

**VALOR PREDITIVO DE CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DO MELANOMA
CUTÂNEO PRIMÁRIO SOBRE A POSITIVIDADE DO
LINFONODO SENTINELA PARA MICROMETÁSTASE
DE MELANOMA**

EDUARD RENÉ BRECHTBÜHL

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rogerio Izar Neves

São Paulo

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo**

Brechtbühl, Eduard René

Valor preditivo de características clínicas e histopatológicas do melanoma cutâneo primário sobre a positividade do linfonodo sentinela para micrometástase de melanoma / Eduard René Brechtbühl -- São Paulo, 2006.

74p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rogerio Izar Neves

Descritores: 1. MELANOMA. 2. BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA. 3. METÁSTASE LINFÁTICA. 4. NEOPLASIAS CUTÂNEAS. 5. FATORES DE RISCO.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Liliane e René, incansáveis como pais e amigos, meus maiores incentivadores.

Ao meu irmão Marcel, meu eterno amigo.

À minha filha Isabella, que quando aprender a ler compreenderá o motivo das muitas noites que o papai não pôde brincar com ela.

À minha amada esposa Eliane, minha eterna namorada, pelas inúmeras noites solitárias, meu amor e minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Rogério Izar Neves, meu orientador e, principalmente, meu melhor amigo, em quem sempre procurei me espelhar, pelo seu entusiasmo, arrojo e espírito inovador, que seja muito feliz na sua mais nova jornada.

Ao Prof. Dr. Rolf Gemperli, Professor Associado da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos seus ensinamentos, amizade e compreensão.

Aos Colegas do Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital do Câncer, pelo estímulo e amizade.

Aos colegas da CLÍNICA NOMINA, pela compreensão nos momentos de minha ausência.

Às funcionárias da Biblioteca do Hospital do Câncer, que nunca dizem não a qualquer solicitação de um pós-graduando.

Ao Dr. José Humberto Fregnani, pelo auxílio na análise estatística deste estudo.

RESUMO

Brechtbühl ER. **Valor preditivo de características clínicas e histopatológicas do melanoma cutâneo primário sobre a positividade do linfonodo sentinela para micrometástase de melanoma.** São Paulo; 2006. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Entre as neoplasias que acometem a pele, o melanoma cutâneo é sem dúvida a mais temida. De início geralmente insidioso, apresenta elevados índices de cura quando tratado precocemente. Um dos principais fatores prognósticos de sobrevida no melanoma cutâneo é o comprometimento linfonodal metastático. A pesquisa do linfonodo sentinela é atualmente procedimento obrigatório no estadiamento do melanoma cutâneo, porém sua indicação é baseada exclusivamente em alguns dados histopatológicos do tumor primário. O objetivo deste estudo foi correlacionar fatores clínicos e histopatológicos do tumor primário com a positividade do linfonodo sentinela para micrometástase de melanoma e procurar identificar grupos de risco. Para tanto, foram analisados e comparados 2 grupos de pacientes: com e sem micrometástase de melanoma no linfonodo sentinela. Foram analisados os prontuários de 265 pacientes atendidos no Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital do Câncer – A. C. Camargo, no período de setembro de 1997 até dezembro de 2003, com seguimento mínimo de 2 anos, sendo 54 no grupo denominado linfonodo sentinela positivo e 211 no grupo linfonodo sentinela negativo. Em análise univariada as variáveis clínicas fototipo de pele, antecedente familiar, ulceração clínica do tumor primário e nevo melanocítico congênito médio ou gigante e as variáveis histopatológicas sub-tipo de melanoma, espessura do tumor primário (Breslow), nível de Clark, ulceração histológica, índice mitótico, invasão vascular/linfática, invasão perineural, regressão e nódulos satélites foram correlacionadas com maior índice de positividade do LS para micrometástase de melanoma. Em análise multivariada a espessura de Breslow foi correlacionada com o LS+. Nesta população estudada, os pacientes portadores de melanoma cutâneo com sub-tipo acral lentiginoso, espessura < 1,00mm e sem ulceração apresentaram maior risco de comprometimento metastático do LS.

SUMMARY

Brechtbühl ER.[Predictive value of clinical and histopathological characteristics of primary cutaneous melanoma on the positivity of sentinel lymph node for melanoma micrometastasis]. São Paulo; 2006. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Among all skin cancers, cutaneous melanoma is the most feared. With insidious beginning, it has high cure rates when treated early. One of the most important prognostic factors of cutaneous melanoma is the lymph node status. Sentinel lymph node biopsy is a standard procedure in the staging of cutaneous melanoma, however its indication is based exclusively on some histological data of the primary tumor. The objective of this study was to correlate clinical and histopathological factors of the primary tumor with the positivity of sentinel lymph node for micrometastatic melanoma and identify risk groups for metastatic disease. It was analyzed and compared 2 groups of patients: with and without metastatic disease at the sentinel lymph node. A total of 265 patients registered at Skin Oncology Group, at Hospital do Câncer – A. C. Camargo, from September 1997 until December 2003, where enrolled, fifty four in the positive sentinel group and 211 in the negative sentinel group, with minimum follow-up of 2 years. In univariate analysis, skin fototype, familial history, clinical ulceration of primary tumor and medium or giant congenital melanocytic nevi, melanoma subtype, thickness of the primary tumor (Breslow), Clark's index, histological ulceration, mitotic index, vascular/lymphatic invasion, perineural invasion, regression and satellite nodules had been correlated with higher positivity of sentinel node for micrometastatic disease. In multivariate analysis Breslow thickness was correlated with positivity of sentinel node. In this group of patients, Acral-lentiginous non ulcerated melanomas with less than 1,0mm thickness where correlated with higher risk of metastatic disease on sentinel lymph node.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Características clínicas dos nevos melanocíticos congênitos, por grupo de paciente.	29
Figura 2	Quantidade de nevos melanocíticos múltiplos, por grupo de pacientes.	30
Figura 3	Localização topográfica das lesões primárias, por grupo.	31
Figura 4	Número de mitoses agrupadas em 2 grupos.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas da população estudada.	20
Tabela 2	Características clínicas da população estudada (continuação).	21
Tabela 3	Regressão e ulceração clínica das lesões primárias.	21
Tabela 4	Características histopatológicas das lesões primárias.	23
Tabela 5	Características histopatológicas das lesões primárias (continuação).	24
Tabela 6	Características clínicas, divididas em grupos LS – e LS +.	27
Tabela 7	Características clínicas, divididas em grupos LS – e LS + (continuação).	28
Tabela 8	Regressão e ulceração clínica das lesões primárias, nos grupos LS – e LS +.	31
Tabela 9	Características histopatológicas das lesões primárias, divididas em grupos LS – e LS +, com dados comparativos entre os grupos.	33

Tabela 10 Características histológicas das lesões primárias, divididas em grupos

LS – e LS +, com dados comparativos entre os grupos (continuação). 34

Tabela 11 Status dos pacientes e tempo de seguimento. 35

Tabela 12 Status dos pacientes e tempo de seguimento nos grupos LS – e LS+. 36

Lista de Abreviaturas

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
DP	Desvio padrão
EUA	Estados Unidos da América
GBM	Grupo Brasileiro de Melanoma
HE	Hematoxilina-eosina
HF	História familiar
IFN	Interferon
LS	Linfonodo sentinela
LS–	Linfonodo sentinela negativo
LS+	Linfonodo sentinela positivo
MC	Melanoma cutâneo
N	Número
NMC	Nevo melanocítico congênito
PLS	Pesquisa do linfonodo sentinela

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivo Específico	13
3	PACIENTES E MÉTODOS	14
4	RESULTADOS	25
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÕES	58
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

ANEXOS

Anexo 1	Tabelas
Anexo 2	Instrumento de Coleta de Dados
Anexo 3	Consentimento Informado
Anexo 4	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Câncer

1 INTRODUÇÃO

Dentre todas as neoplasias cutâneas, o melanoma cutâneo (MC) é sem dúvida a mais temida. De início geralmente insidioso, apresenta índices de cura elevados quando tratado nesta fase. Porém, nos casos tratados tardia e inadequadamente ou naqueles em que se observa rápida progressão da doença, o prognóstico é reservado.

A American Cancer Society-ACS estimou que em 2004 iriam ocorrer 55.100 casos novos de melanoma nos Estados Unidos, com aproximadamente 7.910 óbitos, o que significaria cerca de uma morte por hora naquele país. BARTH et al. em 1995, relatou que a incidência do melanoma cutâneo aumenta cerca de 5% ao ano. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou em 5.820 casos novos de melanoma cutâneo no ano de 2006 (Ministério da Saúde 2005).

Acredita-se que o melanoma se origina de melanócitos que sofreram hiperplasia e posteriormente displasia, evoluindo para neoplasia. Na fase inicial do seu desenvolvimento, as células tumorais tendem a crescer lentiginosamente na transição dermo-epidérmica, não apresentando potencial de metastatização. Esta fase é conhecida como fase radial de crescimento. Posteriormente estas células invadem a derme subjacente, formando ninhos celulares e caracterizando a fase vertical de crescimento. É nesta fase que as células adquirem capacidade de invasão vascular e linfática, bem como potencial de metastatização.

O diagnóstico precoce do MC é importante para o sucesso do tratamento, pois nos estádios precoces (tumores não ulcerados com menos de 1mm de espessura) a sobrevida em 10 anos chega a 90%, enquanto que nos casos de tumores ulcerados

com mais de 4 mm de espessura a sobrevida no mesmo período é de apenas 30% (BALCH et al. 1978). Portanto a identificação de fatores de risco e conseqüentemente grupos de risco para o desenvolvimento desta neoplasia tem sua importância no seu diagnóstico precoce.

Os fatores clínicos de risco e conseqüentemente os grupos de risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo são (ZALAUDEK et al. 2003):

- a) indivíduos de pele clara.
- b) indivíduos com cabelos claros, loiros ou ruivos.
- c) antecedente pessoal de queimadura solar ou exposição solar intensa ou prolongada.
- d) antecedente pessoal e/ou familiar de melanoma cutâneo.
- e) nevo congênito gigante.
- f) imunossupressão.
- g) presença de múltiplos nevos.
- h) presença de nevos atípicos.
- i) história de nevos com crescimento recente, sangramento, ulceração ou alteração da pigmentação.
- j) antecedente de fototerapia com psoralênicos.
- k) síndromes genéticas, p.e. xeroderma pigmentoso.

O diagnóstico do MC é feito por meio de biópsia da lesão suspeita, preferencialmente realizada de maneira excisional. O tratamento cirúrgico baseia-se em tratamento local e regional.

Na maior parte do século XX, o tratamento cirúrgico local preconizado para todos os melanomas cutâneos constituía na excisão radical da lesão primária com

uma margem radial circunferencial de 3 a 5cm e reconstrução do defeito com enxerto de pele. A razão para o uso do enxerto de pele baseava-se na premissa de que isto possibilitava ao cirurgião uma detecção precoce da recorrência local, o que seria prejudicado pela sobreposição de um retalho cutâneo.

Essa abordagem agressiva não foi questionada até a década de 70, quando se determinou que recorrências locais e sobrevida estariam mais relacionadas a fatores prognósticos como a espessura tumoral (BRESLOW e MACHT 1977). Cirurgiões começaram então a utilizar excisões menores com menor morbidade e resultados encorajadores (Anonymous 1980; COSIMI et al. 1984).

No entanto, paralelamente, outros estudos retrospectivos demonstraram baixo controle local quando margens mais reduzidas eram utilizadas em melanomas espessos e, portanto, de maior risco. Estas experiências clínicas levaram ao paradigma de que margens amplas para lesões de alto risco poderiam reduzir o índice de recorrência local e preservariam a sobrevida. Infelizmente, nenhum dado de estudos clínicos randomizados existia definindo qual margem específica seria segura e se a largura da excisão deveria ou não ser ajustada de acordo com a biologia do tumor, espessura tumoral ou outros fatores importantes como ulceração.

Em relação à determinação das dimensões das margens de segurança, cinco importantes estudos prospectivos e randomizados foram realizados com o objetivo de esclarecer e otimizar as margens de ressecção no melanoma cutâneo de acordo com as diferentes espessuras do tumor encontradas pela análise histológica, denominada espessura de Breslow, principal determinante do prognóstico de pacientes portadores de melanoma cutâneo estádios I e II. Estes estudos foram:

- 1 *Swedish Melanoma Trial Group* (RINGBORG et al. 1996);

- 2 *World Health Organization Melanoma Program Trial n ° 10* (VERONESI et al. 1988);
- 3 *Intergroup Melanoma Surgical Trial* (BALCH et al. 2000);
- 4 *U.K. Melanoma Study Group* (NEWTON-BISHOP et al. 2004).

Para o melanoma “*in situ*”, a excisão da lesão ou local de biópsia com 0,5 a 1,0cm de pele clinicamente normal e uma camada de tecido celular subcutâneo é considerada suficiente (National Institute of Health-NIH 1992). Embora estas lesões não sejam invasivas, uma recorrência local poderia apresentar-se como um melanoma invasivo com conseqüente potencial para disseminação à distância. Para melanomas invasivos menores ou iguais a 1mm de espessura, a excisão preconizada deve ter 1cm de margem de pele normal e tecido celular subcutâneo subjacente.

As margens de excisão apropriadas para melanomas entre 1 e 2mm de espessura não puderam ser definidas pelos estudos prospectivos mencionados. Devido ao pequeno número de recorrências ou mortes, nenhum dos estudos apresentou força estatística para confirmar ou refutar a equivalência em longo prazo entre 1 e 3 cm de margem, assim como nenhum estudo até o momento comparou margens de 1cm versus 2cm. Portanto, recomenda-se 2cm de margens cirúrgicas para estes melanomas (se anatômica e funcionalmente viável) e quando o defeito cirúrgico possa ser fechado primariamente sem enxerto de pele. Contudo, em localizações anatômicas onde a margem de 2cm possa comprometer estruturas adjacentes com conseqüentes danos funcionais ou estéticos, margens de 1cm ou margens entre 1 e 2cm podem ser empregadas (HUDSON et al. 1998). Estudo do *Swedish Melanoma Trial Group*, com longo tempo de seguimento, mostrou não haver diferenças estatisticamente significativas na sobrevida e recidiva em pacientes submetidos a

margens de ampliação de 2cm comparados a margens de 5cm, para melanomas de espessuras entre 0,8mm e 2mm (COHN-CEDERMARK et al. 2000).

Para melanomas entre 2 e 4mm de espessura preconiza-se margem cirúrgica de 2cm. Embora uma margem de 3cm possa parecer superior à de 1cm em termos de controle local (NEWTON-BISHOP et al. 2004), margens de 4cm não foram superiores a 2cm nos mesmos termos (BALCH et al. 2000). Portanto, logicamente, margens laterais de 3cm não poderiam ser superiores a de 2cm. Além disso, não há dados que suportem nenhuma abordagem cirúrgica para este grupo de pacientes (2 a 4mm) que poderiam incluir margens maiores que 2cm.

Até recentemente, as recomendações para tratamento de melanomas espessos (Breslow > 4mm), foram baseados em análises retrospectivas. Sabia-se que pela sua história natural pacientes com melanomas espessos apresentavam alto risco para recorrências locais (10 a 15%) e metástases à distância (aproximadamente 60%) (SCHNEEBAUM et al. 1987; SPELLMAN et al. 1994). Em estudo colaborativo entre o M.D. Anderson Cancer Center e o Lakeland Regional Cancer Center, Duzentos e setenta e oito pacientes foram estudados retrospectivamente com respeito à recorrência local e sobrevida em relação às margens de excisão e outros fatores prognósticos (HEATON et al. 1998). Não foram encontrados aumentos nos índices de recorrência local nem diminuição da sobrevida quando margens de 2cm ou menos foram empregadas, comparadas com pacientes que tiveram melanomas de espessura e fatores prognósticos similares que tiveram margens maiores que 2cm. Portanto, margens de 2cm podem seguramente ser empregadas para lesões espessas.

Apesar do nível e a profundidade da lesão primária serem fatores prognósticos importantes, o principal fator prognóstico de sobrevida é o estado

histopatológico do linfonodo regional (BALCH et al. 1981). A sobrevida em 5 anos é reduzida em até 40% nos pacientes com comprometimento linfonodal, quando comparados com aqueles sem tal comprometimento (PARKER et al. 1996). Os níveis de invasão de Clark e a espessura de Breslow na lesão primária têm sido utilizados para relacionar a probabilidade de haver comprometimento metastático linfonodal regional e sobrevida (MORTON et al. 1993a; NGUYEN et al. 2001; MCMASTERS et al. 2001; LENS et al. 2002). A incidência de metástases não detectáveis clinicamente em linfonodos regionais nos melanomas com espessura até 0.75 mm é menor que 5%, nos melanomas com espessura de 0,76mm a 1,0 mm esta incidência é de aproximadamente 5%, nos de espessura intermediária (de 1 a 4 mm) de cerca de 20% , enquanto que naqueles dito espessos, com espessura superior a 4 mm, o comprometimento linfonodal metastático é da ordem de 60 a 70% (BALCH 1980; BALCH et al. 2000; REINTGEN et al. 2003; DUPRAT et al. 2005).

