havido pelo menos uma alteração em 1 caso (9,1%), sendo que essa alteração foi somente em relação às dimensões recomendadas para a excisão alargada em 1 caso (100,0%; 1 *upgrade*). A concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,857$; $p<0,001$). Assim, o subtipo histológico que apresentou maior

alteração em termos de percentagem à abordagem terapêutica foi o melanoma de disseminação superficial (15,7%); seguido do acral lentiginoso (9,1%); e nodular (4,7%).

18.9 Alterações no número de mitoses por mm²

Em relação ao número de mitoses por mm², não existiu pelo menos um dado referente ao número de mitoses por mm² num dos relatórios anatomopatológicos ou então foram usados termos ou unidades de medição que não respeitaram as recomendações da AJCC em 96 casos (33,8%). Assim, dos 188 casos (66,2%) em que essa informação estava presente e devidamente reportada em ambos os relatórios houve uma alteração em 104 casos (55,3%) e a concordância interobservador foi boa a excelente (ICC=0,897; IC 95%: 0,863-0,923; $p<0,001$).

18.10 Alterações na angioinvasão

Em relação à angioinvasão, não existiu pelo menos um dado referente à angioinvasão num dos relatórios anatomopatológicos em 22 casos (7,7%). Assim, dos 262 casos (92,3%) em que essa informação estava presente em ambos os relatórios houve uma alteração em 21 casos (8,0%) e a concordância interobservador foi considerada razoável ($k=0,389$; $p<0,001$).

18.11 Alterações no neurotropismo

Em relação ao neurotropismo, não existiu pelo menos um dado referente ao neurotropismo num dos relatórios anatomopatológicos em 78 casos (27,5%). Assim, dos 206 casos (72,5%) em que essa informação estava presente em ambos os relatórios houve uma alteração em 12 casos (5,8%) e a concordância interobservador foi razoável ($k=0,370$; $p<0,001$).

18.12 Alterações na regressão

Em relação à regressão, não existiu pelo menos um dado referente à regressão num dos relatórios anatomopatológicos em 92 casos (32,4%). Assim, dos 192 casos (67,6%) em que essa informação estava presente em ambos os relatórios houve uma alteração em 33 casos (17,2%) e a concordância interobservador foi moderada ($k=0,587$; $p<0,001$).

18.13 Alterações nos TIL

Em relação aos TIL, não existiu pelo menos um dado referente aos TIL num dos relatórios anatomopatológicos ou então foram usados termos que não respeitaram as recomendações da AJCC quanto ao seu registo em 176 casos (62,0%). Assim, dos 108

casos (38,0%) em que essa informação estava presente e devidamente reportada em ambos os relatórios houve uma alteração em 35 casos (32,4%) e a concordância interobservador foi moderada ($k=0,460$; $p<0,001$).

18.14 Alterações na microssateliteose

Em relação à microssateliteose, não existiu pelo menos um dado referente à microssateliteose num dos relatórios anatomopatológicos em 142 casos (50,0%). Assim, dos 142 casos (50,0%) em que essa informação estava presente em ambos os relatórios, houve uma alteração em 9 casos (6,3%) e a concordância interobservador foi moderada ($k=0,437$; $p<0,001$).

19 Discussão

Esta investigação clínica realça a existência de discordância entre os relatórios anatomopatológicos externos e internos ao IPOFG e as implicações que isso tem na abordagem dos doentes com melanoma. As informações recolhidas e obtidas apresentaram tanto semelhanças como discrepâncias com a literatura e com os estudos que foram abordados ao longo deste trabalho.

19.1 Idade

Em relação à idade, a média de idade de diagnóstico em ambos os sexos foi de 62,1 anos e o desvio padrão foi de 15,4 anos, sendo que no sexo feminino a média de idade foi de 62,0 anos e o desvio padrão de 15,7 anos e no sexo masculino a média de idade foi de 62,3 anos e o desvio padrão de 15,1 anos.

No estudo por Conforti *et al.* (28), a média de idade de diagnóstico de melanoma em ambos os sexos foi aos 57 anos, sendo que no sexo feminino a média foi aos 56 anos e no sexo masculino a média foi aos 61 anos. Estes valores são inferiores aos verificados no presente estudo.

19.2 Sexo

Em relação ao sexo, houve um ligeiro predomínio de indivíduos do sexo feminino (143 casos; 50,4%) em comparação com indivíduos do sexo masculino (141 casos; 49,6%), contrariamente àquilo que se verificou no GLOBOCAN de 2020, em que na Europa a maioria dos casos de melanoma cutâneo foram diagnosticados em indivíduos do sexo masculino (76.309 casos/50,7%), em comparação com o sexo feminino (74.318 casos/49,3%).

19.2.1 Sexo e localização do melanoma primário

Se para além do sexo tivermos em consideração a localização do melanoma primário, à semelhança do que ocorre na literatura, no sexo feminino a maioria dos melanomas se localizou nas extremidades (90 casos/62,9% em ambos os membros inferiores e superiores). Da mesma forma, no sexo masculino, à semelhança do que ocorre na literatura, a maioria dos melanomas se localizou no tronco (85 casos/60,3% na região dorsal superior, torácica, abdominal e dorsal inferior/lombar) (106).

É de salientar que o IPOFG tem o Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço onde são tratados os doentes com melanoma localizado na cabeça e pescoço. Assim, a proporção de casos relativos a estes melanomas encontra-se artificialmente diminuída.

19.3 Subtipo histológico

Assim como reporta a literatura, na qual cerca de 90,0% dos melanomas são do subtipo histológico de disseminação superficial e nodular (70,0% são melanomas de disseminação superficial e 20,0% são melanomas nodulares) (102), também no presente estudo o melanoma de disseminação superficial e o melanoma nodular foram os subtipos histológicos mais frequentes.

No entanto, nos relatórios anatomopatológicos externos ao IPOFG a proporção de casos referentes a estes 2 subtipos histológicos foi ligeiramente inferior (254 casos/89,4%) isto porque, comparando à literatura, a proporção de casos referente ao melanoma de disseminação superficial foi inferior (161 casos/56,7%) e a proporção de casos referente ao melanoma nodular foi superior (93 casos/32,7%).

Em relação aos relatórios anatomopatológicos internos ao IPOFG, a proporção de casos referentes a estes 2 subtipos histológicos foi quase sobreponível àquela verificado na literatura (256 casos/90,1%), apesar da proporção de casos de melanoma de disseminação superficial ter sido inferior (191 casos/67,3%) e da proporção de casos de melanoma nodular ter sido superior (65 casos; 22,9%).

No presente estudo, dos 284 casos iniciais, houve alterações do subtipo histológico em 64 casos (22,5%) e a concordância interobservador foi moderada ($k=0,583$; $p<0,001$). A maior parte das alterações deveu-se a mudanças entre o melanoma nodular e o melanoma de disseminação superficial (38 casos/59,4%), sendo que houve uma mudança do melanoma nodular para disseminação superficial em 32 casos (50,0%) e do melanoma de disseminação superficial para nodular em 6 casos (9,4%).