Portanto, o tratamento linfonodal regional pode influir na sobrevida do paciente e constitui em abordagem cirúrgica ou não da cadeia linfonodal regional de drenagem. Clinicamente os pacientes portadores de melanoma cutâneo primário podem ser divididos em dois grupos: pacientes sem linfonodos palpáveis (clinicamente sem comprometimento linfonodal metastático) e pacientes com linfonodomegalia (clinicamente com comprometimento linfonodal).

Nos pacientes com comprometimento linfonodal clinicamente detectado, o tratamento preconizado é a linfadenectomia terapêutica (MCMASTERS et al. 2003), enquanto que aqueles que não possuem linfonodos clinicamente comprometidos podem ser tratados por meio de linfadenectomia eletiva (BALCH et al. 1979) ou seletiva (MORTON et al. 1992), visando remover metástases linfonodais não

detectadas clinicamente, antes que haja disseminação à distância. Admitia-se, também, nos melanomas finos, a possibilidade de apenas realizar acompanhamento clínico da cadeia linfonodal, sem qualquer abordagem cirúrgica naquela região, devido aos baixos índices de comprometimento linfonodal e a alta morbidade da linfadenectomia eletiva. Com o advento da linfadenectomia seletiva esta conduta expectante não é mais preconizada (BALCH e LANGE 2001).

A linfadenectomia eletiva consiste na realização de linfadenectomia radical em pacientes que não possuam linfonodos metastáticos clinicamente detectáveis. Vários estudos retrospectivos mostraram aumento nas taxas de sobrevida quando se realizava este tipo de procedimento (BALCH et al. 1979). Durante anos este foi o tratamento padrão para pacientes com melanoma primário de espessura intermediária, apesar de sua alta morbidade.

Quatro estudos prospectivos randomizados estudaram a linfadenectomia eletiva no tratamento regional do melanoma cutâneo primário sendo dois estudos da Organização Mundial de Saúde (VERONESI et al. 1977; CASCINELLI et al. 1998), um estudo da Clínica Mayo, nos EUA. (SIM et al. 1986) e um do *Intergroup Melanoma Surgical Trial* (BALCH et al. 1996). Os três primeiros foram alvo de críticas e falharam em mostrar benefício da linfadenectomia eletiva. Apenas o estudo de BALCH et al. (1996) com 740 pacientes com melanomas entre 1 e 4 mm de espessura, randomizados para dissecação tardia ou eletiva dos linfonodos, demonstrou vantagem de sobrevida nos pacientes com menos de 60 anos de idade, lesões primárias entre 1 e 2 mm de espessura e sem ulceração, quando submetidos a dissecação linfonodal eletiva.

A linfadenectomia seletiva é também conhecida como pesquisa do linfonodo sentinela (PLS). Esta técnica baseia-se no conceito de que regiões da pele apresentam padrões específicos de drenagem linfática não somente para a base linfonodal regional, mas também para um linfonodo específico naquela base linfonodal: o denominado linfonodo sentinela (LS) (MORTON et al. 1992). Além disso, a progressão metastática para os outros linfonodos dentro da mesma base faz-se de maneira ordenada: níveis I, II e III respectivamente (REINTGEN et al. 1994). Também foi demonstrado que a histologia do linfonodo sentinela representa o estado histológico dos linfonodos remanescentes na base linfonodal, ou seja, se o linfonodo sentinela for negativo para doença metastática muito provavelmente o restante dos linfonodos desta base também o serão (GERSHENWALD et al. 1998b; THOMPSON et al. 1995).

A PLS é um procedimento complexo e oneroso, pois exige experiência e integração entre diversas especialidades médicas (REINTGEN et al. 2003). A identificação do linfonodo sentinela é realizada por meio de linfocintigrafia pré-operatória, que consiste na injeção peritumoral ou ao redor da cicatriz da biópsia de um radioisótopo, geralmente Tecnécio⁹⁹ associado a uma molécula carregadora, habitualmente um colóide (Dextran® ou Fitato®). Este complexo migra através dos ductos linfáticos e será retido no primeiro linfonodo que atingir, o denominado LS. Devido às dimensões da molécula carregadora, este complexo carregador-radioisótipo permanece retido neste linfonodo durante certo tempo, não migrando para os demais linfonodos regionais. Durante a cirurgia o LS é identificado por meio de uma sonda de detecção gama, mapeando os vasos linfáticos desde o local do tumor primário até a base linfonodal regional. Nesta, o linfonodo sentinela é

identificado por apresentar intensa radioatividade (GERSHENWALD et al. 1998b). Quando o linfonodo é ressecado, os altos níveis de atividade residual neste linfonodo e a baixa contagem de atividade do Tecnécio⁹⁹ no restante da base linfonodal confirmam a retirada do LS. O(s) LS(s) removido(s) é analisado histologicamente por meio de cortes seriados corados por hematoxilina-eosina (HE), visando a identificação da presença de micrometástase de MC. Se esta não for identificada pelo HE, realiza-se estudo imunoistoquímico para identificação das proteínas S100 e HMB45 (CLEMENTE et al. 2000). Além destes, novos marcadores, como MART1 ou MITF têm sido empregados (RUITER et al. 2002). Há trabalhos na literatura que preconizam o uso da reação em cadeia da polimerase no LS para a pesquisa de marcadores moleculares específicos do melanoma ou de melanócitos, que identificados caracterizariam a presença da micrometástase, mas este método apresenta índices elevados de positividade, chegando a 50%, que não têm ainda correlação clínica estabelecida, sendo sua aplicabilidade clínica objeto de estudo (HAUSCHILD e CHRISTOPHERS 2001; GRADILONE et al. 2004).

As metástases linfonodais não detectáveis clinicamente foram classificadas em 3 grupos, segundo a quantidade de células tumorais encontradas: agrupamentos de células neoplásicas isoladas (até 0,2mm), micrometástases (de 0,2mm até 2,0mm) e macrometástases (> 2,0mm) (DOWLATSHAHI et al. 1997, HERMANEK et al. 1999). Outros autores definiram como micrometástases a identificação histológica de metástase de melanoma após a realização da PLS, e como macrometástase a metástase clinicamente identificável (BALCH et al. 2001a).

A equipe médica do *John Wayne Cancer Institute*, sob a chefia de Donald Morton, recentemente elaborou nova metodologia com o emprego concomitante do

corante vital e tinta da China, justificando que as partículas de carbono do segundo corante se depositariam nos locais onde haveria maior probabilidade de ocorrerem ninhos de células metastáticas, direcionando e facilitando a avaliação do patologista (LUCCI et al. 1999; HAIGH et al. 2001). Métodos de imagem como a tomografia ou o PETscan ainda não são sensíveis o suficiente para detectarem LS comprometidos por micrometástase de melanoma (FINK et al. 2004).

AGNESE et al. em 2003, analisou os custos da PLS, comparando-a com a ampliação das margens cirúrgicas apenas. O custo, estimado pelo autor, da PLS variou de US\$ 10.096,00 a US\$ 15.223,00 enquanto que o custo da ampliação das margens apenas variou de US\$ 1.000,00 e US\$ 1.740,00, o que mostra que a PLS é um procedimento quase dez vezes mais caro que a ampliação das margens cirúrgicas.

A indicação da PLS é atualmente baseada apenas em alguns critérios histológicos da lesão primária (BALCH et al. 2001a). No Brasil, durante o Congresso do Grupo Brasileiro de Melanoma realizado em São Paulo em 2003, foi publicado Consenso Nacional que definiu como parâmetros para indicação da PLS a espessura de Breslow $> 0,75$ mm, ou inferior, se houver ulceração, nível de Clark IV ou V ou ainda regressão (NEVES et al. 2003). Outros autores definem como indicação da PLS a espessura de Breslow $> 1,00$ mm (CASCINELLI et al. 2000; CLARY et al. 2001; REINTGEN et al. 2004b). Porém, em estudo com 17.600 pacientes, BALCH et al. (2001b) demonstrou que a localização anatômica do tumor primário e a idade do paciente também são fatores com significância estatística para o comprometimento linfonodal metastático.

Recentemente muitos autores têm abordado novos critérios, tanto clínicos quanto histológicos, ampliando a indicação da PLS.

CHAO et al. (2004), SONDAK et al. (2004) e THOMPSON e SHAW (2004) demonstraram, em análises uni e multivariadas, que há diferença estatística na taxa de comprometimento linfonodal relacionada com a idade, sendo que esta taxa é mais elevada nos pacientes jovens, sugerindo que se deveria estender a indicação da PLS para este grupo de pacientes, independentemente da espessura de Breslow.

SONDAK et al. (2004) e THOMPSON e SHAW (2004) demonstraram, nos mesmos estudos acima citados, que o índice mitótico também tem correlação com o comprometimento metastático do LS, principalmente quando há 6 ou mais mitoses por milímetro quadrado no tumor primário, sugerindo que este fator prognóstico também seja considerado para se indicar a PLS. KESMODEL et al. em 2005, estendeu esta indicação para os melanomas finos.

OLAH et al. em 2003, publicou artigo analisando 134 casos de melanoma cutâneo submetidos a PLS e constatou que a presença de regressão histológica elevou em 10 vezes o risco de comprometimento do LS por metástase. LISZKAY et al. (2005), porém, não identificou tal associação.

MRAZ-GERNHARD et al. em 1998, correlacionou fatores clínicos e patológicos com a positividade do LS, concluindo, em análise multivariada, que fatores clínicos não influíram na positividade do LS, enquanto que a presença de uma ou mais características histológicas entre ulceração, microsatelitose, invasão angiolinfática, índice mitótico elevado, presença de infiltrado inflamatório no tumor e regressão seriam consideradas fatores preditivos para positividade do LS.

OLIVEIRA FILHO et al. em 2003, relatou que nos melanomas finos, além da presença de ulceração ou índice mitótico elevado, a fase de crescimento vertical

também seria um fator preditivo de comprometimento do LS por metástase de melanoma.

Se for identificada a presença da micrometástase, o paciente deve ser submetido à linfadenectomia radical terapêutica (BALCH et al. 2000), e eventualmente tratamento adjuvante com interferon (KIRKWOOD et al. 2000).

Conforme já relatado previamente, a taxa de positividade do LS é proporcional à espessura de Breslow (REINTGEN et al. 2003), sendo que outros fatores clínicos e histopatológicos também têm influência nesta taxa, mas estes não são utilizados rotineiramente na prática clínica para a indicação da PLS. A taxa global de micrometástase de melanoma no LS, independente da espessura, é de 12,4 a 23% (REINTGEN et al. 2003). Apesar da taxa global de comprometimento metastático ser baixa, a PLS tem importância tanto no tratamento dos pacientes quanto no estadiamento patológico destes. Identificando-se corretamente aqueles com doença apenas local, e diferenciando-os daqueles com doença regional, ou seja, com metástase linfonodal, pode-se aplicar conduta terapêutica, tanto local, regional ou sistêmica, com maior precisão. A identificação de grupos de risco para este comprometimento linfonodal, tem, portanto, sua justificativa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Correlacionar parâmetros clínicos e histopatológicos com o status do linfonodo sentinela em pacientes portadores de melanoma cutâneo.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Correlacionar fatores clínicos (sexo, idade, fototipo de pele I e II, exposição solar, história pessoal e familiar de melanoma cutâneo, pele actínica, olhos claros, cabelos claros, nevo melanocítico atípico prévio, nevo melanocítico congênito, presença de múltiplos nevos, efélides na infância, gravidez, localização da lesão primária, regressão e ulceração clínica da lesão primária) e histopatológicos (sub-tipo do melanoma, fase de crescimento, presença de nevo associado, espessura de Breslow, nível de Clark, ulceração, índice mitótico, invasão vascular, invasão linfática, invasão perineural, infiltrado inflamatório peritumoral, infiltrado inflamatório intratumoral, áreas de regressão, nódulos satélites e margens cirúrgicas) com a positividade do LS para micrometástase de melanoma.
2. Identificar grupos de pacientes que, baseados nos critérios acima mencionados, possam apresentar maior ou menor risco de comprometimento linfonodal metastático.

3 PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários dos pacientes portadores de melanoma cutâneo tratados no Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital do Câncer – A. C. Camargo, no período de setembro de 1997 até dezembro de 2003. Os dados obtidos foram cadastrados em protocolo (BRECHTBÜHL et al. 2003) a partir da revisão do prontuário e armazenados em banco de dados (já existente no Departamento de Oncologia Cutânea). As características histopatológicas específicas também foram avaliadas, obtidas a partir dos laudos emitidos pelo Departamento de Anatomia Patológica da mesma Instituição. Os pacientes elegíveis deveriam ter no mínimo dois anos de seguimento, visando se identificar os casos falsos-negativos, ou seja, aqueles nos quais a PLS resultou negativa para a micrometástase mas que evoluíram com recidiva regional linfonodal, o que poderia caracterizar falha metodológica na PLS.

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes portadores de melanoma cutâneo primário ou aqueles cuja lesão primária foi previamente biopsiada e que foram submetidos à pesquisa do linfonodo sentinela no Hospital do Câncer – A. C. Camargo, segundo protocolo da Instituição (NEVES et al. 2006).
- Pacientes com o diagnóstico de melanoma cutâneo comprovado por revisão de lâminas com patologista do Hospital do Câncer – A. C. Camargo.
- Período de seguimento mínimo de 2 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes previamente submetidos à ampliação das margens cirúrgicas;
- Pacientes submetidos a PLS, mas o LS não foi encontrado/identificado durante a cirurgia;
- Pacientes submetidos a PLS em outra instituição;
- Pacientes que não foram seguidos por no mínimo dois anos, salvo se o paciente faleceu neste período em decorrência da neoplasia.

As variáveis clínicas analisadas foram:

- Sexo;
- Idade;
- Fototipo de pele: agrupou-se os pacientes com fototipos de pele I e II em uma população e os demais fototipos em outra (FITZPATRICK 1988). Os pacientes com características clínicas asiáticas foram classificados como “amarelos”, enquanto os pacientes de outras etnias foram agregados ao grupo denominado “fototipo III a VI”;
- Exposição solar;
- História pessoal de MC;
- História familiar de MC;
- Pele actínica: pacientes com alterações actínicas da pele, tais como, melanoses solares, lentigos solares e/ou ceratoses actínicas foram caracterizados como de “pele actínica”;
- Olhos claros: foram classificados como de “olhos claros” os pacientes com olhos verdes ou azuis;

- Cabelos claros: foram classificados como de “cabelos claros” os pacientes com cabelos ruivos ou loiros;
- Nevo melanocítico atípico: foram classificados neste grupo os pacientes que relataram história prévia de excisão de lesão melanocítica atípica (também denominada de displásica), comprovada histologicamente;
- Nevo melanocítico congênito: os pacientes portadores de NMC foram sub-divididos em três grupos: NMC pequeno, médio ou grande, segundo a classificação de KOPF et al. (1979);
- Presença de múltiplos nevos: os pacientes portadores de múltiplos nevos foram sub-divididos em dois grupos: com menos de 50 nevos e com mais de 50 nevos;
- Efélides na infância;
- Gravidez;
- Tamanho do tumor primário;
- Localização da lesão primária;
- Regressão clínica da lesão primária: foi caracterizada como regressão clínica o relato de involução no tamanho do MC e/ou esmaecimento na intensidade de sua pigmentação;
- Ulceração clínica da lesão primária: foi caracterizada como ulceração clínica o relato de ulceração espontânea (não traumática) do MC;

As variáveis histopatológicas analisadas foram (LANDMAN et al. 2003):

- Sub-tipo do melanoma;
- Fase de crescimento;

- Presença de nevo associado;
- Espessura de Breslow;
- Nível de Clark;
- Ulceração;
- Índice mitótico: foi definido como índice mitótico a soma do número de mitoses em 10 campos de grande aumento;
- Invasão vascular;
- Invasão linfática;
- Invasão perineural;
- Infiltrado inflamatório peritumoral;
- Infiltrado inflamatório intratumoral;
- Áreas de regressão: foi utilizado como definição de regressão histológica o Consenso do Grupo Brasileiro de Melanoma (LANDMAN et al. 2003);
- Nódulos satélites;
- Margens cirúrgicas.

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Sem metástase linfonodal identificável após a PLS, denominado **LS –**;
- Com metástase detectada pela referida técnica, denominado **LS+**.

Foi realizada análise descritiva univariada com as distribuições de frequências e medidas de dispersão e tendência central (variáveis contínuas) no sentido de descrever as características tanto da população estudada quanto de seus sub-grupos. Os dados obtidos foram analisados isolados e comparativamente.

Para análise estatística foi utilizado o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, considerando significativo o p valor $< 0,05$. Análise univariada foi empregada para avaliar o impacto de cada variável na positividade do LS, e análise bivariada para estudar a interação entre variáveis. Para análise dos dados foi utilizado o programa SPSS v10.0.

Foram incluídos inicialmente neste estudo 269 pacientes. Após o período mínimo de dois anos de seguimento, quatro pacientes (do grupo LS –) apresentaram recidiva linfonodal na base de drenagem onde foi realizada a PLS. Tais casos foram excluídos, ficando a população estudada composta por 265 pacientes.

Destes, cento e quarenta e seis pacientes eram do sexo feminino (55,1%) e as idades variaram de 5 a 88 anos, com média de 51,62 anos, desvio padrão de 15,82 anos e mediana de 50 anos (Tabela 1).

Noventa vírgula nove por cento (90,9%) dos pacientes apresentavam fototipo I e II e 64,1% não relataram exposição solar intensa relacionada com a profissão.