No estudo por Berger *et al.* (121), no qual analisaram retrospectivamente 296 casos de melanoma cutâneo primário da cabeça e pescoço (58,0% do sexo masculino; idade média de 63,0 anos; a maioria localizados na nuca (81 casos/27,4%)) referenciados ao respectivo centro, houve uma alteração do subtipo histológico em 74 casos (25,0%), um valor superior ao verificado no presente estudo (22,5%). Desses 74 casos, no relatório interno consideraram ser melanoma de disseminação superficial em 22 casos (29,7%), enquanto no relatório externo tinham considerado inicialmente melanoma *Not Otherwise Specified* (NOS) em 13 casos (59,1%), melanoma lentigo maligno em 5 casos (22,7%) e melanoma nodular em 4 casos (18,2%); no relatório interno consideraram ser

melanoma lentigo maligno em 21 casos (28,4%) enquanto no relatório externo tinham considerado inicialmente melanoma de disseminação superficial em 14 casos (66,7%), melanoma NOS em 4 casos (19,0%) e melanoma nodular em 3 casos (14,8%); no relatório interno consideraram ser um melanoma NOS em 14 casos (18,9%) enquanto no relatório externo tinham considerado inicialmente melanoma de disseminação superficial em 9 casos (64,3%), melanoma nodular em 4 casos (28,6%) e melanoma lentigo maligno em 1 caso (7,1%); no relatório interno consideraram ser um melanoma nodular em 10 casos (13,5%) enquanto no relatório externo tinham considerado inicialmente melanoma de disseminação superficial em 6 casos (60,0%), melanoma NOS em 3 casos (30,0%) e melanoma lentigo maligno em 1 caso (10,0%); no relatório interno consideraram ser melanoma desmoplásico em 3 casos (4,1%) enquanto no relatório externo tinham considerado inicialmente melanoma de disseminação superficial em 1 caso (33,3%), melanoma nodular em 1 caso (33,3%) e melanoma lentigo maligno em 1 caso (33,3%); no relatório interno consideraram ser um melanoma *in situ* em 3 casos (4,1%) enquanto no relatório externo tinham considerado inicialmente melanoma lentigo maligno nesses 3 casos (100,0%); e no relatório interno consideraram ser um *Superficial Atypical Melanocytic Proliferation Of Uncertain Significance* (SAMPUS) em 1 caso (0,7%) enquanto no relatório externo tinham considerado inicialmente melanoma de disseminação superficial (100,0%).

No estudo por Bhojrul *et al.* (122), do total de 341 casos elegíveis para a comparação, houve uma alteração no subtipo histológico em 26 casos (7,6%), um valor muito inferior ao verificado no presente estudo (22,5%), sendo que à semelhança do mesmo, a discordância mais comum foi entre os subtipos de melanoma de disseminação superficial e nodular (16 casos/61,5%). Ainda no estudo por Bhojrul *et al.* (122), a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,85$), enquanto no presente estudo a concordância interobservador foi moderada ($k=0,583$; $p<0,001$)

Por fim, no estudo por Niebling *et al.* (123), do total de 4.924 casos, em 3.381 casos (68,7%) foi possível comparar o subtipo histológico, sendo que a concordância interobservador foi substancial ($k=0,620$), enquanto no presente estudo a concordância interobservador foi ligeiramente inferior, tendo sido moderada ($K=0,583$; $p<0,001$).

19.4 Espessura do melanoma primário

Em relação à espessura do melanoma primário, dos 279 casos (98,2%) em que foi possível fazer a comparação, houve uma alteração da medição da mesma em 183 casos (65,6%), o que de facto é um valor impressionante. No entanto, ao avaliar a concordância interobservador, esta foi excelente (ICC=0,985; IC 95%: 0,981-0,988; $p<0,001$), o que nos indica que apesar de existir um grande número de casos em que houve uma alteração da espessura do melanoma primário, as diferenças entre as medições anatomopatológicas foram pequenas, em média 0,4mm, com um desvio padrão de 0,7mm, daí ser uma das variáveis mais reprodutíveis entre observadores (121). Por outro lado, é importante ter em consideração que em termos de abordagem do doente, somente alterações que levem a modificações da classificação T é que de facto irão ter impacto.

No estudo por Patrawala *et al.* (124), que teve como objetivo avaliar a discordância no diagnóstico histopatológico e dos parâmetros do microestadiamento do melanoma e o seu impacto na abordagem clínica em 588 casos de melanoma, houve uma alteração na medição da espessura do melanoma primário em 387 casos (65,8%), o que é uma percentagem quase sobreponível àquela verificada no presente trabalho (65,6%) e que reforça a alta variabilidade interobservador desta variável histopatológica.

Noutros estudos a comparação foi feita atendendo à divisão da espessura do tumor primário em 4 grupos, o que no fundo irá levar a uma menor discordância interobservador uma vez que um grande número de pequenas diferenças deixarão de ser contabilizadas.

Assim, no estudo por Berger *et al.* (121), no qual analisaram retrospectivamente 296 casos de melanoma cutâneo primário da cabeça e pescoço, não foi possível comparar a espessura do melanoma primário em 11 casos (3,7%). Assim, dos 285 casos (96,3%) em que foi possível fazer essa comparação, houve uma alteração da medição da espessura do melanoma primário em 41 casos (14,4%). Desses, em 14 casos (34,1%) a espessura do tumor primário foi considerada entre 1,01-2,0mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada igual ou inferior a 1,0mm em 6 casos (42,9%) e entre 2,01-4,0mm em 8 casos (57,1%); em 13 casos (31,7%) foi considerada entre 2,01-4,0mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 1,01-2,0mm em 10 casos (76,9%) e superior a 4,0mm em 3 casos (23,1%); em 10 casos (24,4%) foi

considerada igual ou inferior a 1,0 mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 1,01-2,0mm em 8 casos (80,0%) e entre 2,01-4,0mm em 2 casos (20,0%); em 4 casos (9,8%) foi considerada superior a 4,0mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 2,01-4,0mm nesses 4 casos (100,0%). De notar que neste estudo a espessura do melanoma primário foi determinada à luz da 7ª edição da AJCC, na qual a sua medição era feita até às centésimas.

No estudo por Ronen *et al.* (125) compararam a espessura do tumor primário estratificando-a em 4 grupos: igual ou inferior a 1,0mm; entre 1,01-2,0mm; entre 2,01-4,0mm; e superior a 4,0mm. Do total de 758 casos, o relatório externo não continha informação referente à espessura em 11 casos (1,5%). Assim, dos 747 casos (98,5%) em que foi possível comparar a espessura do melanoma primário, houve uma alteração em 63 casos (8,4%). Desses, em 3 casos (4,8%) a espessura do tumor primário foi considerada superior a 4,0mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 1,01-2,0mm em 2 casos (66,7%) e igual ou inferior a 1,0mm em 1 caso (33,3%); em 11 casos (17,5%) foi considerada entre 2,01-4,0mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 1,01-2,0mm nesses 11 casos (100,0%); em 20 casos (31,7%) foi considerada igual ou inferior a 1,0mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 1,01-2,0mm nesses 20 casos (100,0%); em 29 casos (46,0%) foi considerada entre 1,01-2,0mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 2,01-4,0mm em 16 casos (55,2%), igual ou inferior a 1,0mm em 12 casos (41,4%) e superior a 4,0mm em 1 caso (3,4%). Neste estudo as medições da espessura do tumor primário foram também registadas considerando 2 casas decimais.

No estudo por Ronchi *et al.* (126), de entre 121 casos, houve uma alteração na espessura do melanoma primário em 30 casos (24,8%), uma percentagem inferior àquela registada no presente trabalho (65,6%).

No estudo por Murali *et al.* (127), do total de 912 casos incluídos, houve uma alteração na medição da espessura do tumor primário em 71 casos (7,8%), sendo que em 23 casos (32,4%) a espessura do tumor primário foi considerada entre 0-1,00mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 1,01-2,00mm em 21 casos (91,3%), entre 2,01-4,00mm em 1 caso (4,3%) e superior a 4,00mm em 1 caso (4,3%); em 24 casos (33,8%) foi considerada entre 1,01-2,00mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 0-1,00mm em 11 casos (45,8%), entre 2,01-4,00 em 11

casos (45,8%) e superior a 4,00mm em 2 casos (8,3%); em 22 casos (31,0%) foi considerada entre 2,01-4,00 no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 1,01-2,00mm em 11 casos (50,0%) e superior a 4,00mm em 11 casos (50,0%); e em 2 casos (2,8%) foi considerada superior a 4,00mm no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada entre 2,01-4,00mm nesses 2 casos (100,0%). Neste estudo as medições da espessura do tumor primário também foram registadas considerando 2 casas decimais. A concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,883$; IC 95%: 0,841-0,925).

As razões que podem vir a explicar as alterações na medição da espessura do melanoma primário são várias, entre as quais motivos de índole técnica como por exemplo erros cometidos na calibração do micrómetro ocular com a magnificação do microscópio. Outro motivo para explicar estas alterações é o não cumprimento dos critérios para a medição desta variável, seja pela não medição desde o topo da camada granular da epiderme até à célula invasiva mais profunda. Nos casos em que existe ulceração, a medição desde a epiderme adjacente e não desde a base da úlcera conforme ditam as recomendações é responsável por diferenças na medição da espessura tumoral (22). Ainda, existem fatores que aumentam a dificuldade na interpretação de qual será a célula invasiva mais profunda como nos casos em que existem nevos dérmicos associados (128), em casos em que são incluídas metástases microssatélite (122) ou até mesmo nos casos em que existem focos de extensão perianexial que dificultam a identificação da célula invasiva mais profunda (125). Uma outra razão poderá também ser a não medição da célula invasiva mais profunda por não ter sido avaliada a porção mais espessa do tumor primário (125). Por fim, um outro aspeto é a logística envolvida na referenciação destes doentes, na qual poderão ter sido fornecidas lâminas diferentes daquelas que foram usadas para a medição da espessura do tumor primário no relatório externo.

19.5 Ulceração

Em relação à ulceração, dos 264 casos (93,0%) em que foi possível fazer esta comparação, houve uma alteração em apenas 16 casos (6,1%) e a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,869$; $p<0,001$). Esta observação reforça a alta reprodutibilidade descrita na literatura na avaliação da ulceração do melanoma primário (121,129).

No estudo por Patrawala *et al.* (124), de entre 588 casos houve uma alteração na determinação da ulceração em 30 casos (5,1%), um valor inferior àquele verificado no presente trabalho (6,1%).

No estudo por Berger *et al.* (121), no qual analisaram retrospectivamente 296 casos de melanoma cutâneo primário da cabeça e pescoço, dos 38 casos (12,8%) em que esta variável não tinha sido reportada, assumiram que nesses casos a ulceração estava ausente. Assim, do total de 296 casos, houve uma discordância no que respeita à presença ou ausência de ulceração em 23 casos (7,8%). Em 9 casos (39,1%) a ulceração foi considerada como presente no relatório interno tendo sido inicialmente considerada como ausente nesses 9 casos (100,0%); em 8 casos (34,8%) a ulceração foi considerada como ausente no relatório interno tendo sido inicialmente considerada presente em 6 desses casos (75,0%) e não avaliável em 2 desses casos (25,0%); em 3 casos (13,0%) foi considerada como não avaliável no relatório interno tendo sido inicialmente considerada como ausente em 2 desses casos (66,7%) e presente em 1 caso (33,3%); e em 3 casos (13,0%) foi considerada como não aplicável no relatório externo tendo sido inicialmente considerada como ausente em 3 desses casos (100,0%). Neste estudo, a concordância interobservador foi substancial ($k=0,802$) quando assumiram a ausência de ulceração nos casos em que não reportaram esta variável. Por outro lado, quando excluíram esses casos da análise, a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,843$), um valor quase sobreponível ao obtido no presente trabalho ($k=0,869$; $p<0,001$).

No estudo por Bhojrul *et al.* (122), de entre 341 casos referenciados a esta instituição, em 1,8% houve uma alteração a respeito da ulceração, um valor inferior ao alcançado no presente trabalho (6,1%). Por outro lado, a concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,95$), ou seja, superior à alcançada no presente trabalho ($k=0,869$; $p<0,001$).

No estudo por Ronen *et al.* (125), do total de 758 casos, em 170 casos (22,4%) o relatório externo não apresentou informação referente à ulceração. Assim, de entre 588 casos (77,6%) em que essa informação estava presente, em 51 casos (8,7%) houve uma alteração a respeito da ulceração, um valor superior ao a registado no presente trabalho (6,1%), sendo que essa alteração foi de presente para ausente em 32 casos (62,7%) e de ausente para presente em 19 casos (37,3%).

No estudo Ronchi *et al.* (126), de entre 121 casos, houve uma alteração na ulceração em 5 casos (4,1%), um valor inferior ao registado no presente trabalho (6,1%).

Finalmente, no estudo por Murali *et al.* (127), do total de 912 casos incluídos, 373 casos (40,9%) foram excluídos por não apresentarem informação referente à ulceração no relatório externo e/ou interno. Assim, de entre 539 casos (59,1%) em que foi possível fazer esta comparação, em 41 casos (7,6%) houve uma alteração na ulceração sendo que em 23 casos (56,1%) foi considerada como ausente no relatório interno tendo sido inicialmente considerada como presente não traumática em 20 casos (87,0%) e como presente traumática em 3 casos (13,0%); em 14 (34,1%) casos foi considerada como presente não traumática no relatório interno tendo sido inicialmente considerada como ausente nesses 14 casos (100,0%); e em 4 casos (9,8%) foi considerada como presente traumática no relatório interno, tendo sido inicialmente considerada como ausente em 1 caso (25,0%) e como presente não traumática em 3 casos (75,0%). A concordância interobservador foi quase perfeita ($k=0,832$; IC 95%: 0,748-0,917), um valor quase sobreponível ao obtido no presente estudo ($k=0,869$; $p<0,001$).

19.5.1 Razões para as alterações verificadas na ulceração

Estas alterações poderão ser explicadas por vários fatores que aumentam a dificuldade em avaliar esta variável, como sejam os casos em que há uma perda focal de epiderme devido a trauma local, devido à biópsia diagnóstica (biópsia incisional por punção, por exemplo) ou mesmo devido ao processamento das lâminas que poderão ter resultado num artefacto que evidencie uma perda focal de epiderme ao microscópio (121,122,127).

Existem ainda situações em que poderá haver uma perda de epiderme sem que haja invasão epidérmica pelo melanoma. Tal pode acontecer nos melanomas que devido ao seu crescimento vão distender a epiderme e à medida que aumentam de tamanho vão torná-la cada vez mais fina, o que eventualmente resultará na sua disrupção. Existem artigos que referem não se saber se esta causa de ulceração tem o mesmo significado prognóstico que a invasão tumoral epidérmica, apesar da invasão tumoral como causa de ulceração evidenciar a capacidade invasiva do tumor (130). Por outro lado, outros artigos referem que este tipo de ulceração não tem significado prognóstico e que estes casos devem ser interpretados como ausência de ulceração (122).