Noventa e quatro vírgula sete por cento (94,7%) dos pacientes não relataram antecedentes pessoais de MC, e 89,8% não apresentaram antecedentes familiares desta neoplasia.

Quarenta e oito vírgula sete por cento (48,7%) dos pacientes não apresentavam alterações actínicas na pele. A maioria dos pacientes não possuía nem olhos claros nem cabelos claros (58,9% e 61,5%, respectivamente).

O antecedente de nevo melanocítico atípico foi relatado por 3,8% dos pacientes e o de nevos melanocíticos congênitos por 12,1% (Tabela 2). Destes, oitenta e um por cento foram NMC pequenos.

Nevos melanocíticos múltiplos foram observados em 27,9% dos pacientes, e quando presentes, setenta e nove por cento (79%) apresentavam menos que 50 nevos.

Cento e quatorze pacientes (43%) relataram ao menos um episódio prévio de queimadura solar intensa, sendo que 41,22% destas queimaduras ocorreram exclusivamente na infância. A ocorrência de efélides durante a infância foi relatada por 24,5% dos pacientes.

Em 8 pacientes houve concomitância entre gravidez e a ocorrência do MC (5,4% das mulheres).

Sessenta e quatro vírgula nove por cento (64,9%) dos pacientes não relataram regressão clínica.

Ulceração clínica foi relatada em 21,1% dos casos (Tabela 3).

Tabela 1 – Características clínicas da população estudada.

VARIÁVEL		N (%)
Sexo	Feminino	146 (55,1)
	Masculino	119 (44,9)
Idade	0-19 anos	3 (1,1)
	20-39 anos	59 (22,3)
	40-59 anos	117 (44,2)
	60 anos ou mais	86 (32,4)
Fototipos de pele	fototipos I e II	241 (90,9)
	Amarelo	5 (1,9)
	Demais fototipos	13 (4,9)
	Não relatado	6 (2,3)
Profissão	Grande exposição solar	86 (32,5)
	Sem grande exposição solar	170 (64,1)
	Não relatado	9 (3,4)
História pessoal de MC	Sim	8 (3)
	Não	251 (94,7)
	Não relatado	6 (2,3)
História familiar de MC	Sim	15 (5,7)
	Não	238 (89,8)
	Não relatado	12 (4,5)
Pele actínica	Sim	116 (43,8)
	Não	129 (48,7)
	Não relatado	20 (7,5)
Olhos claros	Sim	85 (32,1)
	Não	156 (58,9)
	Não relatado	24 (9,0)
Cabelos claros	Sim	78 (29,4)
	Não	163 (61,5)
	Não relatado	24 (9,1)

Tabela 2 – Características clínicas da população estudada (continuação).

VARIÁVEL	
	N (%)
Nevo melanocítico atípico	
Sim	10 (3,8)
Não	236 (88,0)
Não relatado	19 (7,2)
Nevo melanocítico congênito	
Sim	32 (12,1)
Não	223 (84,1)
Não relatado	10 (3,8)
<u>Se</u> nevo congênito presente	
Gigante	1 (3,1)
Médio	5 (15,6)
Pequeno	26 (81,3)
Nevo melanocítico múltiplo	
Sim	74 (27,9)
Não	172 (64,9)
Não relatado	19 (7,2)
<u>Se</u> nevo melanocítico múltiplo	
<50	59 (79,7)
>50	15 (20,3)
Queimadura solar	
Infância	47 (17,7)
Adulto	42 (15,9)
Ambos	25 (9,4)
Não	121 (45,7)
Não relatado	30 (11,3)
Eférides na infância	
Sim	65 (24,5)
Não	174 (65,7)
Não relatado	26 (9,8)
Melanoma relacionado com gravidez*	
Sim	8 (5,4)
Não	135 (91,8)
Não relatado	4 (2,8)

* excluídos pacientes do sexo masculino

Tabela 3 – Regressão e ulceração clínica das lesões primárias.

VARIÁVEL	
	N (%)
Regressão clínica	
Sim	6 (2,3)
Não	172 (64,9)
Não relatado / sem informação	87 (32,8)
Ulceração clínica	
Sim	56 (21,1)
Não	130 (49,1)
Não relatado / sem informação	79 (29,8)

O sub-tipo extensivo superficial de MC foi o mais freqüente (66%). Fase vertical de crescimento foi identificada em 92,8% dos casos (Tabela 4).

A espessura média de Breslow variou de 0,20 a 19,5mm, com média de 2,55mm, desvio padrão de 2,61mm, mediana de 1,60mm e moda de 1,20mm.

O nível de Clark mais freqüente foi III (52,8%), enquanto ulceração histológica foi identificada em 28,7% dos melanomas.

Em 20% dos casos identificou-se histologicamente a presença de nevo pré-existente no tumor primário.

Mitoses foram encontradas em 81,5% dos casos, enquanto invasões vasculares/linfáticas e peri-neurais em 4,5 e 6,8% dos tumores, respectivamente (Tabela 5).

O infiltrado inflamatório intratumoral (26%) foi identificado com menor freqüência que o peritumoral (47,9%).

Regressão histológica foi encontrada em 20,8% dos casos, enquanto nódulos satélites em apenas 4,9%. As margens cirúrgicas foram livres nas abordagens iniciais em 75,5% dos pacientes.

Tabela 4 – Características histopatológicas das lesões primárias.

VARIÁVEL	
	N (%)
Sub-tipo de melanoma	
Extensivo superficial	175 (66)
Nodular	31 (11,7)
Acral-lentiginoso	35 (13,2)
Lentigo-maligno	2 (0,8)
Outro sub-tipo	18 (6,8)
Não classificável	1 (0,4)
Não relatado	3 (1,1)
Fase de crescimento	
Vertical	246 (92,8)
Radial	11 (4,2)
Não avaliável	1 (0,4)
Não relatado	7 (2,6)
Espessura de Breslow	
≤ 1,0	72 (27,1)
1.01-2.0	80 (30,2)
2.01-4,0	59 (22,3)
>4,0	50 (18,9)
Não classificável	1 (0,4)
Sem informação	3 (1,1)
Nível de Clark	
I	1 (0,4)
II	19 (7,2)
III	140 (52,8)
IV	71 (26,8)
V	22 (8,3)
não avaliável	4 (1,5)
não relatado	8 (3)
Ulceração	
Sim	76 (28,7)
Não	178 (67,2)
Não avaliável	1 (0,4)
Não relatado	10 (3,7)
Nevo associado ao melanoma	
Sim	53 (20)
Não	208 (78,5)
Não relatado	4 (1,5)

Tabela 5 – Características histopatológicas das lesões primárias (continuação).

VARIÁVEL	
	N (%)
Índice mitótico agrupado	
0 mitoses	38 (14,3)
1 ou + mitoses	216 (81,5)
Não classificável / Não relatado	11 (4,2)
Invasão vascular/linfática	
Sim	12 (4,5)
Não	240 (90,6)
Não classificável / Não relatado	13 (4,9)
Invasão perineural	
Sim	18 (6,8)
Não	230 (86,8)
Não classificável / Não relatado	17 (6,4)
Infiltrado inflamatório intratumoral	
Sim	69 (26)
Não	179 (67,5)
Não classificável / Não relatado	17 (6,5)
Infiltrado inflamatório peritumoral	
Sim	127 (47,9)
Não	124 (46,8)
Não classificável / Não relatado	14 (5,5)
Regressão	
Sim	55 (20,8)
Não	196 (74)
Não classificável / Não relatado	14 (5,2)
Nódulos satélites	
Sim	13 (4,9)
Não	239 (90,2)
Não classificável / Não relatado	13 (4,9)
Margens cirúrgicas	
Livres	200 (75,5)
Comprometida	50 (18,9)
Não avaliável / Não relatado	15 (5,6)

4 RESULTADOS

Dos 265 pacientes analisados, o LS foi positivo para micrometástase de MC em 54, sendo este grupo denominado LS +. Os demais 211 pacientes, cujo LS foi negativo, foram reunidos no grupo LS –.

Nos grupos estudados, observou-se proporção semelhante entre homens e mulheres (Tabela 6). As idades no grupo LS – variaram entre 17 e 82 anos, média de 51,69 anos, desvio padrão de 15,25 anos e mediana de 50 anos. No grupo LS + as idades variaram de 5 a 88 anos, média de 51,35 anos, desvio padrão de 18,04 anos e mediana de 51 anos.

A maioria dos pacientes era de fototipos I e II nas duas sub-populações estudadas (92,4% e 85,2%, respectivamente). A exposição solar relacionada à profissão também foi semelhante entre os grupos (Tabela 6).

Noventa e cinco vírgula dois por cento (95,2%) dos pacientes no grupo LS – e 92,6% no LS+ não relataram antecedentes pessoais de MC.

No grupo LS+ não houve nenhum caso de antecedente familiar de MC, enquanto no grupo LS– tal antecedente foi relatado por 7,1% dos pacientes.

Pele com alterações actínicas foi identificada em 45,5% dos pacientes do grupo LS – e 37% do grupo LS+.

No primeiro grupo, trinta e três vírgula dois por cento (33,2%) dos pacientes apresentavam olhos claros, enquanto no segundo, vinte e sete vírgula oito por cento (27,8%).

Cabelos claros foi característica presente em 31,3% dos pacientes LS – e 22,2% dos LS+ (Tabela 6).

O relato de antecedente de nevo melanocítico atípico foi semelhante entre os grupos (Tabela 7).

Dez vírgula nove por cento (10,9%) dos pacientes LS – relataram antecedente de NMC, enquanto no outro grupo 16,7% relataram tal ocorrência. Os NMC pequenos foram proporcionalmente mais freqüentes no grupo LS – (Tabela 7) (Figura 1).

A presença de nevos melanocíticos múltiplos e sua quantidade foi semelhante nas duas populações.

O relato de antecedente de queimaduras solares intensas foi semelhante nos grupos LS – e +, assim como a presença de efélides na infância.

Em 8 pacientes houve concomitância entre gravidez e MC, porém não houve diferença na proporção entre a ocorrência desta com o status linfonodal (Tabela 7).

Tabela 6 – Características clínicas, divididas em grupos LS – e LS +.

VARIÁVEL		LS – N (%)	LS + N (%)	p
Sexo				
	Feminino	118 (55,9)	28 (51,9)	0,59
	Masculino	93 (44,1)	26 (48,1)	
Idade				
	0-19 anos	1 (0,5)	2 (3,7)	0,72
	20-39 anos	49 (23,2)	10 (18,5)	
	40-59 anos	94 (44,5)	23 (42,6)	
	60 anos ou mais	67 (31,8)	19 (35,2)	
Fototipos de pele				
	fototipos I e II	195 (92,4)	46 (85,2)	0,045
	Amarelo	3 (1,4)	2 (3,7)	
	Demais fototipos	8 (3,8)	5 (9,2)	
	Não relatado	5 (2,4)	1 (1,9)	
Profissão				
	Grande exposição solar	69 (32,7)	17 (31,5)	0,79
	Sem grande exposição solar	134 (63,5)	36 (66,7)	
	Não relatado	8 (3,8)	1 (1,9)	
História pessoal de MC				
	Sim	5 (2,4)	3 (5,6)	0,21*
	Não	201 (95,2)	50 (92,6)	
	Não relatado	5 (2,4)	1 (1,9)	
História familiar de MC				
	Sim	15 (7,1)	0	0,042
	Não	186 (88,2)	52 (96,3)	
	Não relatado	10 (4,7)	2 (3,7)	
Pele actínica				
	Sim	96 (45,5)	20 (37)	0,19
	Não	98 (46,4)	31 (57,4)	
	Não relatado	17 (8,1)	3 (5,6)	
Olhos claros				
	Sim	70 (33,2)	15 (27,8)	0,44
	Não	122 (57,8)	34 (63)	
	Não relatado	19 (9)	5 (9,3)	
Cabelos claros				
	Sim	66 (31,3)	12 (22,2)	0,18
	Não	126 (59,7)	37 (68,5)	
	Não relatado	19 (9)	5 (9,3)	

* Teste exato de Fisher

Tabela 7 – Características clínicas, divididas em grupos LS – e LS + (continuação).

VARIÁVEL	LS – N (%)	LS + N (%)	p
Nevo melanocítico atípico			
Sim	8 (3,8)	2 (3,7)	1,00 [#]
Não	186 (88,2)	50 (92,6)	
Não relatado	17 (8)	2 (3,7)	
Nevo melanocítico congênito			
Sim	23 (10,9)	9 (16,7)	0,27
Não	179 (84,8)	44 (81,5)	
Não relatado	9 (4,3)	1 (1,9)	
<u>Se</u> nevo congênito presente			
Gigante + médio	2 (8,7)	4 (44,4)	0,038
pequeno	21 (91,3)	5 (55,6)	
Nevo melanocítico múltiplo			
Sim	59 (28)	15 (27,8)	0,90
Não	136 (64,5)	36 (66,7)	
Não relatado	16 (7,5)	3 (5,6)	
<u>Se</u> nevo melanocítico múltiplo			
<50	47 (79,7)	12 (80)	1,00 [#]
>50	12 (20,3)	3 (20)	
Queimadura solar			
Infância	40 (19)	7 (13)	0,21
Adulto	33 (15,6)	9 (16,7)	
Ambos	21 (10)	4 (7,4)	
Não	92 (43,6)	29 (53,7)	
Não relatado	25 (11,8)	5 (9,3)	
Efêlides na infância			
Sim	49 (23,2)	16 (29,6)	0,33
Não	141 (66,8)	33 (61,1)	
Não relatado	21 (10)	5 (9,3)	
Melanoma relacionado com gravidez*			
Sim	6 (5,1)	2 (6,9)	0,65
Não	109 (92,4)	26 (89,7)	
Não relatado	3 (2,5)	1 (3,4)	

* excluídos pacientes do sexo masculino; # Teste exato de Fisher

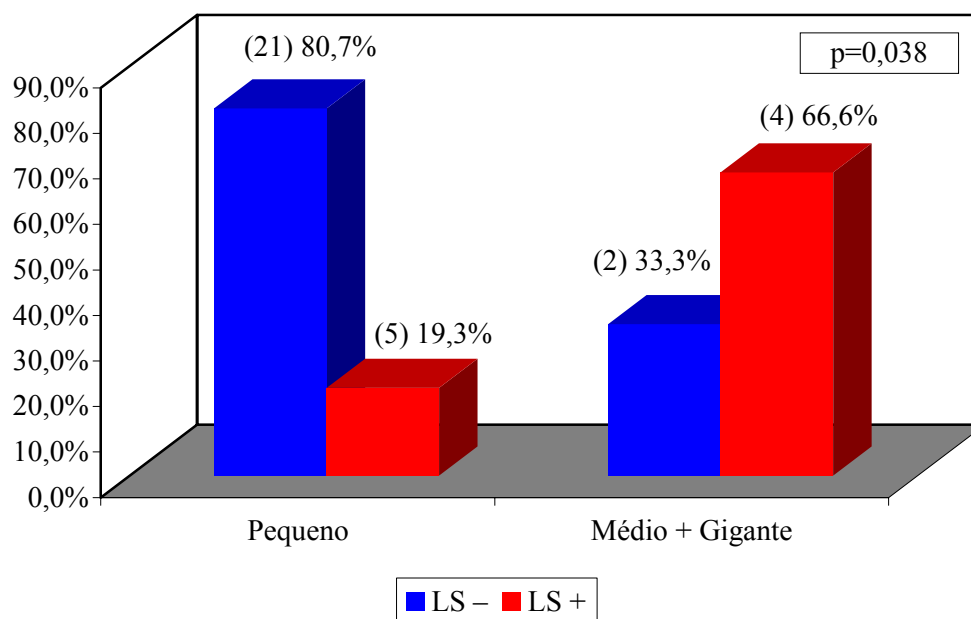


Figura 1 – Características clínicas dos nevos melanocíticos congênitos, por grupo de paciente. (N) %.

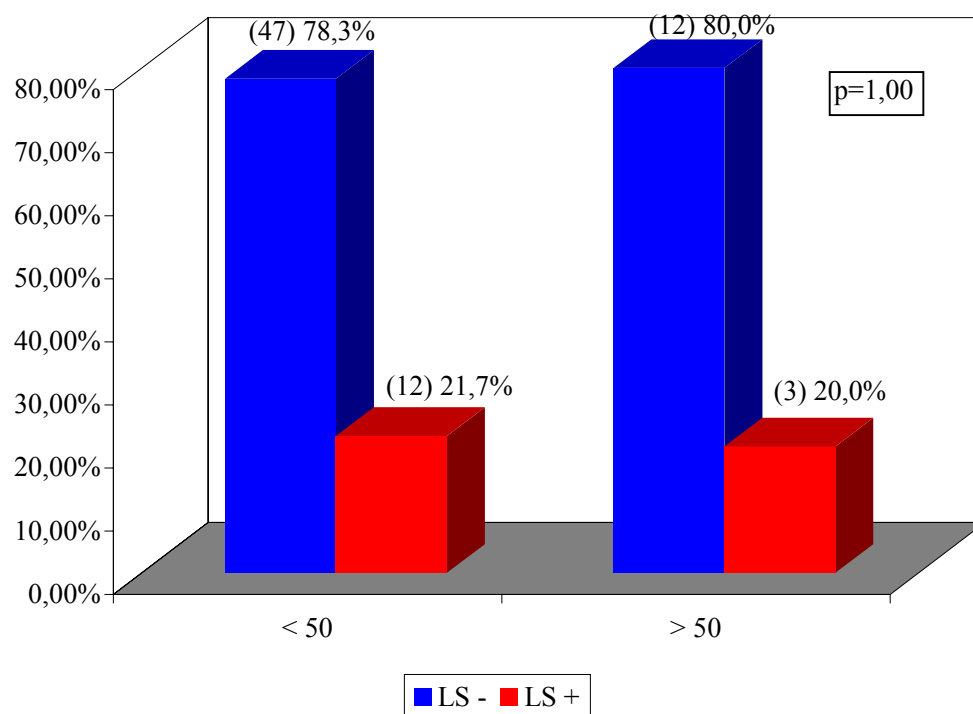


Figura 2 – Quantidade de nevos melanocíticos múltiplos, por grupo de pacientes

(N) %.