Possíveis formas de identificar uma perda focal de epiderme iatrogénica são, por exemplo, o recurso à história clínica que evidencie a realização prévia de uma biópsia àquela região ou então a presença de uma cicatriz dérmica (130). Ainda, existem pistas que podem auxiliar na decisão uma vez que não é de esperar uma reação do organismo como a presença de células como os neutrófilos, de fibrina e de tecido de granulação acima do melanoma primário, não sendo ainda de esperar alterações na epiderme envolvente nos casos em que há perda focal de epiderme de causa traumática ou iatrogénica.

19.6 Classificação T

No que se refere à classificação T, dos 263 casos (92,6%) em que foi possível fazer esta comparação, houve uma alteração em 60 casos (22,8%), sendo que esta alteração da classificação T se deveu a alterações somente na medição da espessura do melanoma primário em 46 casos (76,7%); a alterações somente na determinação da presença ou não de ulceração em 5 casos (8,3%), e a alterações tanto na medição da espessura como na determinação da ulceração em 9 casos (15,0%), e cujas múltiplas razões para as alterações dos parâmetros que influenciam a classificação T já foram explicadas anteriormente. Ainda, a concordância interobservador foi substancial ($k=0,730$; $p<0,001$).

Outros estudos fizeram esta comparação atendendo à 7ª edição da AJCC que, diferentemente do que ocorre na 8ª edição da AJCC, a subcategorização de T1 entre T1a e T1b está dependente da ausência de ulceração e do número de mitoses por mm^2 ser inferior a 1,0 no T1a ou da presença de ulceração ou do número de mitoses por mm^2 ser igual ou superior a 1,0 no T1b.

Assim, no estudo por Patrawala *et al.* (124), de entre 588 casos, em 108 casos (18,4%) houve uma alteração na classificação T, um valor inferior àquele calculado no presente estudo (22,8%), sendo que essa alteração foi para um valor inferior ao inicialmente reportado (*downstage*) em 45 casos (41,7%) e para um valor superior ao inicialmente reportado (*upstage*) em 63 casos (58,3%).

19.7 Dimensões recomendadas para a excisão alargada

No que diz respeito às dimensões recomendadas para a excisão alargada do melanoma primário, dos 279 casos em que foi possível fazer esta comparação, houve uma alteração em apenas 22 casos (7,9%). As múltiplas razões para as alterações dos

parâmetros que influenciam as dimensões recomendadas já foram explicadas anteriormente. Ainda, a concordância interobservador sido quase perfeita ($k=0,868$; $p<0,001$).

No estudo por Patrawala *et al.* (124), que teve como base a versão 3.2015 das *guidelines* da NCCN, de entre 588 casos, em 58 casos (9,9%) houve uma alteração das dimensões recomendadas para a excisão alargada, um valor superior ao verificado no presente estudo (7,9%), sendo que em 17 casos (29,3%) as dimensões recomendadas das margens foram de 2,0cm no relatório interno, tendo sido inicialmente consideradas entre 1,0-2,0cm nesses 17 casos (100,0%); em 19 casos (32,8%) as dimensões recomendadas das margens foram de 1,0cm no relatório interno, tendo sido inicialmente consideradas entre 1,0-2,0cm em 12 casos (63,2%), entre 0,5-1,0cm em 6 casos (31,6%) e 2,0cm em 1 caso (5,3%); e em 22 casos (37,9%) as dimensões recomendadas das margens foram entre 1,0-2,0cm no relatório interno, tendo sido inicialmente consideradas de 1,0cm em 13 casos (59,1%) e 2,0cm em 9 casos (40,9%).

Por sua vez, no estudo por Berger *et al.* (121), no qual analisaram retrospectivamente 296 casos de melanoma cutâneo primário da cabeça e pescoço, em 6 casos (2,0%) não foi possível comparar dado não haver informação essencial para definir as recomendações das margens cirúrgicas. Assim, dos 290 casos (98,0%), houve uma alteração das recomendações em 23 casos (7,9%), um valor sobreponível ao verificado no presente estudo (7,9%), sendo que em 10 casos (43,5%) as dimensões recomendadas das margens foram de 2,0cm no relatório interno, tendo sido inicialmente consideradas de 1,0cm nesses 10 casos (100,0%); em 10 casos (43,5%) as dimensões recomendadas das margens foram de 1,0cm no relatório interno, tendo sido inicialmente consideradas de 2,0cm nesses 10 casos (100,0%); e em 3 casos (13,0%) as dimensões recomendadas das margens foram de 0,5cm no relatório interno, tendo sido inicialmente consideradas de 1,0cm nesses 3 casos.

19.8 Biópsia do gânglio sentinela

Em relação à biópsia do gânglio sentinela, dos 277 casos (97,5%) em que foi possível fazer esta comparação, houve uma alteração em apenas 18 casos (6,5%). As múltiplas razões para as alterações dos parâmetros que influenciam a decisão para a biópsia do gânglio sentinela já foram explicadas anteriormente. A concordância interobservador foi substancial ($k=0,642$; $p<0,001$).

No estudo por Patrawala *et al.* (124), de entre 588 casos houve uma alteração referente às recomendações para biópsia do gânglio sentinela em 45 casos (7,7%), um valor superior ao verificado no presente estudo (6,5%). Segundo o artigo, e baseado nas guidelines da NCCN (versão 3.2015), não havia consenso em relação à biópsia do gânglio sentinela nos casos em que o melanoma primário tinha uma espessura entre 0,76-1,0mm sem ulceração ou baixo índice mitótico. Dito isto, em 12 casos (26,7%) não houve consenso no relatório interno, tendo sido inicialmente recomendado fazer biópsia em 9 casos (75,0%) e não fazer biópsia em 3 casos (25,0%); em 24 casos (53,3%) foi recomendado fazer biópsia no relatório interno, não tendo sido inicialmente recomendado fazer biópsia em 15 casos (62,5%) e não havia consenso em 9 (37,5%); em 9 casos (20,0%) não foi recomendado fazer biópsia no relatório interno, tendo sido inicialmente recomendado fazer biópsia em 7 casos (77,8%) e não havia consenso em 2 casos (22,2%).

No estudo por Berger *et al.* (121), no qual analisaram retrospectivamente 296 casos de melanoma cutâneo primário da cabeça e pescoço, em 8 casos (2,7%) não foi possível comparar dado não existir a informação necessária para tal. Assim, dos 288 casos (97,3%) em que foi possível fazer esta comparação, houve uma alteração na indicação para a biópsia do gânglio sentinela em 6 casos (2,1%), um valor inferior ao verificado no presente estudo (6,5), sendo que em 4 casos (66,7%) não foi recomendado fazer biópsia no relatório interno.

19.9 Alterações da abordagem terapêutica

Em relação à abordagem terapêutica, dos 277 casos em que foi possível averiguar alterações da abordagem terapêutica, houve uma alteração na abordagem terapêutica em 34 casos (12,3%) e a concordância interobservador foi substancial ($k=0,799$; $p<0,001$). As múltiplas razões para as alterações dos parâmetros que influenciam a abordagem terapêutica já foram explicadas anteriormente.