A maior parte dos MC estudados se localizaram nos membros (55,4%)

(Figura 3).

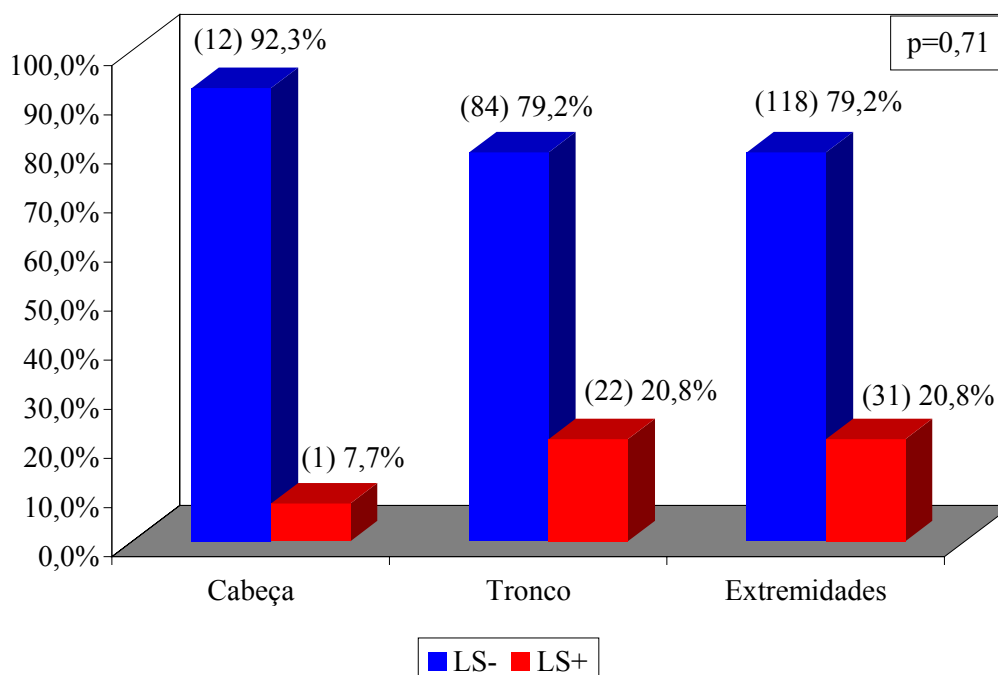


Figura 3 – Localização topográfica das lesões primárias, por grupo. (N) %.

Comparando-se os grupos, observou-se que a regressão clínica foi proporcionalmente semelhante entre eles, enquanto ulceração clínica foi mais prevalente no grupo LS + (Tabelas 8).

Tabela 8 – Regressão e ulceração clínica das lesões primárias, nos grupos LS – e LS +.

VARIÁVEL	LS –	LS +	p
	N (%)	N (%)	
Regressão clínica			
Sim	5 (2,4)	1 (1,9)	1,00 [#]
Não	138 (65,4)	34 (63)	
Não relatado / sem informação	68 (32,2)	19 (35,1)	
Ulceração clínica			
Sim	37 (17,5)	19 (35,2)	0,001
Não	114 (54)	16 (29,6)	
Não relatado / sem informação	60 (28,5)	19 (35,2)	

[#] Teste exato de Fisher

O sub-tipo histológico extensivo superficial foi encontrado em 69,2% dos casos do grupo LS – e em 53,7% dos LS+, enquanto o acral-lentiginoso em 9,5% no primeiro grupo e em 27,8% no segundo (Tabela 9).

A frequência da fase de crescimento vertical foi semelhante nas duas populações.

Tumores com espessura de Breslow $\leq 1,0$ mm foram mais freqüentes no grupo LS –, enquanto tumores com $> 4,0$ mm ocorreram mais freqüentemente no LS+.

Os níveis de Clark I, II e III foram identificados em 65% dos casos do grupo LS –, enquanto os níveis IV e V em 53,7% dos casos LS+.

Ulceração histológica foi proporcionalmente mais freqüente no segundo grupo (Tabela 9).

A frequência na identificação histológica de nevo melanocítico associado ao melanoma foi semelhante entre os grupos.

Em 17,5% dos casos LS – não foram encontradas mitoses no tumor primário, enquanto no grupo LS + apenas 1,9% dos tumores não apresentavam mitoses (Tabelas 10, Figura 4).

Invasão vascular/linfática e perineural foram proporcionalmente mais freqüentes no grupo LS + (Tabela 10).

Infiltrado inflamatório intratumoral foi identificado em 27% dos casos LS – e 22,2% dos LS +, enquanto infiltrado inflamatório peritumoral em 47,4% e 50%, respectivamente.

Regressão histológica, quando presente, foi mais prevalente no grupo LS –.

Nódulos satélites, quando identificados histologicamente, foram mais frequentes no grupo LS +.

As margens cirúrgicas foram livres em 76,3% dos casos no primeiro grupo e em 72,2% no segundo.

Tabela 9 – Características histopatológicas das lesões primárias, divididas em grupos LS – e LS +.

VARIÁVEL	LS –	LS +	p
	N (%)	N (%)	
Sub-tipo de melanoma			
Extensivo superficial	146 (69,2)	29 (53,7)	0,016
Nodular	27 (12,8)	4 (7,4)	
Acral-lentiginoso	20 (9,5)	15 (27,8)	
Lentigo-maligno	2 (0,9)	0	
Outro sub-tipo	13 (6,2)	5 (9,3)	
Não classificável	1 (0,5)	0	
Não relatado	2 (0,9)	1 (1,9)	
Fase de crescimento			
Vertical	196 (92,9)	50 (92,6)	0,698 [#]
Radial	10 (4,7)	1 (1,9)	
Não avaliável	1 (0,5)	0	
Não relatado	4 (1,9)	3 (5,6)	
Espessura de Breslow			
≤ 1,0	67 (31,8)	5 (9,3)	<0,0001
1.01-2.0	69 (32,7)	11 (20,4)	
2.01-4,0	46 (21,8)	13 (24,1)	
>4,0	26 (12,3)	24 (44,4)	
Não classificável	1 (0,5)	0	
Sem informação	2 (0,9)	1 (1,9)	
Nível de Clark			
I	1 (0,5)	0	0,0003
II	17 (8,1)	2 (3,7)	
III	119 (56,4)	21 (38,9)	
IV	53 (25,1)	18 (33,3)	
V	11 (5,2)	11 (20,4)	
não avaliável	3 (1,4)	1 (1,9)	
não relatado	7 (3,3)	1 (1,9)	
Ulceração			
Sim	55 (26,1)	21 (38,9)	0,049
Não	148 (70,1)	30 (55,6)	
Não avaliável	1 (0,5)	0	
Não relatado	7 (3,3)	3 (5,6)	
Nevo associado ao melanoma			
Sim	43 (20,4)	10 (18,5)	0,77
Não	165 (78,2)	43 (79,6)	
Não relatado	3 (1,4)	1 (1,9)	

[#] Teste exato de Fisher

Tabela 10 – Características histopatológicas das lesões primárias, divididas em grupos LS – e LS + (continuação).

VARIÁVEL	LS – N (%)	LS + N (%)	p
Índice mitótico agrupado			
0 mitoses	37 (17,5)	1 (1,9)	0,0004
1-6 mitoses	123 (58,3)	31 (57,4)	
> 6 mitoses	42 (19,9)	20 (37)	
Não classificável / Não relatado	9 (4,3)	2 (3,7)	
Invasão vascular/linfática			
Sim	6 (2,8)	6 (11,1)	0,02 [#]
Não	193 (91,5)	47 (87)	
Não classificável / Não relatado	12 (5,7)	1 (1,9)	
Invasão perineural			
Sim	9 (4,3)	9 (16,7)	0,04 [#]
Não	187 (88,6)	43 (79,6)	
Não classificável / Não relatado	15 (7,1)	2 (3,7)	
Infiltrado inflamatório intratumoral			
Sim	57 (27)	12 (22,2)	0,31
Não	138 (65,4)	41 (75,9)	
Não classificável / Não relatado	16 (7,6)	1 (1,9)	
Infiltrado inflamatório peritumoral			
Sim	100 (47,4)	27 (50)	0,92
Não	97 (46)	27 (50)	
Não classificável / Não relatado	14 (6,7)	0	
Regressão			
Sim	49 (23,2)	6 (11,1)	0,049
Não	151 (71,6)	45 (83,3)	
Não classificável / Não relatado	11 (5,2)	3 (5,6)	
Nódulos satélites			
Sim	7 (3,3)	6 (11,1)	0,03 [#]
Não	193 (91,5)	46 (85,2)	
Não classificável / Não relatado	11 (5,2)	2 (3,7)	
Margens cirúrgicas			
Livres	161 (76,3)	39 (72,2)	0,81
Comprometida	41 (19,4)	9 (16,7)	
Não avaliável / Não relatado	9 (4,3)	6 (11,1)	

Teste exato de Fisher

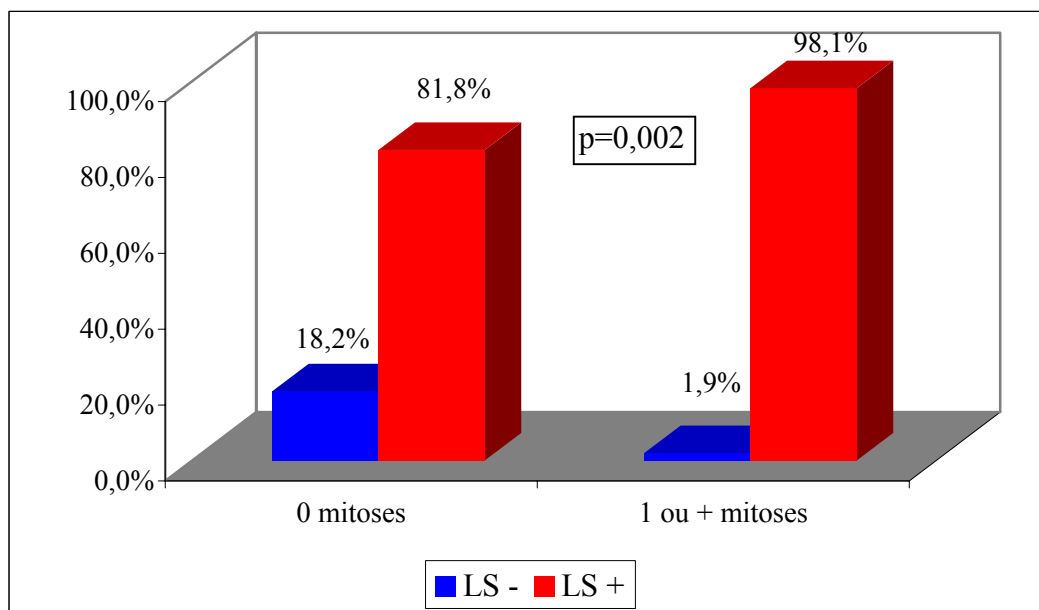


Figura 4 – Número de mitoses agrupadas em 2 grupos.

O tempo médio de seguimento foi de 51,57 meses. Ao término do estudo 78,9% dos pacientes estavam vivos sem doença, enquanto 13,2% faleceram em decorrência da doença (Tabela 11).

Tabela 11 – Status dos pacientes e tempo de seguimento.

Status do paciente	N (%)	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Vivo sem doença	209 (78,9)	55,82	20,71	55,47	12,20	104,33
Vivo com doença	4 (1,5)	56,09	25,28	48,45	35,20	92,27
Morte por câncer	35 (13,2)	37,73	23,55	29,00	11,23	89,67
Morte por outras causas	8 (3)	23,23	26,56	15,15	1,53	83,00
Perdeu seguimento	9 (3,4)	29,78	16,05	29,90	7,23	49,50
TOTAL	265	51,57	22,82	50,40	1,53	104,33

DP: Desvio padrão, **N:** Número de pacientes, **Mínimo:** menor período de seguimento, **Máximo:** maior período de seguimento

O período médio de seguimento do grupo LS – foi 53,23 meses, enquanto no grupo LS + foi 45,05 meses.

No primeiro grupo 84,4% dos pacientes estavam vivos sem doença ao término do período estudado, enquanto no segundo 57,4%. Morte em decorrência da neoplasia foi observada em menos de 10% dos pacientes do primeiro grupo, enquanto no outro grupo este evento ocorreu em 27,8% dos pacientes (Tabela 12).

Tabela 12 – Status dos pacientes e tempo de seguimento nos grupos LS – e LS +.

Status do paciente	LS –			LS +		
	N (%)	Média (DP)*	Mediana*	N (%)	Média (DP)*	Mediana*
Vivo sem doença	178 (84,4)	56,2 (21,1)	55,5	31 (57,4)	53,7 (18)	55,4
Vivo com doença	2 (0,9)	67,7 (34,7)	67,7	2 (3,7)	44,4 (13,1)	44,4
Morte por câncer	20 (9,5)	37,6 (22,6)	28,1	15 (27,8)	37,8 (24,9)	37,0
Morte por OC [#]	4 (1,9)	37,6 (31,9)	29,6	4 (7,4)	8,8 (8,6)	6,4
Perdeu seguimento	7 (3,3)	27,5 (17,2)	28,4	2 (3,7)	37,6 (10,9)	37,6

DP: Desvio padrão; * valores expressos em meses; # **OC:** outras causas

5 DISCUSSÃO

De todas as neoplasias cutâneas, o melanoma é a de maior mortalidade, apesar de sua baixa incidência. Esta, porém, vem aumentando gradativa e constantemente (BARTH et al. 1995). Algumas instituições, tais como a Sociedade Brasileira de Dermatologia, por meio da Campanha Nacional do Câncer da Pele e o Grupo Brasileiro de Melanoma, pelo Programa de Proteção Solar têm realizado ações visando prevenção primária e secundária desta neoplasia. São iniciativas isoladas com alguma resposta imediata, porém a médio e longo prazo não se observam em nosso meio ações que poderiam surtir efeito, revertendo a tendência mundial de aumento na incidência do melanoma.

Como qualquer neoplasia, o melanoma tem bom prognóstico quando precocemente identificado e tratado, com taxas de sobrevida acima de 80% em 5 anos nos estádios iniciais (BALCH et al. 2001b).

O principal fator prognóstico de sobrevida do MC é o status linfonodal, ou seja, o comprometimento ou não dos linfonodos regionais por metástase de melanoma. O comprometimento linfonodal metastático faz com que a taxa de sobrevida em 5 anos se reduza para índices próximos a 50% (BALCH et al. 2001b).

Com o advento da linfadenectomia seletiva, ou pesquisa do linfonodo sentinela (MORTON et al. 1992), a indicação da linfadenectomia eletiva ficou restrita a casos com tumores primários localizados sobre a cadeia linfonodal e que preencham os critérios estabelecidos por BALCH et al. de 1996.

A PLS é um procedimento tecnicamente complexo que requer integração multidisciplinar para sua realização (REINTGEN et al. 2003). MORTON et al.

(1992, 2005b) relatou que para o sucesso da PLS a equipe médica deveria realizar pelo menos 30 procedimentos, fato que o autor denominou de curva de aprendizado.

A PLS inicia-se com uma linfocintilografia que visa:

1. Identificar a(s) cadeia(s) linfonodais de drenagem do melanoma a ser tratado.
2. Identificar possíveis LS(s) de drenagem em trânsito, tais como epitrocleares ou poplíteos.
3. Identificar quantos são os linfonodos denominados LS em cada uma das cadeias de drenagem.
4. Identificar a localização do(s) linfonodo(s) sentinela(s) em relação aos demais linfonodos em cada uma das cadeias já identificadas.

Logo, a medicina nuclear é a base da PLS. Problemas técnicos, inexperiência ou eventualmente até um erro na interpretação da linfocintilografia poderiam levar a conclusões equivocadas a respeito do LS e dificultar ou mesmo impossibilitar os procedimentos subsequentes.

A segunda equipe envolvida na realização da PLS é a equipe cirúrgica propriamente dita, que deverá localizar no intra-operatório todos os LS previamente demarcados e removê-los adequadamente, evitando danificar o mesmo para não prejudicar a análise pelo patologista. Uma vez removido o(s) LS, o cirurgião deverá verificar se não existem outros LS remanescentes que porventura não tenham sido identificados na linfocintilografia (GERSHENWALD et al. 1998a).