19.10 Número de mitoses por mm²

Em relação ao número de mitoses por mm², dos 188 casos (66,2% do total de casos) em que foi possível fazer esta comparação houve uma alteração em 104 casos (55,3%) e a concordância interobservador foi boa a excelente ($ICC=0,897$; $IC\ 95\%: 0,863-0,923$; $p<0,001$).

No estudo por Patrawala *et al.* (124), do total de 514 casos, houve uma alteração no número de mitoses por mm² em 329 casos (64,0%) o que, apesar de ser superior ao registado no presente trabalho (55,3%), acaba por ser um valor elevado e que denota uma grande variabilidade interobservador na determinação desta variável histopatológica.

19.11 Angioinvasão

Em relação à angioinvasão, dos 262 casos (92,3% do total de casos) em que foi possível fazer esta comparação houve uma alteração em 22 casos (8,0%) e a concordância interobservador foi considerada razoável ($k=0,389$; $p<0,001$).

No estudo por Patrawala *et al.* (124), do total de 514 casos houve uma alteração na angioinvasão em 17 casos (3,3%), um valor inferior ao verificado no presente estudo (8,0%).

Uma das razões que poderá explicar a alteração é a dificuldade em identificar células tumorais intravasculares ou intralinfática, identificação essa que poderia ter sido complementada com recurso a imunohistoquímica (22).

19.12 Neurotropismo

No que respeita o neurotropismo, dos 206 casos (72,5% do total de casos) em que foi possível fazer esta comparação houve uma alteração em 12 casos (5,8%) e a concordância interobservador foi razoável ($k=0,370$; $p<0,001$). O neurotropismo foi a variável histopatológica que registou menor discordância absoluta entre os relatórios externos e internos.

No estudo por Patrawala *et al.* (124), do total de 514 casos houve uma alteração no neurotropismo em 4 casos (0,8%), um valor muito inferior ao registado no presente estudo (5,8%). Contrariamente à angioinvasão, no neurotropismo é considerada tanto a existência de células tumorais intraneurais, como também adjacentes às bainhas nervosas (perineurais).

Uma das razões que poderá ter levado às alterações neste parâmetro é a identificação errónea de neurotropismo em casos da presença de células de melanoma à volta de nervos aprisionados pelo tumor primário em crescimento, daí que o neurotropismo é mais bem identificado à periferia do tumor (22).

19.13 Regressão

Em relação à regressão, dos 192 casos (67,6% do total de casos) em que foi possível fazer esta comparação houve uma alteração em 33 casos (17,2%) e a concordância interobservador foi moderada ($k=0,587$; $p<0,001$).

No estudo por Patrawala *et al.* (124), do total de 514 casos houve uma alteração na regressão em 151 casos (29,4%), um valor muito superior ao verificado no presente estudo (17,2%).

19.14 TIL

No que se refere aos TIL, dos 108 casos (38,0% do total de casos) em que foi possível fazer esta comparação houve uma alteração em 35 casos (32,4%) e a concordância interobservador foi moderada ($k=0,460$; $p<0,001$).

A razão pela qual existiu um grande número de casos em que não foi possível comparar este parâmetro foi porque em 177 casos (62,3%) não foram utilizados os termos recomendados pela 8ª edição da AJCC para o registo desta variável prognóstica.

Segundo referido aquando da descrição do diagnóstico do melanoma cutâneo, nomeadamente na descrição das variáveis prognósticas, os TIL devem ser descritos como ausentes ou presentes, sendo que se presentes devem ser ainda distinguidos segundo o seu padrão de distribuição na fase de crescimento vertical do melanoma entre *non-brisk* e *brisk* (100). Dentro destes 177 casos (62,3%), a maioria dos termos utilizados impossibilitava a compressão da localização dos TIL no componente invasivo ou então foram utilizados termos que não permitiam a distinção entre um infiltrado isolado, multifocal ou segmentar (*non-brisk*) de um infiltrado difusa em todo o componente invasivo ou um infiltrado em toda a base do melanoma (*brisk*).

19.15 Microssateliteose

Finalmente, em relação à microssateliteose, dos 142 casos (50,0% do total de casos) em que foi possível fazer esta comparação, houve uma alteração em 9 casos (6,3%) e a concordância interobservador foi moderada ($k=0,437$; $p<0,001$).

No estudo por Patrawala *et al.* (124), do total de 514 casos houve uma alteração em 7 casos (1,4%), um valor inferior ao verificado no presente estudo (6,3%).

Algumas das razões que poderão estar na génese destas alterações são, por exemplo, a identificação errónea de uma metástase microssatélite pela existência de tecido fibroso e/ou inflamatório que a separa do tumor primário o que, segundo a 8ª

edição da AJCC, não é indicativo de uma metástase microssatélite dado que tais alterações poderão representar a existência de regressão nessa mesma área. Ainda segundo a 8ª edição da AJCC, uma outra razão que poderá levar à identificação errónea de microssatelitose é, por exemplo, a identificação de uma suposta metástase microssatélite numa única secção sendo que se fossem feitas múltiplas secções vir-se-ia a descobrir que de facto não existia descontinuidade entre a mesma e o melanoma primário, o que ocorre por exemplo em melanomas com extensão perianexial.

19.16 Limitações

Contudo, é importante reconhecer as limitações do estudo. O IPOFG é um centro de referência onde se concentram também casos mais complicados de melanoma pelo que poderão não ser representativos do universo dos doentes com melanoma, uma vez que nestes doentes existe uma maior dificuldade na análise histopatológica e consequentemente maior frequência de discordância interobservador. De qualquer das formas, qualquer caso de melanoma pode ser referenciado ao IPOFG.

Ainda, a avaliação dos parâmetros histopatológicos foi feita por diferentes anatomopatologistas e o uso de diferentes procedimentos e equipamentos resulta, teoricamente, em inconsistências. No entanto, foi identificado o uso de métodos não recomendados para a aferição de alguns parâmetros histopatológicos nos relatórios externos, enquanto nos relatórios internos os mesmos eram respeitados.

Os anatomopatologistas do IPOFG tiveram acesso ao relatório externo podendo a sua opinião ter sido enviesada pelos mesmos, apesar disso foram usadas as mesmas lâminas para a revisão, contudo o envio da totalidade das lâminas foi algo que não foi confirmado.

Por fim, assumimos que os dados histopatológicos dos anatomopatologistas do IPOFG é que estavam corretos. Apesar disso, dada a maior experiência e maior contacto com lesões melanocíticas num centro de referência é de esperar que os mesmos errem menos vezes em comparação com anatomopatologistas mais generalistas.

20 Conclusão

Atendendo aos achados deste estudo, existe variabilidade interobservador na análise histopatológica do melanoma. Dos 277 casos de melanoma (97,5% do total) em que foi possível determinar a abordagem terapêutica, essa variabilidade interobservador repercutiu-se em 34 casos (12,3%), dos quais em 16 casos (5,8%; 7 *downgrade* e 9 *upgrade*) houve somente uma alteração das dimensões recomendadas para excisão alargada do melanoma primário; em 12 casos (4,3%; 6 *downgrade* e 6 *upgrade*) houve somente uma alteração em relação à indicação para biópsia do gânglio sentinela; e em 6 casos (2,2%; 3 *downgrade* em ambos e 3 *upgrade* em ambos) houve alterações tanto nas dimensões recomendadas como na indicação para biópsia do gânglio sentinela. A concordância interobservador foi substancial ($k=0,799$; $p<0,001$).

Assim, a revisão de lâminas efetuada pelo IPOFG tem impacto no estadiamento com consequentes alterações na abordagem terapêutica e no prognóstico destes doentes, sobretudo em melanomas do subtipo de disseminação superficial.

No futuro, estudos estatisticamente mais robustos e com *follow-up* a longo prazo seriam necessários para avaliar se de facto a revisão de lâminas altera a morbimortalidade destes doentes. Ainda, numa avaliação posterior poderiam ser avaliados os custos para o Sistema Nacional de Saúde (SNS) da revisão de lâminas como contrapartida dos custos do balanço entre o sobretratamento e o subtratamento destes doentes, sobretudo pelo facto das indicações para as novas terapêuticas serem cada vez maiores como também o seu custo, assim como do acompanhamento mais exaustivo dos doentes em consulta com repercussão na sua vida familiar e profissional.

21 Referências bibliográficas

1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. Cham: Springer International Publishing; 2017.
2. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours. International Agency for Research on Cancer; 2018.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients[®] available at www.nccn.org/patients [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 2]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
4. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition. Cham: Springer International Publishing; 2017. 584–584 p.
5. Tenny S, Hoffman MR. Relative Risk. StatPearls [Internet]. 2022 Mar 26 [cited 2023 Apr 23]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430824/>
6. Szumilas M. Explaining Odds Ratios. Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Mar 5];19(3):227. Available from: [/pmc/articles/PMC2938757/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938757/)
7. Atsdr. Standardized Incidence Ratio (SIR). [cited 2023 Apr 23]; Available from: <https://www.cdc.gov/nceh/cancer-environment/index.html>
8. Excess absolute risk (EAR) – Radiation Effects Research Foundation (RERF) [Internet]. [cited 2023 Apr 23]. Available from: <https://www.rerf.or.jp/en/glossary/eabsorisk-en/>
9. Suchmacher M, Geller M. Disease frequency measures. Practical Biostatistics. 2021 Jan 1;9–15.
10. Incidence Rate Ratios and Incidence Rate Differences [Internet]. [cited 2023 Apr 23]. Available from: <https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH717-QuantCore/PH717-Module3-Frequency-Association/PH717-Module3-Frequency-Association11.html>

11. Tutorial about Hazard Ratios - Students 4 Best Evidence [Internet]. [cited 2023 Apr 23]. Available from: <https://s4be.cochrane.org/blog/2016/04/05/tutorial-hazard-ratios/>
12. Relative Survival [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: https://seer.cancer.gov/seerstat/WebHelp/Relative_Survival.htm
13. 5 Background for Epidemiologic Methods | Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2 |The National Academies Press [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://nap.nationalacademies.org/read/11340/chapter/7>
14. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Nov 13];15(2):155. Available from: </pmc/articles/PMC4913118/>
15. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 13];22(3):276. Available from: </pmc/articles/PMC3900052/>
16. Liu V, Armstrong AW. Pathologic characteristics of melanoma - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathologic-characteristics-of-melanoma>
17. Dinulos J. *Clinical Dermatology by Habif 7th Ed. Vol. 1, Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021. 0–1051 p.
18. Applebaum SA, Weissman JP, Chwa ES, Garg SP, Gosain AK. Giant Congenital Melanocytic Nevi of the Head and Neck: Clinical Update and Advances in Treatment: <https://doi.org/10.1177/27325016221077600> [Internet]. 2022 Feb 18 [cited 2022 Aug 8];3(1):107–15. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/27325016221077600>
19. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on Cutaneous and Noncutaneous Melanoma A Summary of 84,836 Cases from the Past Decade. 1998;
20. Tang K, Kong X, Mao G, Qiu M, Zhu H, Zhou L, et al. Primary cerebral malignant melanoma: A case report with literature review. *Medicine* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 24];96(4). Available from: </pmc/articles/PMC5287951/>

21. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Epidemiologic Support for Melanoma Heterogeneity Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008 Jan;128(1):243–5.
22. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Brookland RK, Washington MK, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th Edition. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017 [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://mapbooks.pt/ajcc-cancer-staging-manual.html>
23. Santillan AA, Messina JL, Marzban SS, Crespo G, Sondak VK, Zager JS. Pathology review of thin melanoma and melanoma in situ in a multidisciplinary melanoma clinic: impact on treatment decisions. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jan 20 [cited 2022 Aug 17];28(3):481–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008627/>
24. Melanoma of skin Source: Globocan 2020. 2020 [cited 2022 Jul 28]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
25. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jul 28];72(1):7–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21708>
26. Melanoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version - NCI [Internet]. 2023 [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq>
27. Stanton WR, Janda M, Baade PD, Anderson P. Primary prevention of skin cancer: a review of sun protection in Australia and internationally. *Health Promot Int* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2022 Jul 29];19(3):369–78. Available from: <https://academic.oup.com/heapro/article/19/3/369/662431>
28. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2021 Jul 28 [cited 2022 Aug 18];11(Suppl 1):2021161S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411615/>
29. Melanoma Skin Cancer Risk Factors | Melanoma Risk Factors [Internet]. American Cancer Society. 2019 [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html#references>

30. Schwartz MR, Luo L, Berwick M. Sex Differences in Melanoma. *Curr Epidemiol Rep* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Aug 18];6(2):112. Available from: [/pmc/articles/PMC7449145/](#)
31. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Aug 8];72(1):7–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21708>
32. Melanoma Incidence and Mortality, United States–2012–2016 | CDC [Internet]. U.S. Cancer Statistics Data Briefs. 2019 [cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no9-melanoma-incidence-mortality-UnitedStates-2012-2016.htm>
33. Ward-Peterson M, Acuña JM, Alkhalifah MK, Nasiri AM, Al-Akeel ES, Alkhalidi TM, et al. Association Between Race/Ethnicity and Survival of Melanoma Patients in the United States Over 3 Decades: A Secondary Analysis of SEER Data. *Medicine* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Aug 18];95(17). Available from: [/pmc/articles/PMC4998683/](#)
34. Fitzpatrick skin phototype Genetic (physical traits). Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency.
35. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2021 Jul 28 [cited 2022 Jul 28];11(Suppl 1):2021161S. Available from: [/pmc/articles/PMC8366310/](#)
36. Praetorius C, Sturm RA, Steingrimsson E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2022 Aug 20];27(3):339–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcmr.12232>
37. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Cristofolini M, Elwood JM, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* [Internet]. 1995 [cited 2022 Aug 20];62(4):367–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7635560/>
38. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J*

- Cancer [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 8];41(1):28–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617989/>
39. Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Aug 8];23(3):383–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19464592/>
 40. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone SS, Cusano F, Naldi L. Congenital Melanocytic Nevus: An Epidemiologic Study in Italy. *Dermatology* [Internet]. 2007 Mar [cited 2023 Apr 24];214(3):227–30. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/99587>
 41. Arneja JS, Gosain AK. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Aug 20];124(1 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19568135/>
 42. Navarro-Fernandez IN, Mahabal GD. Congenital Nevus. *StatPearls* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Aug 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559270/>
 43. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2022 Aug 8];155(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16792745/>
 44. Belysheva TS, Vishnevskaya Y v., Nasedkina T v., Emelyanova MA, Abramov IS, Orlova K v., et al. Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: Two case reports. *Diagn Pathol* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2022 Aug 18];14(1):1–9. Available from: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-019-0797-1>
 45. Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 9];23(6):1080. Available from: </pmc/articles/PMC4151553/>
 46. Pfahlberg A, Kölmel KF, Gefeller O. Timing of excessive ultraviolet radiation and melanoma: epidemiology does not support the existence of a critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation-induced melanoma. *Br J Dermatol*