A terceira equipe responsável pelo sucesso do procedimento é a patologia. Por meio de cortes seriados e técnicas específicas, o patologista deve identificar possíveis focos microscópicos de tumor (CLEMENTE et al. 2000; RUITER et al. 2002; LANDMAN et al. 2003).

Uma falha em qualquer etapa pode levar ao insucesso do procedimento e a já mencionada curva de aprendizado justifica alguns insucessos apresentados por profissionais iniciantes na PLS.

O LS analisado poderá estar, então, livre ou comprometido por neoplasia. Se não houver comprometimento linfonodal metastático não há necessidade de nenhum tratamento cirúrgico complementar, podendo o paciente ser submetido à radioterapia, imunoterapia ou outros tratamentos adjuvantes baseados em critérios clínicos e histopatológicos (NEGRIER et al. 2006).

Se o LS estiver comprometido por micrometástase de melanoma, o tratamento preconizado é a linfadenectomia, ou seja, remoção cirúrgica de todos os demais linfonodos da base linfonodal comprometida (MORTON et al. 1993b).

Porém com o advento da PLS surgiram inúmeras críticas ao procedimento. A maioria destas foi sendo paulatinamente esclarecidas com o aumento das casuísticas e as publicações subsequêntes, porém ainda persistem alguns serviços nos E.U.A. liderados por iconoclastas, que insistem em questionar o procedimento, apesar de todas as evidências (MEDALIE e ACKERMAN 2003a e b e 2004; ACKERMAN 2005).

Alguns estudos teorizaram que com a remoção do LS e ligadura dos ductos linfáticos haveria aumento da incidência de metástases em trânsito (THOMAS e CLARK 2004; MOLENKAMP et al. 2005). Publicações recentes demonstraram que tais hipóteses não são verdadeiras, e que as taxas de metástases em trânsito com ou sem a PLS são semelhantes (KRETSCHMER et al. 2005; VAN POLL et al. 2005).

Outros questionaram a importância da linfadenectomia após a PLS, pois demonstraram não haver diferença na taxa global de sobrevida com a realização ou

não da linfadenectomia radical imediatamente após a PLS ou o seguimento até eventual recidiva linfonodal (WONG et al. 2006). Outros ainda tentaram identificar grupos de risco ou criar modelos prognósticos para restringir a indicação da linfadenectomia complementar após a PLS resultar positiva, pois em apenas 20% dos casos encontram-se outros linfonodos, além do LS, comprometidos por neoplasia (COCHRAN et al. 2004; SABEL et al. 2005).

As críticas mais contundentes foram baseadas no fato que a PLS não alterou, nos estudos iniciais, a taxa global de sobrevida dos pacientes com melanoma cutâneo quando se comparou a linfadenectomia radical imediatamente após a PLS com LS + e a linfadenectomia radical tardia, após detecção clínica da metástase linfonodal (GUTZMER et al. 2005; ROKA et al. 2005). O que se discutia era se não haveria diferença na sobrevida dos pacientes com micro ou macrometástase linfonodal de MC, pois estes autores acreditavam que estes pacientes possuíam prognóstico semelhante, uma vez que seriam indivíduos com doença linfonodal metastática, independente do tamanho da metástase.

Com o objetivo de esclarecer estas questões, vários estudos multicêntricos foram iniciados e ainda estão em curso (MORTON et al. 1999; MCMASTERS 2001; REINTGEN et al. 2004a e b).

O primeiro e maior destes teve seus resultados preliminares apresentados pelo Dr. Donald Morton em 2005 no Congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) (MORTON et al. 2005a e 2006, BALCH e CASCINELLI 2006). Com 2001 pacientes seguidos por 54 meses, os autores demonstraram aumento no intervalo livre de doença em cinco anos quando compararam a PLS com a ampliação das margens cirúrgicas sem abordagem linfonodal alguma. Demonstraram também

um discreto aumento na sobrevida global dos pacientes que, submetidos a PLS com LS +, foram imediatamente operados (linfadenectomia), quando comparados com os casos em que, apesar do LS +, não se abordou cirurgicamente a cadeia linfonodal comprometida. Estes resultados promissores devem provavelmente ser ratificados ao término do estudo, sepultando definitivamente as dúvidas e controvérsias sobre a utilidade da PLS no tratamento do melanoma cutâneo.

Neste estudo, analisando os pacientes portadores de melanoma cutâneo que foram tratados de setembro de 1997 a dezembro de 2003 no Hospital do Câncer – A. C. Camargo, procuramos identificar fatores clínicos, histopatológicos e até grupos de risco para micrometástase de melanoma no LS.

Utilizou-se a classificação de BALCH et al. (2001a) para a definição do termo micrometástase de melanoma, por ser mais abrangente.

A revisão das lâminas e do bloco de parafina foi utilizada como critério de inclusão para evitar possíveis erros diagnósticos. Todos os casos cujas biópsias foram realizadas em outros serviços foram submetidos à re-análise pelo Departamento de Patologia do Hospital do Câncer – A. C. Camargo.

O período de seguimento de 2 anos objetivou identificar os casos falso-negativos, ou seja, aqueles que, após a realização “com sucesso” da PLS e cujo LS resultou negativo para micrometástase, apresentaram recidiva linfonodal na mesma base de drenagem abordada. O período específico de 2 anos foi baseado em estudos que relataram a maioria das recorrências locorregionais neste período (FINCHER et al. 2003; WAGNER et al. 2003). Estas recorrências, após a PLS, teriam duas possíveis explicações:

- 1) Houve um erro na realização da PLS: ou da medicina nuclear que não identificou corretamente o LS, ou da equipe cirúrgica, removendo linfonodos que não seriam os verdadeiros linfonodos sentinelas, ou ainda da anatomia patológica, não identificando o foco metastático no LN.
- 2) A história natural da doença: o melanoma tratado era biologicamente agressivo, e a recidiva seria considerada como uma evolução da doença.

Como não foi objetivo do presente estudo analisar tais ocorrências, a recorrência linfonodal regional foi considerada como critério de exclusão.

Utilizou-se também como critério de exclusão a ampliação prévia das margens cirúrgicas pois após a realização desta, o local onde seria injetado o radiofármaco e o azul patente seria distante da verdadeira topografia da lesão primária, o que poderia levar à identificação de algum outro linfonodo na linfocintilografia, não sendo este o verdadeiro linfonodo sentinela.

Outro critério de exclusão empregado foi a realização da PLS em outro serviço. Sem o conhecimento das condições de realização do procedimento, não se poderia assegurar que todas as etapas foram seguidas corretamente e o procedimento realizado conforme o protocolo estabelecido pelo GBM e utilizado no Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital do Câncer (NEVES et al. 2003).

O quarto e último critério de exclusão foi o insucesso na identificação do LS no intra-operatório, pois sem identificação deste e conseqüente estudo anatomopatológico não se poderia classificar o paciente nos grupos LS – ou LS +.

Dos 269 pacientes inicialmente selecionados, quatro foram excluídos por recorrência linfonodal, o que correspondeu a 1,5%. Os índices de recorrência relatados na literatura após PLS negativa vão de 1 a 10%, logo o índice obtido

corresponde ao relatado mundialmente (GERSHENWALD et al. 1998a; CLARY et al. 2001; FINCHER et al. 2003; YEE et al. 2005). A revisão das lâminas e dos blocos de parafina destes pacientes que apresentaram recidiva não identificou nenhum caso falso negativo na anatomia patológica, o que nos permitiu concluir que os procedimentos foram realizados corretamente e que a recidiva regional foi manifestação clínica de evolução natural da doença.

O número de pacientes arrolados nesta pesquisa refletiu a casuística do Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital do Câncer A. C. Camargo. Esta foi semelhante à grande maioria das publicações encontradas na literatura, principalmente quando se trata de casuística de serviços isolados e não de trabalhos cooperativos ou multicêntricos (CLARY et al. 2001; LEONG et al. 2005; YEE et al. 2005).

A taxa de positividade do LS na PLS foi de 20,07%, semelhante aos índices encontrados por outros autores (MORTON et al. 1992; THOMPSON et al. 1995; GERSHENWALD et al. 1999; REINTGEN et al. 2003).

O pequeno predomínio de pacientes do sexo feminino na população estudada foi compatível com dados de literatura, assim como a maioria dos pacientes ser de fototipos I e II (BERWICK e WEINSTOCK 2003). Optou-se por caracterizar os pacientes pelos fototipos de pele, segundo a classificação de FITZPATRICK (1988) visando uniformizar a caracterização desta população em um país com grande miscigenação, e então agrupar todos os pacientes pardos, mulatos e negros em um único grupo devido, também, a baixa prevalência destes pacientes na população estudada. A média de idade dos pacientes ao redor dos 50 anos também foi semelhante à da literatura.

Os dois grupos estudados (LS – e LS+) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes quanto ao sexo e idade dos pacientes. Agrupando os pacientes em 2 populações, com idades de um a 59 anos e 60 anos ou mais, também não houve diferença estatística entre eles ($p=0,62$). Alguns estudos relataram maiores índices de positividade do LS em indivíduos jovens, porém este fato não foi observado neste estudo (CHAO et al. 2004; SONDAK et al. 2004; THOMPSON e SHAW 2004).

Houve diferença estatística na variável fototipo de pele entre os dois grupos, sendo que houve proporcionalmente mais indivíduos de fototipos III a VI no grupo LS +. Porém, analisando-se os grupos isoladamente, notou-se que estes pacientes apresentavam espessura média de Breslow de 4,53mm, enquanto os brancos de 2,45mm. Esta diferença na espessura de Breslow fez com que no primeiro ocorressem mais casos LS +. Pareando-se a espessura de Breslow e a ulceração, a variável fototipo de pele não apresentou impacto na positividade do LS (Anexos-Tabela 1).

O fato de a maioria dos pacientes não ter relatado grande exposição solar relacionada ao trabalho possivelmente foi devido ao Hospital ser localizado na cidade de São Paulo e a maioria dos pacientes provenientes de área urbana.

A história pessoal positiva para melanoma cutâneo em 3% dos pacientes corresponde a uma peculiaridade desta neoplasia, pois dados de literatura demonstram que 5% dos pacientes tratados por MC terão um segundo melanoma primário, mas este antecedente não representou impacto algum na positividade do LS (ARIYAN et al. 1995).

A história familiar positiva foi relatada por 5,7% dos pacientes e também foi semelhante à da literatura (KOPF et al. 1986, SA et al. 2004). Este valor é devido ao fato que pacientes com antecedente familiar de MC tendem a procurar serviços médicos especializados, visando a identificação precoce de neoplasia cutânea ou acompanhamento dos nevos melanocíticos. Esta, porém, foi estatisticamente diferente nos dois grupos, com menor taxa de positividade do LS nos pacientes com antecedente familiar de melanoma cutâneo ($p=0,042$). Comparando-se os grupos, a média da espessura de Breslow dos pacientes com HF de melanoma foi 2,03 mm, enquanto que no outro grupo foi de 2,63 mm. Analisando este antecedente e a positividade do LS, após pareamento da espessura de Breslow, não se observou impacto estatístico no status do LS (Anexos-Tabela 2).

As alterações actínicas da pele encontradas na metade dos pacientes caracterizaram uma população de indivíduos brancos vivendo em um país tropical, e só não foram mais prevalentes porque se tratava de população urbana.

Dados de literatura mostram maior frequência de indivíduos de olhos claros em populações tratadas de melanoma, enquanto a cor dos cabelos não, mas neste estudo estas características não foram preponderantes, possivelmente devido à miscigenação de raças em nosso meio (ANG et al. 1998).

A pele actínica, olhos claros e cabelos claros não apresentaram nenhuma correlação estatística com os grupos analisados.

A presença de nevos atípicos está relacionada com maior risco de desenvolvimento de MC e tal característica foi observada em 3,8% desta coorte (BAUER e GARBE 2003) (Tabela 2). Não foi objetivo deste estudo estudar a síndrome do nevo displásico. Possivelmente alguns destes 10 pacientes são

portadores desta síndrome, mas eles não foram isoladamente identificados neste estudo. Este antecedente não foi mais freqüente em nenhum dos grupos.

Houve relato de nevos melanocíticos congênitos em 12% dos casos e destes, a maioria eram pequenos. Existem muitos estudos sobre nevos melanocíticos congênitos gigantes e o risco de desenvolvimento de melanoma cutâneo (ZAAL et al. 2004). A maioria destes estudos avalia este risco entre 1 e 30%, porém poucos estudos abordam o tema nevos congênitos pequenos e melanoma cutâneo. RHODES e MELSKI, em 1982, estimou que a presença destas lesões aumenta em 21 vezes o risco do desenvolvimento de melanoma. Na casuística estudada a maioria das lesões congênitas relatadas foi de pequeno tamanho e um caso foi de nevo melanocítico congênito gigante.

Porém quando o antecedente de nevo congênito foi relatado e classificado como pequeno, médio e grande, houve diferença estatística entre a presença do primeiro e dos demais nos grupos LS – e + (Figura 1). Os indivíduos que apresentaram nevo congênito médio ou gigante foram mais freqüentes no grupo LS+ ($p=0,038$). Tal dado está relacionado com o fato já citado do Hospital do Câncer ser um centro de referência, recebendo apenas pacientes com diagnóstico de neoplasia e também devido à dificuldade no diagnóstico de malignização do nevo congênito gigante. As dimensões destas lesões e a profundidade e densidade do pigmento melânico dificultam a dermatoscopia, enquanto que nodulações que habitualmente ocorrem em sua superfície são semelhantes a nodulações decorrentes da malignização destas, o que dificulta e retarda o diagnóstico clínico, fazendo com que os pacientes sejam encaminhados tardiamente, aumentando as chances de metastatização para o LS. Na análise comparativa entre o tamanho do nevo congênito

e positividade do LS, pareando-se Breslow e ulceração, não houve diferença estatística (Anexo 1-Tabela 3).

A presença de nevos melanocíticos múltiplos, principalmente em grande número é reconhecidamente fator de risco para o MC, e tal característica clínica também foi encontrada em uma parcela da população estudada, mas não foi estatisticamente diferente nas duas sub-populações analisadas (BAUER et al. 2005).

Queimaduras solares, principalmente na infância, também são reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento do MC (CHO et al. 2005). Nesta amostra 43% dos pacientes relataram ter tido ao menos uma queimadura solar grave, a maior parte destas na infância. Porém ao se analisar esta variável categorizada em quatro sub-grupos segundo a espessura de Breslow não se encontrou significância na positividade do LS (Tabela 7). Analisando-se estes pacientes reagrupados em outras duas variáveis, a saber, com uma ou mais queimaduras solares em qualquer época da vida versus nenhuma queimadura, ainda assim não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,26$).

Efélides são características da pele de pessoas fotossensíveis que se expuseram ao sol, e o aparecimento precoce destas lesões caracteriza indivíduos de pele clara que se expuseram ao sol em demasia. Tal característica esteve presente em um quarto dos pacientes estudados, mas não representou qualquer relação com a positividade do LS.

A alta prevalência de indivíduos claros, com antecedentes de queimaduras solares e características clínicas de exposição solar excessiva demonstra a necessidade de prevenção em nível primário, conforme já foi relatado no início desta discussão.

Melanoma cutâneo relacionado com a gravidez foi relatado por 5,4% das mulheres. Como esta neoplasia acomete qualquer faixa etária e ocorre em mulheres na idade fértil, pode obviamente ocorrer durante a gravidez. Estudos relatavam pior prognóstico quando o MC ocorria durante a gestação, porém as populações estudadas não eram semelhantes e os melanomas das grávidas eram de maior espessura que os dos grupos controles. Quando todas as variáveis foram pareadas, não se observou diferença de prognóstico (MACKIE 2003). A concomitância de gravidez e melanoma cutâneo não teve influência na positividade do LS para micrometástase de melanoma.

O número de dados clínicos classificados como não relatados variou de 2,3% a 11,3%. Vários fatores contribuíram para estes índices:

- Pacientes que, seguidos naquela Instituição por alguns anos, abandonaram o seguimento por perda do plano de saúde ou até por vontade própria.
- Pacientes que faleceram e os dados clínicos não haviam sido ainda catalogados.
- Pacientes ainda em seguimento, mas cujos dados não foram inseridos/atualizados no banco de dados. Durante este estudo, estes pacientes foram convocados, mas não compareceram.

A distribuição topográfica das lesões primárias neste estudo foi demonstrada no Figura 3, caracterizando maior frequência das lesões nos membros. No sexo feminino houve maior prevalência de lesões localizadas nas extremidades, enquanto nos homens as lesões predominaram na cabeça e tronco (Anexo 1-Tabela 4), características estas que foram observadas na maioria dos levantamentos epidemiológicos (BUZAID et al. 1997; AVERBOOK et al. 2002; LEITER et al.

2004). Porém, ao se analisar a localização topográfica por sexo e positividade do LS, não houve diferença estatística (Anexo 1-Tabela 5).

A regressão clínica foi observada em 3,37% dos pacientes. Comparando-se os dois grupos estudados, não houve diferença estatística entre eles.

A ulceração clínica foi relatada por 49,1% dos pacientes e quando se comparou as duas populações houve diferença estatística entre elas. A presença da ulceração clinicamente detectável foi mais freqüente nos pacientes do grupo LS + (p=0,001). A ulceração, quando detectada clinicamente, pode ser característica de tumores primários localmente avançados. Devido ao tamanho destas lesões, as células localizadas na porção central do tumor podem sofrer hipóxia e morte celular, e em tumores cutâneos levar a ulceração da sua superfície. Para confirmar a hipótese acima, comparou-se a espessura média de Breslow dos pacientes que relataram ulceração clínica com aqueles que não relataram tal ocorrência: no grupo LS + a espessura média foi de 4,4mm, enquanto no outro grupo de 1,78mm, portanto os tumores com ulceração clinicamente detectável foram em média mais espessos que os sem ulceração (p<0,001). Para se avaliar se esta característica foi um fator independente de prognóstico, procedeu-se a análise comparativa pareando-se as espessuras dos tumores primários. Em nenhum dos grupos a ulceração clínica, isoladamente, foi estatisticamente significativa para a positividade do LS (Anexo 1-Tabela 6).

O relato de regressão clínica da lesão primária foi comparado com a identificação, nestes casos, de regressão histológica e observou-se correlação estatística entre estas variáveis (Anexo 1-Tabela 7). A mesma significância estatística

foi identificada quando se comparou ulceração clínica com ulceração histológica (Anexo 1-Tabela 8).

O grande número de dados não relatados nestas duas últimas variáveis foi decorrente de vários fatores, alguns deles já previamente citados, mas outro fator que contribuiu para que este índice fosse próximo a 30% foi o critério de seleção empregado para se caracterizar a resposta como sim, não ou sem informação. Informações clínicas fornecidas pelo paciente sobre a lesão primária que não caracterizassem, conforme descrito anteriormente, uma regressão clínica ou ulceração, assim como respostas que não pudessem ser consideradas verdadeiramente negativas foram classificadas como “sem informação”.

A distribuição das lesões primárias segundo o sub-tipo foi semelhante à de relatos de literatura, sendo o melanoma extensivo superficial mais freqüente, em segundo lugar o melanoma acral-lentiginoso, depois o nodular e por último o melanoma lentigo maligno (CROWSON et al. 2003). Nesta análise, sub-tipos menos freqüentes de MC e lesões *in situ* com regressão foram agrupados em “outro sub-tipo” e este grupo correspondeu a 6,8% dos casos. A maioria dos pacientes na população estudada foi composta por indivíduos da raça branca, e como melanoma extensivo superficial é mais freqüente nestes indivíduos, ele foi o mais prevalente. O melanoma acral-lentiginoso é o sub-tipo de MC mais freqüente nas raças negra e amarela, e foi o segundo em freqüência neste estudo, provavelmente devido à miscigenação da população brasileira, apesar de na casuística apresentada haver baixa prevalência de “não brancos” e amarelos. Para exemplificar a predominância deste sub-tipo de melanoma em mulatos e negros, basta observar a experiência do Departamento de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,

chefiado pelo Prof. Dr. Marcus Maia, em que há grande proporção de pacientes pardos, mulatos e negros e o sub-tipo acral-lentiginoso é tão ou mais prevalente que o extensivo superficial na casuística daquela Instituição (MAIA et al. 2002).

Em análise univariada, houve diferença estatística entre os sub-tipos de MC e a positividade do LS ($p=0,016$), sendo que o sub-tipo acral-lentiginoso foi responsável por quase um terço de todos os casos de LS +, apesar de corresponder a apenas 13% dos melanomas (Tabela 9). Por se tratar de lesões com pouca ou nenhuma pigmentação e facilmente confundidas com calosidades, mal perfurante, úlceras de estase ou verrugas plantares, o diagnóstico de melanoma é muitas vezes tardio, e as lesões primárias espessas. Comparando-se a espessura do tumor primário com o sub-tipo, observou-se nesta população que os melanomas extensivos superficiais apresentaram espessura média de 1,81mm, enquanto os acrais 4,71mm ($p<0,001$). Para se avaliar se esta característica foi um fator independente de prognóstico, procedeu-se a análise comparativa pareando-se as espessuras dos tumores primários e a ulceração. Apenas nos melanomas finos e não ulcerados o sub-tipo acral foi estatisticamente significativo para positividade do LS ($p=0,027$) (Anexo 1- Tabela 9). Uma crítica que se faz a esta conclusão seria que nos pacientes ora estudados houve uma seleção de pacientes com melanomas acrais finos que foram submetidos à PLS. A PLS não foi indicada para todos os pacientes com este sub-tipo de melanoma, mas apenas para aqueles com lesões de maiores dimensões submetidas à biópsias incisionais. Como não se realizou o procedimento em todos, podemos ter um desvio de seleção que poderia nos levar a conclusões incorretas. Para solucionar tal questão deveríamos submeter todos os pacientes com melanoma acral fino à PLS. Estudos futuros possivelmente responderão a esta questão.

A fase vertical de crescimento foi mais freqüente devido aos critérios de inclusão neste trabalho: foram analisados apenas pacientes submetidos a PLS e a fase radial de crescimento é característica de melanomas iniciais, mais finos em espessura, nos quais não se realiza habitualmente a PLS, a não ser que estas lesões apresentem ulceração, regressão ou nível de Clark IV ou superior, quando, então, se indica a PLS (NEVES et al. 2003). Alguns autores preconizaram indicar a PLS em todos os melanomas com fase vertical de crescimento (OLIVEIRA FILHO et al. 2003). Nesta população, a fase vertical de crescimento não acarretou aumento da positividade do LS quando se analisou este fator independentemente da espessura do tumor ($p=0,698$), bem como quando se analisou esta nos melanomas finos ($p=0,543$) (Anexo 1-Tabela 10).

Mais de 50% dos casos estudados possuíam espessura de Breslow menor que 2mm, caracterizando o perfil do paciente atendido na Instituição: a maioria destes de bom nível sócio-econômico e possuindo algum convênio médico, que os levou a procurar atendimento médico precocemente.

A espessura do tumor primário foi um fator estatisticamente significativo para a positividade do LNS ($p<0,0001$), sendo menor a taxa de positividade nos melanomas finos e maior nos espessos, em concordância com a literatura (REINTGEN et al. 2003) (Tabela 9). Nos melanomas com espessura menor que 1mm esta taxa foi de 6,9%, enquanto naqueles com mais de 4mm, de 48% (Tabela 9), dados também semelhantes aos encontrados na maioria dos estudos. O melanoma com menor espessura no grupo LS positivo possuía 0,37mm e era acral-lentiginoso.

O nível de invasão de Clark apresentou distribuição normal nesta população e também foi relacionado com a positividade do LS ($p=0,0003$) (Tabela 9). Porém, ao

se analisar o impacto do nível de Clark na positividade do LS nos melanoma finos, intermediários e espessos, não se observou tal significância estatística (Anexos-Tabela 11). Em banco de dados de 17.600 casos de melanoma, BALCH et al. em 2001b, demonstrou que o nível de Clark é o segundo fator prognóstico de maior impacto na positividade do LS, atrás apenas do índice de Breslow nos melanomas finos, enquanto que nas demais espessuras, a ulceração representava maior importância estatística. Tal fato não foi observado neste estudo, possivelmente devido ao pequeno número de casos estudados.

A ulceração histológica foi identificada em quase 30% dos casos e sua influência na positividade do linfonodo sentinela foi identificada, assim como relatado por BALCH e LANGE em 2001, porém com menor impacto que a espessura de Breslow ou o nível de Clark ($p=0,049$). Analisando esta influência nos melanomas finos, intermediários e espessos, observou-se que a ulceração, assim como o nível de Clark, também não foi fator prognóstico relevante para a positividade do LS (Anexo 1-Tabela 12).

Histologicamente observou-se neste estudo que 20% dos melanomas apresentavam nevo melanocítico associado, o que caracteriza que estas lesões poderiam ser oriundas da malignização de nevos melanocíticos pré-existentes, quer sejam congênitos ou adquiridos. Esta porcentagem reflete apenas os nevos cujas células ainda puderam ser identificadas e diferenciadas das do melanoma, logo, a real proporção dos melanomas cutâneos que foram oriundos da malignização de nevos pré-existentes deve ser maior que os 20% aqui encontrados. A identificação da concomitância de nevo com melanoma, porém, não representou qualquer impacto na positividade do LS (Tabela 9).

O índice mitótico foi definido como o número de mitoses na lesão primária contadas em 10 campos de grande aumento. Mais de 80% dos casos possuíam ao menos uma mitose. O número de mitoses agrupadas em 3 sub-populações, a saber: com 0 mitoses, de 1 a 6 mitoses ou mais de 6 mitoses, apresentou impacto na positividade do LS ($p=0,0004$) (Tabela 10). Reagrupando os pacientes em um grupo com ao menos uma mitose e outro sem nenhuma, o primeiro teve significativamente mais casos de LS + (Figura 4), porém, ao se analisar o impacto do índice mitótico na positividade do LS nos melanoma finos, intermediários ou espessos, não se identificou correlação estatística (Anexo 1- Tabela 13). Alguns autores têm preconizado mudança no critério de contagem de mitoses, de campo de grande aumento para milímetro quadrado pois, dependendo do microscópio utilizado, pode haver variação no tamanho do campo visual, e, conseqüentemente, no número de mitoses visualizadas (CHAO et al. 2004; THOMPSON e SHAW 2004).

Invasão vascular/linfática e perineural, apesar de pouco prevalentes tanto na literatura quanto nos casos aqui estudados, também apresentaram significância estatística na positividade do LS (Tabela 10). Em ambos grupos, quando esta característica esteve presente, cinquenta por cento dos pacientes apresentavam LS + (Tabela 13). Na literatura observa-se que estas variáveis são relacionadas com maior risco de recidiva local, em trânsito e até sistêmica, e menos com o risco de metástase linfonodal (CLARK et al. 1989). Quando se comparou estas características pareando-se Breslow e ulceração, não houve diferença estatística (Anexo 1-Tabela 14 e 15).

A resposta inflamatória à fase de crescimento vertical do melanoma é considerada em alguns estudos como um fator que pode influenciar o prognóstico, e

é caracterizada pelo infiltrado inflamatório (CROWSON et al. 2003). Tal característica foi observada em uma parcela da população analisada, mas não representou impacto na positividade do LS (Tabela 10).

A regressão detectada no melanoma primário também é considerada fator de pior prognóstico (SLINGLUFF et al. 1988). Conforme já previamente relatado, sua identificação na lesão primária pode elevar em 10 vezes o risco de metástase linfonodal (OLAH et al. 2003). Neste estudo esta característica foi identificada em 20,8% dos pacientes, e foi estatisticamente mais prevalente no grupo LS + ($p=0,049$). Porém, ao se analisar esta variável em sub-grupos, segundo a espessura do tumor, não se observou significância estatística no status do LS (Anexo 1-Tabela 16).

Os critérios utilizados no estudo para a PLS foram baseados em publicação do Grupo Brasileiro de Melanoma que, nos melanomas com espessura menor que 0,76mm, deve ser realizada apenas se houver ulceração, regressão ou Clark igual ou superior a IV (NEVES et al. 2003). No sub-grupo de pacientes com espessura de Breslow entre 0,76mm e 1,0mm o risco de metástase linfonodal é superior a 5%, portanto tais pacientes seriam elegíveis para a PLS. Na casuística do Hospital do Câncer não se observou aumento da positividade do LS nos melanomas finos quando algumas das três características acima citadas estavam presentes, possivelmente devido ao pequeno de casos analisados. Neste mesmo sub-grupo de pacientes foi identificado como fator de risco o sub-tipo acral-lentiginoso, quando o melanoma não estava ulcerado.

Satelitose microscópica é uma das características histológicas do melanoma primário que, quando presente, está relacionada a pior prognóstico (DAY et al. 1981). Histologicamente corresponde a ninhos de células de melanoma separados do

tumor, porém próximos ao mesmo. HARRIST et al. em 1984, correlacionou esta característica com maior índice de metástase linfonodal. Neste estudo a satelitose foi observada em 13 pacientes e, destes, seis apresentaram metástase linfonodal no LS. Comparando com os demais pacientes, esta variável apresentou significância estatística na positividade do LS ($p=0,03$) (Tabela 10). Quando se analisou a satelitose microscópica e o status do LS, pareando-se Breslow e ulceração, não houve diferença estatística (Anexo 1-Tabela 17xxx).

As margens cirúrgicas relatadas neste trabalho estavam livres em 75% dos casos (Tabela 10). Tais margens se referem às margens aplicadas por ocasião da biópsia da lesão primária, e não às margens finais após o término do tratamento cirúrgico. Logo, em 18,9% dos pacientes foi realizada biópsia incisional na lesão primária e observou-se, após estudo comparativo entre os grupos LS – e LS+, que as margens empregadas na biópsia não apresentaram influência na positividade do LS (Tabela 10). Discute-se que a biópsia incisional poderia levar a disseminação hematogênica do melanoma devido à manipulação direta do tumor (AUSTIN et al. 1996), porém vários estudos, inclusive estudos governamentais, não identificaram tal relação e autorizam esta prática no diagnóstico do melanoma (NIH 1993; SOBER et al. 2001; HOUGHTON et al. 2004).

O tempo de seguimento médio de 51 meses foi adequado à proposta deste estudo e não visou analisar a sobrevida. A diferença no tempo de seguimento entre os grupos estudados foi decorrente do maior número de óbitos que ocorreram no grupo LS+. A perda de seguimento, semelhante entre os grupos estudados, foi de apenas 3,4% dos pacientes e demonstrou a grande adesão dos pacientes ao tratamento na Instituição analisada. No grupo LS – 9,5% dos pacientes faleceram em decorrência

do melanoma, enquanto no LS + a proporção de óbitos com a mesma causa foi quase 3 vezes maior (27,8%) ($p < 0,001$). Mesmo não tendo como objetivo a análise da sobrevida, observou-se que 84,4% dos pacientes do grupo LS- estavam vivos sem doença após um período médio de mais de 4 anos, enquanto que no outro grupo estavam vivos ao final do estudo apenas 57,4%. Retirando-se do cálculo as mortes por outras causas e a perda de seguimento, oitenta e nove por cento dos pacientes do grupo LS- estavam vivos sem doença após período médio de 51 meses, enquanto que no grupo LS+ apenas 64,5% encontravam-se nas mesmas condições. Porém, para afirmarmos que esta desproporção no número de pacientes vivos foi única e exclusivamente decorrente do LS+, deveríamos analisar uma população muito maior pacientes, todas as outras variáveis envolvidas deveriam ser pareadas, realizando-se uma análise multivariada, e o período de seguimento do estudo deveria ser de, no mínimo, 5 anos.

6 CONCLUSÕES

O estudo do valor preditivo de características clínicas e histopatológicas do melanoma cutâneo primário sobre a positividade do linfonodo sentinela para micrometástase de melanoma nos permitiu concluir que:

Em análise univariada, as características clínicas relacionadas com maior índice de comprometimento metastático do linfonodo sentinela foram:

- o Fototipo de pele.
- o Ulceração clinicamente identificada na lesão primária.
- o Quando o melanoma foi oriundo de nevo congênito, o tamanho médio ou gigante deste.

Em análise univariada, a característica clínica relacionada com menor índice de comprometimento metastático do linfonodo sentinela foi:

- o História familiar

Em análises multivariadas, nenhuma característica clínica apresentou impacto estatístico no status do linfonodo sentinela.

Entre as características histopatológicas estudadas, foram relacionadas com maior taxa de positividade do LS:

- o Sub-tipo acral-lentiginoso de melanoma.

- o Espessura do tumor primário (Breslow).
- o Nível de Clark IV V.
- o Ulceração histológica.
- o Índice mitótico (acima de 1 mitose por CGA).
- o Invasão vascular/linfática
- o Invasão perineural.
- o Regressão.
- o Nódulos satélites.

Em análises multivariadas, as seguintes variáveis histopatológicas apresentaram impacto na positividade do linfonodo sentinela:

- o Espessura do tumor primário (Breslow).

Os pacientes portadores de melanoma cutâneo com sub-tipo acral lentiginoso, espessura < 1,00mm e sem ulceração apresentaram maior risco de comprometimento metastático do LS.

O número de óbitos causados por melanoma no grupo LS+ foi 25,5% maior que no grupo LS-.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[Anonymous] Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins. W.H.O. Collaborating Centres for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Melanoma. **Eur J Cancer** 1980; 16:1079-85.

Ackerman AB. Reviewer conflicts of interest should be disclosed. **J Am Acad Dermatol** 2005; 52:538-9.

Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE Jr, Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. **Surgery** 2003; 134:542-7.

Ang CG, Kelly JW, Fritschi L, et al. Characteristics of familial and non-familial melanoma in Australia. **Melanoma Res** 1998; 8:459-64.

[ACS] American Cancer Society. **Cancer facts and figures**. [PDF/Adobe Acrobat] 2004; [60 pages] Available from: < URL: http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF_finalPWSecured.pdf> [2004 nov 10]

Ariyan S, Poo WJ, Bolognia J, et al. Multiple primary melanomas: data and significance. **Plast Reconstr Surg** 1995; 96:1384-9.

Austin JR, Byers RM, Brown WD, Wolf P. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. **Head Neck** 1996; 18:107-17.

Averbook BJ, Fu P, Rao JS, Mansour EG. A long-term analysis of 1018 patients with melanoma by classic Cox regression and tree-structured survival analysis at a major referral center: Implications on the future of cancer staging. **Surgery** 2002; 132:589-602.

Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. **Ann Surg** 1978; 188:732-42.