- [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 22];144(3):471–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11260001/>
47. Dennis LK, VanBeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson D v, Coughlin JA, et al. Sunburns and risk of cutaneous melanoma, does age matter: a comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2008;18(8):614–27.
 48. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, Falk M. Actinic keratosis diagnosis and increased risk of developing skin cancer: A 10-year cohort study of 17,651 patients in sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020 Apr 1;100(8):1–6.
 49. Wheless L, Black J, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2022 Aug 9];19(7):1686–95. Available from: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/19/7/1686/68457/Nonmelanoma-Skin-Cancer-and-the-Risk-of-Second>
 50. Pappo AS, Armstrong GT, Liu W, Srivastava DK, McDonald A, Leisenring WM, et al. Melanoma as a subsequent neoplasm in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Aug 10];60(3):461–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22887858/>
 51. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin*. 2019 Jan 1;37(1):83–94.
 52. Rollan MP, Cabrera R, Schwartz RA. Current knowledge of immunosuppression as a risk factor for skin cancer development. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2022 Aug 20];177:103754. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842822001780>
 53. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of Cancer Risk among U.S. Solid Organ Transplant Recipients: The Transplant Cancer Match Study. *JAMA* [Internet]. 2011 Nov 11 [cited 2022 Aug 10];306(17):1891. Available from: [/pmc/articles/PMC3310893/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21811111/)
 54. Sargen MR, Cahoon EK, Yu KJ, Madeleine MM, Zeng Y, Rees JR, et al. Spectrum of Nonkeratinocyte Skin Cancer Risk Among Solid Organ Transplant Recipients in the US. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Aug 20];158(4):414–25.

- Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2789437>
55. Omland SH, Gniadecki R, Hædersdal M, Helweg-Larsen J, Omland LH. Skin Cancer Risk in Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients Compared With Background Population and Renal Transplant Recipients: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Aug 10];152(2):177–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454261/>
 56. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2007 Jul 7 [cited 2022 Aug 10];370(9581):59–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617273/>
 57. Olsen CM, Knight LL, Le A, Green C. Risk of Melanoma in People with HIV/AIDS in the Pre-and Post-HAART Eras: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 20]; Available from: www.plosone.org
 58. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Aug 9];36(1):77–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283772/>
 59. Mize DE, Bishop M, Resse E, Sluzevich J. Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome. Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, Roberts M editors., editor. *Cancer Syndromes* [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7030/>
 60. Raj RCG, Patil R. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome in an adult Indian male-case report and literature review. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Aug 21];60(2):217–217. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC4372964>
 61. Lucero R, Horowitz D. Xeroderma Pigmentosum. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jul 11 [cited 2022 Aug 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551563/>

62. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2022 Aug 22];2(1):24–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580930/>
63. Molho-Pessach V, Lotem M. Ultraviolet radiation and cutaneous carcinogenesis. *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 2007 Jul 23 [cited 2022 Aug 21];35:14–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17641487/>
64. SOLAR AND ULTRAVIOLET RADIATION - Radiation - NCBI Bookshelf [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2012 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304366/?report=classic>
65. Cancers Attributable to UV Radiation [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 2022 Aug 21]. Available from: <https://gco.iarc.fr/causes/uv/tools-map>
66. Maddodi N, Jayanthi A, Setaluri V. Shining Light on Skin Pigmentation: The Darker and the Brighter Side of Effects of UV Radiation. *Photochem Photobiol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Aug 22];88(5):1075. Available from: </pmc/articles/PMC3400707/>
67. Salminen A, Kaarniranta · Kai, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. *Inflammation Research* 2022 71:7 [Internet]. 2022 Jun 24 [cited 2022 Aug 22];71(7):817–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00011-022-01598-8>
68. Jansen R, Wang SQ, Burnett M, Osterwalder U, Lim HW. Photoprotection: Part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):853.e1-853.e12.
69. Mancebo SE, Wang SQ. Skin cancer: Role of ultraviolet radiation in carcinogenesis. *Rev Environ Health*. 2014 Aug 1;29(3):265–73.
70. Jansen R, Wang SQ, Burnett M, Osterwalder U, Lim HW. Photoprotection: part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 22];69(6):853.e1-853.e12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238179/>
71. Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Aug 22];40(1):114–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9922027/>

72. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan 1;41(1):45–60.
73. Radiation: The ultraviolet (UV) index [Internet]. World Health Organization. 2022 [cited 2022 Aug 1]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-\(uv\)-index](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-(uv)-index)
74. Who. Global Solar UV Index A Practical Guide. World Health. 2002;18.
75. IPMA - Índice [Internet]. Instituto Português do Mar e da Atmosfera. [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.ipma.pt/pt/enciclopedia/amb.atmosfera/uv/index.html>
76. Green A, Autier P, Boniol M, Boyle P, Doré JF, Gandini S, et al. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2022 Aug 21];120(5):1116–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.22453>
77. Decreto-Lei n.º 10/2015, de 16 de janeiro | DRE [Internet]. [cited 2023 Mar 6]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/10-2015-66229856>
78. Mulcahy N. Australia Bans Tanning Salons [Internet]. Medscape. 2015 [cited 2022 Jul 30]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/838407>
79. Media Centre – IARC News – IARC [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2009 [cited 2022 Jul 30]. Available from: <https://www.iarc.who.int/media-centre-iarc-news-32/>
80. Green A, Autier P, Boniol M, Boyle P, Doré JF, Gandini S, et al. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2022 Jul 30];120(5):1116–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.22453>
81. Ibbotson SH. A Perspective on the Use of NB-UVB Phototherapy vs. PUVA Photochemotherapy. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 1];5(JUL):184. Available from: </pmc/articles/PMC6036147/>
82. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *The*

- PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Apr 10 [cited 2022 Aug 1];336(15):1041–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9091799/>
83. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Aug 21];141(1):108–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10417523/>
84. Bhutani T, Liao W. A Practical Approach to Home UVB Phototherapy for the Treatment of Generalized Psoriasis. *Pract Dermatol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Aug 23];7(2):31. Available from: </pmc/articles/PMC4151182/>
85. Richard EG. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) photochemotherapy - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/psoralen-plus-ultraviolet-a-puva-photochemotherapy>
86. Madigan LM, Lim HW. Psoralen-Ultraviolet Light A Therapy. *Therapy for Severe Psoriasis*. 2016 Nov 30;27–35.
87. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Aug 23];62(1):114–35. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962209010585/fulltext>
88. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau P, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B Produces Superior Clinical and Histopathological Resolution of Moderate-to-Severe Psoriasis in Patients Compared With Broadband UV-B2. *Arch Dermatol* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2022 Aug 23];133(12):1514–22. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/559537>
89. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Wu JJ. Risk of Skin Cancer with Phototherapy in Moderate-to-Severe Psoriasis: An Updated Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Aug 23];15(6):68. Available from: </pmc/articles/PMC9239121/>
90. Bae JM, Ju HJ, Lee RW, Oh SH, Shin JH, Kang HY, et al. Evaluation for Skin Cancer and Precancer in Patients With Vitiligo Treated With Long-term Narrowband UV-