Balch, CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Richards PC, Maddox WA. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. **Cancer** 1979; 43:883-8.

Balch CM. Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma. **J Am Acad Dermatol** 1980; 3:511-24.

Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). **Ann Surg** 1981; 193:377-88.

Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional Lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. **Ann Surg** 1996; 224:255-66.

Balch CM, Soong SJ, Ross MI, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4 mm). **Ann Surg Oncol** 2000; 7:87-97.

Balch CM, Lange JR. Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for cancer: an overview. **Ann Surg Oncol** 2001; 8(9 Suppl):1S-4S.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. **J Clin Oncol** 2001a; 19:3635-48.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. **J Clin Oncol** 2001b; 19:3622-34.

Balch CM, Cascinelli N. Sentinel-node biopsy in melanoma. **N Engl J Med** 2006; 355:1307-17.

Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. **J Am Coll Surg** 1995; 181:193-201.

Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development: a comprehensive review of epidemiological data. **Pigment Cell Res** 2003; 16:297-306.

Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. **Int J Cancer** 2005; 115:121-6.

Brechtbühl ER, Neves RI, Landman G, Maia M, Enokihara M. Manual de preenchimento e protocolo completo do registro brasileiro de melanoma (RBM). **Acta Oncol Bras** 2003; 23(nº esp.):466-70.

Berwick M, Weinstock MA. Epidemiology: current trends. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. **Cutaneous melanoma** 4th ed. St. Louis (MI): Quality Medical; 2003. p.15-23.

Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. **Surg Gynecol Obstet** 1977; 145:691-2.

Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. **J Clin Oncol** 1997; 15:1039-51.

Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. **Lancet** 1998; 351:793-6.

Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. **Ann Surg Oncol** 2000; 7:469-74.

Chao C, Martin RC 2nd, Ross MI, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. **Ann Surg Oncol** 2004; 11:259-64.

Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. **J Clin Oncol** 2005; 23:2669-75.

Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. **J Natl Cancer Inst** 1989; 81:1893-904.

Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. **Ann Surg** 2001; 233:250-8.

Clemente C, Cook M, Ruiter D, Mihn MC. **Histopathologic diagnosis of melanoma**. Italy: Grafiche Rekord; 2000. (World Health Organization Melanoma Program)

Cochran AJ, Wen DR, Huang RR. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. **Mod Pathol** 2004; 17:747-55.

Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long-term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2 cm versus 5 cm

resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. **Cancer** 2000; 89:1495-501.

Cosimi AB, Sober AJ, Mihm MC, Fitzpatrick TB. Conservative surgical management of superficially invasive cutaneous melanoma. **Cancer** 1984; 53:1256-9.

Crowson AN, Magro CM, Barnhill RL, Mihm MC. Pathology. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. **Cutaneous melanoma** 4th ed. St. Louis (MI): Quality Medical; 2003. p.171-206.

Day CL Jr, Harrist TJ, Gorstein F, et al. Malignant melanoma: prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. **Ann Surg** 1981; 194:108-12.

Dowlathshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. **Cancer** 1997; 80:1188-97.

Duprat J, Silva DCP, Coimbra FJF, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: Analysis of 240 consecutive cases. **Plast Reconstr Surg** 2005; 115:1944-51.

Fincher TR, McCarty TM, Fisher TL, et al. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. **Am J Surg** 2003; 186:675-81.

Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. **Melanoma Res** 2004; 14:141-5.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. **Arch Dermatol** 1988; 124:869-71.

Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. **J Clin Oncol** 1998a; 16:2253-60.

Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. **Surgery** 1998b; 124:203-10.

Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. **J Clin Oncol** 1999; 17:976-83.

Gradilone A, Ribuffo D, Silvestri I, et al. Detection of melanoma cells in sentinel lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction: prognostic significance. **Ann Surg Oncol** 2004; 11:983-7.

Gutzmer R, Al Ghazal M, Geerlings H, Kapp A. Sentinel node biopsy in melanoma delays recurrence but does not change melanoma-related survival: a retrospective analysis of 673 patients. **Br J Dermatol** 2005; 153:1137-41.

Haigh PI, Lucci A, Turner RR, et al. Carbon dye histologically confirms the identity of sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. **Cancer** 2001; 92:535-41.

Harrist TJ, Rigel DS, Day CL Jr, et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. **Cancer** 1984; 53:2183-7.

Hauschild A, Christophers E. Sentinel node biopsy in melanoma. **Virchows Arch** 2001; 438:99-106.

Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. **Ann Surg Oncol** 1998; 5:322-8.

Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. **Cancer** 1999; 86:2668-73.

Houghton AN, Chu D, Coit DG, et al. NCCN melanoma practice guidelines. [monografia on line]. NCCN versão 1.2004. Filadélfia. E.U.A. disponível em <URL: <http://www.nccn.org/default.asp>>. [2006 jan 15].

Hudson DA, Krige JE, Grobbelaar AO, Morgan B, Grover R. Melanoma of the face: the safety of narrow excision margins. **Scand J Plast Reconstr Hand Surg** 1998; 32:97-104.

Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. **Ann Surg Oncol** 2005; 12:449-58.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. **J Clin Oncol** 2000; 18:2444-58.

Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. **J Am Acad Dermatol** 1979; 1:123-30.

Kopf AW, Hellman LJ, Rogers GS, et al. Familial malignant melanoma. **JAMA** 1986; 256:1915-9.

Kretschmer L, Beckmann I, Thoms KM. Sentinel lymphonodectomy does not increase the risk of loco-regional cutaneous metastases of malignant melanomas.

Eur J Cancer 2005; 41:531-8.

Landman G, Fillus Neto J, Costa MB, et al. Consenso para o Laudo anatomopatológico do Melanoma Cutâneo Grupo Multicêntrico e Multidisciplinar Brasileiro para Estudo do Melanoma (GBM). **Acta Oncol Bras** 2003; 23:504-10.

Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. **J Surg Oncol** 2004; 86:172-8.

Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. **Br J Surg** 2002; 89:1223-7.

Leong SP, Kashani-Sabet M, Desmond RA, et al. Clinical significance of occult metastatic melanoma in sentinel lymph nodes and other high-risk factors based on long-term follow-up. **World J Surg** 2005; 29:683-91.

Liszkay G, Orosz Z, Peley G, et al. Relationship between sentinel lymph node status and regression of primary malignant melanoma. **Melanoma Res** 2005; 15:509-13.

Lucci A, Turner RR, Morton DL. Carbon dye as an adjunct to isosulfan blue dye for sentinel lymph node dissection. **Surgery** 1999; 126:48-53.

MacKie R. Pregnancy and hormones. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. **Cutaneous melanoma** 4th ed. St. Louis (MI): Quality Medical; 2003. p.319-26.

Maia M, Ferrari N, Russo C. Reflexões em relação a epidemiologia do melanoma cutâneo no Brasil. **Anais Bras Dermatol** 2002; 77:163-170.

McMasters KM. The sunbelt melanoma trial. **Ann Surg Oncol** 2001; 8(9Suppl):41S-3S.

McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. **Surgery** 2001; 130:151-6.

McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. **Ann Surg Oncol** 2002; 9:137-41.

Medalie NS, Ackerman AB. Sentinel lymph node biopsy has no benefit for patients with primary cutaneous melanoma metastatic to a lymph node: an assertion based on comprehensive, critical analysis: part I. **Am J Dermatopathol** 2003a; 25:399-417.

Medalie NS, Ackerman AB. Sentinel lymph node biopsy has no benefit for patients with primary cutaneous melanoma metastatic to a lymph node: an assertion based on comprehensive, critical analysis: part II. **Am J Dermatopathol** 2003b; 25:473-84.

Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. **Br J Dermatol** 2004; 151:298-307.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2006 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2005; Câncer de pele: melanoma; p.39.

Molenkamp BG, Staius Muller MG, Vuylsteke RJ, et al. Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. **Eur J Surg Oncol** 2005; 31:211-2.

Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Arch Surg** 1992; 127:392-9.

Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. **Cancer** 1993a; 71:3737-43.

Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. **J Clin Oncol** 1993b; 11:1751-6.

Morton DL, Thompson JF, Essner R. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. **Ann Surg** 1999; 230:453-63.

Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. **Ann Surg** 2003; 238:538-49

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Interim results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I) in clinical stage I melanoma [abstract]. **J Clin Oncol** 2005a; 23(16S):A7500.

Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. **Ann Surg** 2005b; 242:302-11.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, , et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. **N Engl J Med** 2006; 355:1307-17.

Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller JR 3rd, Leong SP.

Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. **Arch Dermatol** 1998; 134:983-7.

Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al. [Clinical practice guideline: 2005 update of recommendations for the management of patients with cutaneous melanoma without distant metastases (summary report)]. **Bull Cancer** 2006; 93:371-84.

Neves RI, Belfort FA, Brandão M, et al. Relatório final do consenso nacional sobre o linfonodo sentinela (LS) do Grupo brasileiro de Melanoma. **Acta Oncol Bras** 2003; 23:499-503.

Neves RI, Duprat JP, Brechtbühl ER, Castanheira D, Feher O, Maia M. Melanoma cutâneo. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Feher O, Antoneli CBG. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3 ed. São Paulo: Âmbito Editores, 2006. p. 331-42.

Newton-Bishop JA, Nolan C, Turner F, et al. A quality-of-life study in high-risk (thickness $\geq$ or 2 mm) cutaneous melanoma patients in a randomized trial of 1-cm versus 3-cm surgical excision margins. **J Invest Dermatol Symp Proc** 2004; 9:152-9.

[NIH] National Institutes of Health. Consensus conference: diagnosis and treatment of early melanoma. **JAMA** 1992; 268:1314-9.

[NIH] National Institutes of Health. Consensus Development Conference: statement on diagnosis and treatment of early melanoma. **Am J Dermatopathol** 1993; 15:34-43.

Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. **Am J Surg** 2001; 181:8-11.

Olah J, Gyulai R, Korom I, Varga E, Dobozy A. Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. **Br J Dermatol** 2003; 149:662-3.

Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, Enokihara MM, Paiva GR, Wagner J. Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma. **Braz J Med Biol Res** 2003; 36:347-50.

Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. **CA Cancer J Clin** 1996; 46:5-27.

Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. **Ann Surg** 1994; 220:759-67.

Reintgen D, Thompson JF, Gershenwald JE. Intraoperative mapping and sentinel node technology. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. **Cutaneous melanoma** 4th ed. St. Louis (MI): Quality Medical; 2003. p.353-77.

Reintgen DS, Jakub JW, Pendas S, et al. The staging of malignant melanoma and the Florida Melanoma Trial. **Ann Surg Oncol** 2004a; 11(3 Suppl):186S-91S.

Reintgen D, Pendas S, Jakub J, et al. National trials involving lymphatic mapping for melanoma: the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial, the Sunbelt Melanoma Trial, and the Florida Melanoma Trial. **Semin Oncol** 2004b; 31:363-73.

Rhodes AR, Melski JW. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. **J Pediatr** 1982; 100:219-24.

Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. **Cancer** 1996; 77:1809-14.

Roka F, Kittler H, Cauzig P, et al. Sentinel node status in melanoma patients is not predictive for overall survival upon multivariate analysis. **Br J Cancer** 2005; 92:662-7.

Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG. Pathology Committee of the European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC) Melanoma Group. pathologic staging of melanoma. **Semin Oncol** 2002; 29:370-81.

Sa BCS, Rezze GG, Scramin AP, et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: retrospective study of 32 patients. **Melanoma Res** 2004; 14:487-92.

Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. **J Am Coll Surg** 2005; 201:37-47.

Schneebaum S, Briele HA, Walker MJ, et al. Cutaneous thick melanoma: prognosis and treatment. **Arch Surg** 1987; 122:707-11.

Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. **Mayo Clin Proc** 1986; 61:697-705.

Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma: identifying patients at risk. **Ann Surg** 1988; 208:150-61.

Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. **J Am Acad Dermatol** 2001; 45:579-86.

Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. **Ann Surg Oncol** 2004; 11:247-58.

Spellman JE Jr, Driscoll D, Velez A, Karakousis C. Thick cutaneous melanoma of the trunk and extremities: an institutional review. **Surg Oncol** 1994; 3:335-43.

Thomas JM, Clark MA. Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. **Eur J Surg Oncol** 2004; 30:686-91.

Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. **Melanoma Res** 1995; 5:255-60.

Thompson JF, Shaw HM. Should tumor mitotic rate and patient age, as well as tumor thickness, be used to select melanoma patients for sentinel node biopsy? **Ann Surg Oncol** 2004; 11:233-5.

Van Poll D, Thompson JF, Colman MH, et al. A sentinel node biopsy does not increase the incidence of in-transit metastasis in patients with primary cutaneous melanoma. **Ann Surg Oncol** 2005; 12:597-608.

Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. **N Engl J Med** 1977; 297:627-30.

Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. **N Engl J Med** 1988; 18:1159-62.

Wagner JD, Ranieri J, Evdokimow DZ, et al. Patterns of initial recurrence and prognosis after sentinel lymph node biopsy and selective lymphadenectomy for melanoma. **Plast Reconstr Surg** 2003; 112:486-97.

Wong SL, Morton DL, Thompson JF, et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:809-16

Yee VS, Thompson JF, McKinnon JG, et al. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. **Ann Surg Oncol** 2005; 12:429-39.

Zaal LH, Mooi WJ, Sillevius Smitt JH, van der Horst CM. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. **Br J Plast Surg** 2004; 57:707-19.

Zalaudek I, Ferrara G, Argenziano G, Ruocco V, Soyer HP. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: a practical guide. **Skinmed** 2003; 2:20-31.

Anexo 1 - Tabelas

Tabela 1 Comparação entre fototipo de pele e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Tabela 2 Comparação entre antecedente familiar e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Tabela 3 Comparação entre tamanho do nevo melanocítico congênito e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Tabela 4 Localização topográfica das lesões primárias, por sexo.

Tabela 5 Localização topográfica das lesões primárias, por sexo, nos grupos LS – e LS +.

Tabela 6 Comparação entre ulceração clínica e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Tabela 7 Correlação entre regressão clínica e regressão histológica.

Tabela 8 Correlação entre ulceração clínica e ulceração histológica.

Tabela 9 Comparação entre o sub-tipo acral-lentiginoso e os demais com o status do LS, pareado segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Tabela 10 Comparação entre fase de crescimento e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Tabela 11 Comparação entre nível de invasão de Clark e status do LS, pareado segundo espessura de Breslow, em grupos.

Tabela 12 Comparação entre ulceração histológica e status do LS, pareado segundo espessura de Breslow, em grupos.

Tabela 13 Comparação entre número de mitoses e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Tabela 14 Comparação entre presença de invasão vascular/linfática e o status do LS, pareado segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Tabela 15 Comparação entre presença de invasão perineural e o status do LS, pareado segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Tabela 16 Comparação entre regressão histológica e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Tabela 17 Comparação entre satelitose microscópica e o status do LS, pareado segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Tabela 1 – Comparação entre fototipo de pele e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Ulceração	Breslow	Fototipo	LS –	LS +	p
Sim	<1,0	I e II	5	0	n.a.
		Outros [#]	0	0	
	1.01-2.0	I e II	12	1	n.a.
		Outros [#]	0	0	
	2.01-4,0	I e II	17	5	1,00*
		Outros [#]	2	0	
	>4,0	I e II	17	9	0,06*
		Outros [#]	1	5	
Não	<1,0	I e II	54	4	0,71*
		Outros [#]	5	0	
	1.01-2.0	I e II	51	9	0,85*
		Outros [#]	1	0	
	2.01-4,0	I e II	25	8	n.a.
		Outros [#]	0	0	
	>4,0	I e II	8	7	0,26*
		Outros [#]	0	2	

Outros: fototipos III a VI e amarelos; n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 2 – Comparação entre antecedente familiar e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Breslow em sub-grupos	Antecedente familiar	LS –	LS +	p
<1,0	Sim	6	0	0,68*
	Não	57	4	
1.01-2.0	Sim	4	0	0,53*
	Não	62	11	
2.01-4,0	Sim	3	0	0,44*
	Não	40	13	
>4,0	Sim	2	0	0,27*
	Não	24	23	

* teste exato de Fisher

Tabela 3 - Comparação entre tamanho do nevo melanocítico congênito e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Ulceração	Breslow	Nevo congênito	LS –	LS +	p
Sim	<1,0	Pequeno	0	0	n.a.
		Médio-gigante	0	0	
	1.01-2.0	Pequeno	1	0	n.a.
		Médio-gigante	0	0	
	2.01-4,0	Pequeno	0	3	n.a.
		Médio-gigante	0	0	
	>4,0	Pequeno	1	0	1,00*
		Médio-gigante	0	1	
	<1,0	Pequeno	8	1	1,00*
		Médio-gigante	1	0	
Não	1.01-2.0	Pequeno	8	0	0,11*
		Médio-gigante	0	1	
	2.01-4,0	Pequeno	2	0	n.a.
		Médio-gigante	1	0	
	>4,0	Pequeno	0	0	n.a.
		Médio-gigante	0	1	

n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 4 – Localização topográfica das lesões primárias, por sexo.

VARIÁVEL	Sexo feminino*	Sexo masculino*
Cabeça	5 (3,4%)	8 (6,8%)
Tronco	42 (28,8%)	60 (50,8%)
extremidades	99 (67,8%)	50 (42,4%)

* N (%)

Tabela 5 – Localização topográfica das lesões primárias, por sexo, nos grupos LS – e LS +.