- B Phototherapy. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Aug 22];156(5):529–37. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2762712>
91. Tests For Melanoma Skin Cancer | Melanoma Diagnosis [Internet]. The American Cancer Society. 2019 [cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
 92. Spotting a Melanoma Early... - Hoppers Lane GP [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://hopperslanegp.com.au/spotting-a-melanoma-early/>
 93. What to look for: ABCDEs of melanoma [Internet]. American Academy of Dermatology. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.aad.org/public/diseases/skin-cancer/find/at-risk/abcde>
 94. Bothra A, Das S, Maheswari A, Singh M, Bhargava S. Evolving eponymous signs in diagnostic dermoscopy. *IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology* [Internet]. 2021 May 15 [cited 2022 Nov 8];7(2):98–106. Available from: <https://www.ijced.org/html-article/13883>
 95. Ring C, Cox N, Lee JB. Dermatoscopy. *Clin Dermatol*. 2021 Jul 1;39(4):635–42.
 96. Vano-Galvan S, de las Heras E, Aguayo-Leyva I, Jaén P. Dermatoscopy for in vivo diagnosis of malignant melanoma. *Aust J Gen Pract*. 2009;
 97. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology*. 2008 Sep;159(3):669–76.
 98. Waddell A, Star P, Guitera P. Advances in the use of reflectance confocal microscopy in melanoma. *Melanoma Manag* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Aug 23];5(1):MMT04. Available from: [/pmc/articles/PMC6122529/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
 99. Xiong YQ, Ma SJ, Mo Y, Huo ST, Wen YQ, Chen Q. Comparison of dermoscopy and reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Aug 23];143(9):1627–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-017-2391-9>

100. Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology*. 2016 Feb 1;48(2):177–87.
101. Massi D, Cree I, Elder DE, Kazakov D, Scolyer RA. WHO Classification of Skin Tumours. WHO classification of skin tumours. International Agency for Research on Cancer(IARC); 2018. 201–202 p.
102. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Jul 29];111(2):180. Available from: </pmc/articles/PMC7962783/>
103. Types of Melanoma | SEER Training [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/intro/types.html>
104. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G v., Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Sep 7];67(6):472–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21409>
105. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Aug 12];20(12):3961–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23838920/>
106. de Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10 538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Annals of Oncology* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2022 Aug 12];19(3):583–9. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419411745/fulltext>
107. Morgese F, Sampaolesi C, Torniai M, Conti A, Ranallo N, Giacchetti A, et al. Gender Differences and Outcomes in Melanoma Patients. *Oncology and Therapy* 2020 8:1 [Internet]. 2020 Feb 4 [cited 2022 Aug 12];8(1):103–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40487-020-00109-1>

108. Howard MD, Wee E, Wolfe R, McLean CA, Kelly JW, Pan Y. Anatomic location of primary melanoma: Survival differences and sun exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug 1;81(2):500–9.
109. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Aug 13];144(4):515–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18427046/>
110. White RR, Stanley WE, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Long-Term Survival in 2,505 Patients With Melanoma With Regional Lymph Node Metastasis. *Ann Surg* [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 13];235(6):879. Available from: </pmc/articles/PMC1422519/>
111. Gajdos C, McCarter MD. Debulking surgery in advanced melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 15];11(11):1703–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050019/>
112. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S jaw, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 15];27:6199–206. Available from: www.jco.org.
113. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Aug 15;19(16):3622–34.
114. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2022 Aug 15];29(16):2199–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21519009/>
115. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CMM, Nosrati M, Miller JR. Vascular Involvement in the Prognosis of Primary Cutaneous Melanoma. *Arch Dermatol* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2022 Aug 15];137(9):1169–73. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/478501>

116. Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Laboratory Investigation* 2017 97:6 [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2022 Aug 15];97(6):657–68. Available from: <https://www.nature.com/articles/labinvest20178>
117. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Taylor and Francis Online homepage. 2018;
118. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Dec 12 [cited 2022 Sep 8];27(36):6199. Available from: </pmc/articles/PMC2793035/>
119. Franken MG, Leeneman B, Aarts MJB, van Akkooi ACJ, van den Bergmortel FWPJ, Boers-Sonderen MJ, et al. Trends in survival and costs in metastatic melanoma in the era of novel targeted and immunotherapeutic drugs. *ESMO Open*. 2021 Dec 1;6(6):100320.
120. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2023 Feb 6];376(23):2211–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1613210>
121. Berger DMS, Wassenberg RM, Jóźwiak K, van de Wiel BA, Balm AJM, van den Berg JG, et al. Inter-observer variation in the histopathology reports of head and neck melanoma; a comparison between the seventh and eighth edition of the AJCC staging system. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Nov 9];45(2):235–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385156/>
122. Bhojrul B, Brent G, Elliott F, McLorinan J, Wilson A, Peach H, et al. Pathological review of primary cutaneous malignant melanoma by a specialist skin cancer multidisciplinary team improves patient care in the UK. *J Clin Pathol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Nov 14];72(7):482–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088937/>
123. Niebling MG, Haydu LE, Karim RZ, Thompson JF, Scolyer RA. Reproducibility of AJCC staging parameters in primary cutaneous melanoma: an analysis of 4,924

- cases. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Nov 14];20(12):3969–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851608/>
124. Patrawala S, Maley A, Greskovich C, Stuart L, Parker D, Swerlick R, et al. Discordance of histopathologic parameters in cutaneous melanoma: Clinical implications. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Sep 16];74(1):75–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514601/>
125. Ronen S, Al-Rohil RN, Keiser E, Jour G, Nagarajan P, Tetzlaff MT, et al. Discordance in Diagnosis of Melanocytic Lesions and Its Impact on Clinical Management: A Melanoma Referral Center Experience With 1521 Cases. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 14];145(12):1505–15. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/145/12/1505/461379/Discordance-in-Diagnosis-of-Melanocytic-Lesions>
126. Ronchi A, Pagliuca F, Zito Marino F, Argenziano G, Brancaccio G, Alfano R, et al. Second Diagnostic Opinion by Experienced Dermatopathologists in the Setting of a Referral Regional Melanoma Unit Significantly Improves the Clinical Management of Patients With Cutaneous Melanoma. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 4;7:1119.
127. Murali R, Hughes MT, Fitzgerald P, Thompson JF, Scolyer RA. Interobserver variation in the histopathologic reporting of key prognostic parameters, particularly clark level, affects pathologic staging of primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Nov 14];249(4):641–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300224/>
128. Ge L, Vilain RE, Lo S, Aivazian K, Scolyer RA, Thompson JF. Breslow Thickness Measurements of Melanomas Around American Joint Committee on Cancer Staging Cut-Off Points: Imprecision and Terminal Digit Bias Have Important Implications for Staging and Patient Management. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Nov 14];23(8):2658–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27075324/>
129. Corona R, Mele A, Amini M, de Rosa G, Coppola G, Piccardi P, et al. Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. *J Clin Oncol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Nov 14];14(4):1218–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648377/>

130. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LXL, Colman MH, Lo SK, et al. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2022 Nov 14];27(12):1571–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657718/>