	LS –		LS +	
	Feminino*	Masculino*	Feminino*	Masculino*
Cabeça	4 (3,4)	8 (8,7)	1 (3,6)	0
Tronco	30 (25,4)	50 (54,3)	12 (42,8)	10 (38,4)
Extremidades	84 (71,2)	34 (37)	15 (53,6)	16 (61,6)

* N (%)

Tabela 6 – Comparação entre ulceração clínica e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Breslow em subgrupos	Ulceração clínica	LS –	LS +	p
<1,0mm	Sim	2	0	1,00*
	Não	44	3	
1.01-2.0mm	Sim	5	1	1,00*
	Não	42	6	
2.01-4,0mm	Sim	17	2	1,00*
	Não	18	3	
>4,0mm	Sim	13	16	0,27*
	Não	7	3	

* teste exato de Fisher

Tabela 7 - Correlação entre regressão clínica e regressão histológica.

Regressão clínica da lesão primária	Regressão histológica		p
	Sim	Não	
Sim	4	2	0,018*
Não	31	131	

* teste exato de Fisher

Tabela 8 - Correlação entre ulceração clínica e ulceração histológica.

Ulcerção clínica da lesão primária	Ulcerção histológica		p
	Sim	Não	
Sim	39	16	< 0,0001*
Não	15	106	

* teste exato de Fisher

Tabela 9 – Comparação entre o sub-tipo acral-lentiginoso e os demais com o status do LS, pareado segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Ulceração	Breslow	Sub-tipo	LS –	LS +	p
Sim	<1,0	Acral	0	0	n.a.
		Não	5	0	
	1.01-2.0	Acral	0	0	n.a.
		Não	13	1	
	2.01-4,0	Acral	3	0	1,00*
		Não	16	5	
	>4,0	Acral	5	9	0,06
		Não	13	6	
	<1,0	Acral	3	2	0,027*
		Não	58	2	
Não	1.01-2.0	Acral	5	1	1,00*
		Não	49	8	
	2.01-4,0	Acral	2	0	1,00*
		Não	23	8	
	>4,0	Acral	2	3	1,00*
		Não	6	6	

n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 10 – Comparação entre fase de crescimento e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Breslow em subgrupos	Fase de crescimento	LS –	LS +	p
<1,0mm	Vertical	57	4	0,54*
	Radial	9	1	
1.01-2.0mm	Vertical	68	10	1,00*
	Radial	1	0	
2.01-4,0mm	Vertical	45	13	n.a.
	Radial	0	0	
>4,0mm	Vertical	26	23	n.a.
	Radial	0	0	

n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 11 – Comparação entre nível de invasão de Clark e status do LS, pareado segundo espessura de Breslow, em grupos.

Breslow em subgrupos	Nível de Clark	LS –	LS +	p
<1,0mm	I, II e III	61	5	1,00*
	IV e V	4	0	
1.01-2.0mm	I, II e III	56	8	0,42*
	IV e V	12	3	
2.01-4,0mm	I, II e III	18	6	0,66
	IV e V	24	6	
>4,0mm	I, II e III	2	4	0,40*
	IV e V	24	20	

n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 12 – Comparação entre ulceração histológica e status do LS, pareado segundo espessura de Breslow, em grupos.

Breslow em subgrupos	Ulceração	LS –	LS +	p
<1,0mm	Presente	5	0	1,00*
	Ausente	61	4	
1.01-2.0mm	Presente	13	1	0,67*
	Ausente	54	9	
2.01-4,0mm	Presente	19	5	1,00
	Ausente	25	8	
>4,0mm	Presente	18	15	0,76
	Ausente	8	9	

n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 13 – Comparação entre número de mitoses e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Breslow em sub-grupos	Número de mitoses	LS –	LS +	p
<1,0	0	20	0	0,31*
	1 ou + mitoses	43	5	
1.01-2.0	0	15	0	0,19*
	1 ou + mitoses	53	10	
2.01-4,0	0	2	1	0,54*
	1 ou + mitoses	43	12	
>4,0	0	0	0	n.a.
	1 ou + mitoses	26	23	

n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 14 – Comparação entre presença de invasão vascular/linfática e o status do LS, pareado segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Ulceração	Breslow	Invasão VL	LS –	LS +	p
Sim	<1,0	Sim	0	0	n.a.
		Não	4	0	
	1.01-2.0	Sim	0	0	n.a.
		Não	12	1	
	2.01-4,0	Sim	0	0	n.a.
		Não	19	5	
	>4,0	Sim	1	3	0,31*
		Não	16	12	
	<1,0	Sim	1	0	1,00*
		Não	58	4	
Não	1.01-2.0	Sim	0	0	n.a.
		Não	54	9	
	2.01-4,0	Sim	3	0	0,55*
		Não	21	8	
	>4,0	Sim	0	2	0,47*
		Não	8	7	

Invasão VL: invasão vascular/linfática; n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 15 – Comparação entre presença de invasão perineural e o status do LS, pareado segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Ulceração	Breslow	Invasão PN	LS –	LS +	p
Sim	<1,0	Sim	0	0	n.a.
		Não	3	0	
	1.01-2.0	Sim	0	1	0,07*
		Não	12	0	
	2.01-4,0	Sim	1	0	1,00*
		Não	18	5	
	>4,0	Sim	2	4	0,38*
		Não	15	11	
Não	<1,0	Sim	0	0	n.a.
		Não	59	4	
	1.01-2.0	Sim	1	1	0,26*
		Não	53	8	
	2.01-4,0	Sim	2	2	0,25*
		Não	22	6	
	>4,0	Sim	3	1	0,29*
		Não	5	8	

Invasão PN: invasão perineural; n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

Tabela 16 – Comparação entre regressão histológica e status do LS, pareada segundo espessura de Breslow, em grupos.

Breslow em sub-grupos	Regressão	LS –	LS +	p
<1,0	Sim	30	0	0,124*
	Não	34	4	
1.01-2.0	Sim	9	1	1,00*
	Não	57	9	
2.01-4,0	Sim	8	4	0,44*
	Não	36	9	
>4,0	Sim	1	1	1,00*
	Não	24	23	

* teste exato de Fisher

Tabela 17 – Comparação entre satelitose microscópica e o status do LS, pareado segundo espessura de Breslow e ulceração, em grupos.

Ulceração	Breslow	Satelitose	LS –	LS +	p
Sim	<1,0	Sim	0	0	n.a.
		Não	4	0	
	1.01-2.0	Sim	1	0	1,00*
		Não	12	1	
	2.01-4,0	Sim	0	0	n.a.
		Não	19	5	
	>4,0	Sim	0	1	0,45*
		Não	18	14	
	<1,0	Sim	2	0	1,00*
		Não	57	4	
Não	1.01-2.0	Sim	2	2	0,09*
		Não	51	7	
	2.01-4,0	Sim	0	2	0,053*
		Não	25	6	
	>4,0	Sim	2	1	0,57*
		Não	6	8	

Invasão PN: invasão perineural; n.a.: não avaliável; * teste exato de Fisher

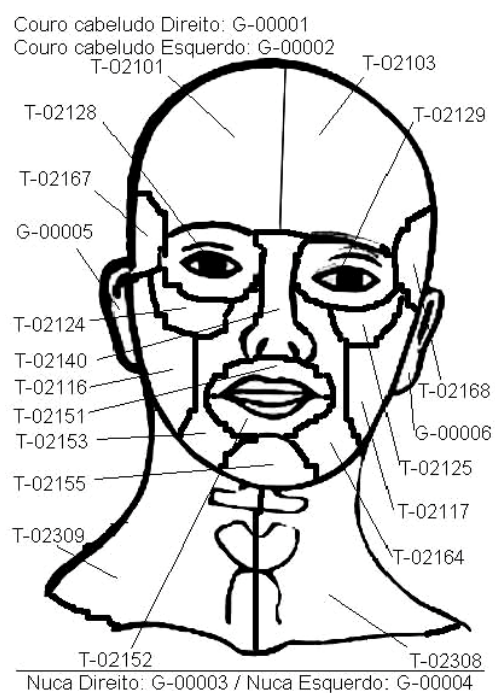
Anexo 2 – Instrumento de Coleta de Dados.

Protocolo de Melanoma Cutâneo	
Nome:	
Data de nascimento (usar 4 dígitos para ano): ____ / ____ / ____	
Endereço (p/ corresp.):	
Cidade:	Estado:
CEP: ____/____	Tel.: (0XX____) ____-____
DADOS DO PACIENTE	
Data do Preenchimento (usar 4 dígitos para ano) ____ / ____ / ____	
Sexo: () masculino () feminino	
Cor: () B () A () Não Branco	
Profissão: () Grande exposição Solar () Sem grande exposição solar	
Pcte é residente na cidade acima citada: () sim () não <i>se não</i> Estado de origem:	
Naturalidade: () brasileira () estrangeira	
FATORES DE RISCO	
História Pessoal de melanoma cutâneo -----() sim () não	
História Familiar de melanoma cutâneo -----() sim () não	
Fototipo de pele I e II -----() sim () não	
Pele actínica -----() sim () não	
Olhos claros (verdes ou azuis) -----() sim () não	
Cabelos claros (loiros ou ruivos) -----() sim () não	
Nevo melanocítico (NM) atípico (comprovado histopatologicamente) () sim () não	
NM congênito: () sim () não se sim: () gigante [$>20\text{ cm}^2$] () médio () pequeno [$<3\text{ cm}^2$]	
Nevo melanocítico múltiplo () sim () não se sim: () <50 () >50	
Queimadura solar (episódio marcante, com eritema e eventual/e bolhas) () infância () adulto () ambos () não	
Efélides na infância -----() sim () não	
Melanoma cutâneo relacionado com gravidez -----() sim () não	

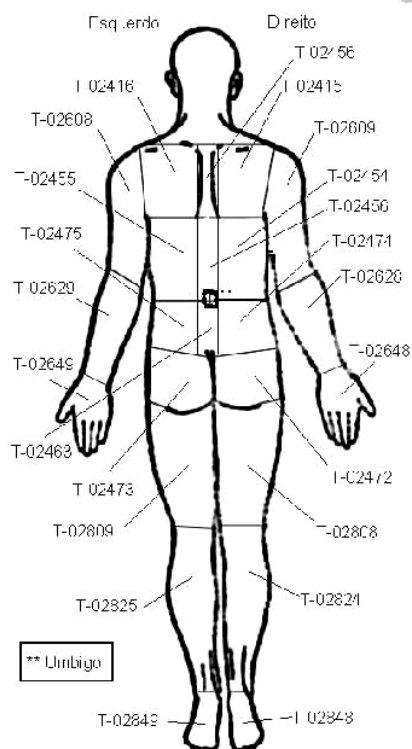
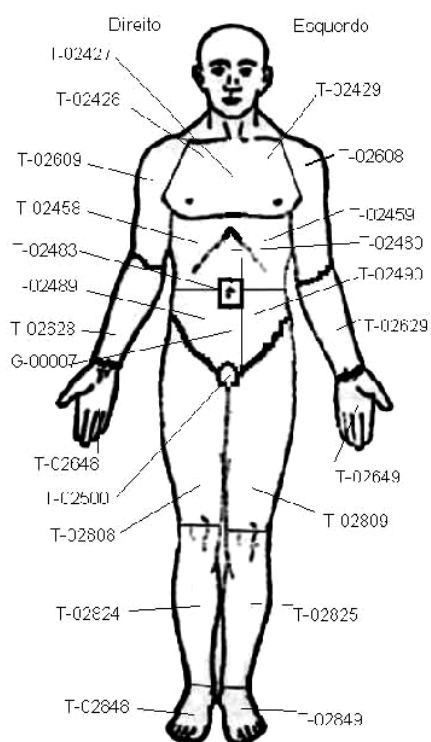
DADOS DO TUMOR PRIMÁRIO			
Data do Diagnóstico (mês/ano): ____/____/____		É tumor Metacrônico ? () Sim () Não	
Idade ao diagnóstico Inicial: ____ anos		(aparecimento de novos tumores primários em períodos diferentes)	
Tamanho da Lesão Primária (em mm, aspecto clínico da lesão presente)		____ X ____ () sem informação Maior Eixo(mm) Menor Eixo(mm)	
Localização da Lesão Primária (utilize a codificação da tabela abaixo - marque com um X no local correspondente)			
() F-02000 Não especificado	() T-02153 Sulco naso-labial D	() T-02455 Região dorsal E	() T-02609 Braço D
() T-02101 Fronte D	() T-02164 Sulco naso-labial E	() T-02456A Região dorsal med	() T-02608 Braço E
() T-02103 Fronte E	() T-02167 Região temporal D	() T-02458 Flanco D	() T-02628 Antebraço D
() G-00001 Couro cabeludo D	() T-02168 Região temporal E	() T-02459 Flanco E	() T-02629 Antebraço E
() G-00002 Couro cabeludo E	() G-00003 Região da nuca D	() T-02480 Abdome médio	() T-02648 Mão D
() T-02116 Região pré-auricular D	() G-00004 Região da nuca E	() T-02472 Nádega D	() T-02649 Mão E
() T-02117 Região pré-auricular E	() T-02309 Pescoço D	() T-02473 Nádega E	() T-02808 Coxa D
() T-02124 Região malar D	() T-02308 Pescoço E	() T-02474 Quadril D	() T-02809 Coxa E
() T-02125 Região malar E	() T-02415 Região escapular D	() T-02463 Quadril E	() T-02824 Perna D
() T-02128 Pálpebra D	() T-02416 Região escapular E	() T-02475 Sacral	() T-02825 Perna E
() T-02129 Pálpebra E	() T-02456 Reg. Interescapular	() T-02483 Umbigo	() T-02848 Pé D
() T-02140 Nariz	() T-02428 Mama D	() T-02489 Abdome D	() T-02849 Pé E
() T-02151 Lábio superior	() T-02429 Mama E	() T-02490 Abdome E	() G-00005 Orelha D
() T-02152 Lábio inferior	() T-02427 Reg. esternal	() G-00007 Abd. Médio inf.	() G-00006 Orelha E
() T-02155 Mento	() T-02454 Região dorsal D	() T-02500 Períneo	() G-00008 Localiz. Desc.
		() G-00009 Sub-ungueal, Periungueal	
DADOS CLÍNICOS DO TUMOR ATUAL			
Regressão clínica da Lesão Primária ()sim ()não ()sem informação			
Ulceração clínica da Lesão Primária ()sim ()não ()sem informação			
SITUAÇÃO DO PACIENTE NA ADMISSÃO (clínica) - pode assinalar + de uma alternativa			
() TU primário não avaliável			
() TU primário avaliável () intacto () inicial biopsiado			
() recidiva se sim: () local () regional (linfonodal)			
() satelitose ou em trânsito			
() metástase locoregional (linfonodal)			
() metástase à distância () pele () LN não regional () pulmão () cérebro () fígado () ossos ()			
HISTOPATOLOGIA DA LESÃO PRIMÁRIA - preferencialmente da peça cirúrgica			
() Externo ao serviço que está comunicando se sim: revisão de lâmina: ()sim () não			
ano: ____ N° exame: ____			
() MÉS () MN () MAL () LMM () outros (lista)			
Fase de crescimento: () vertical () radial		() <i>in situ</i> se subtipo () MÉS () MAL () LM () não especificado	
Breslow: ____ / ____ (em mm)		Nevo associado ao melanoma () sim () não	
Clark: () I (<i>in situ</i>) () II () III () IV () V			
Ulceração () sim () não			
Índice mitótico: ____ / 10 CGA			
Invasão vascular / linfática: () sim () não			
Invasão perineural: () sim () não			
Infiltr. Inflam. peritumoral: () sim () não			
Infiltr. Inflam. intratumoral: () sim () não			
Área de regressão: () sim () não			
Nódulos satélites: () sim () não			
Margens: () livres () comprometidas			

T ERAPÊUTICA			
Tratamento cirúrgico do tumor primário			
Data da 1ª cirurgia: ____/____/____		() nesta Instituição () em outro serviço	
() biópsia incisional () biópsia excisional (até 2mm) () desconhecida () margens insuficientes () margens suficientes		Margens cirúrgicas (em cm): ____ / ____	
Data da 2ª cirurgia: ____/____/____		() nesta Instituição () em outro serviço	
() ressecção completa com margem () ampliação após excisão prévia		Margens cirúrgicas (em cm): ____ / ____	
T RATAMENTO L OCOREGIONAL			
Se LN clinicamente negativos			
Pesquisa do LN sentinela () sim () não		Data ____/____/____	
() Corante vital () Gama Probe () ambos			
Quantidade de bases de drenagem linfática preferências encontrados na linfocintigrafia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5			
Axilar D	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Axilar E	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Epitroclear D	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Epitroclear E	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Cervical D	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Cervical E	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Inguinal D	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Inguinal E	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Íliaco D	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Íliaco E	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Poplíteo D	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Poplíteo E	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
____ D	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
____ E	() não explorado () explorado ____/____ LN patológico / total de LNS	Nº de LNS marcados na linfocintilografia: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5	
Anatomia patológica do LNS positivo			
LNS 1: local _____	() HE+ Imuno () realizada () não realiz. () S100+ () HMB45+ () MelanA+ () _____+		
LNS 2: local _____	() HE+ Imuno () realizada () não realiz. () S100+ () HMB45+ () MelanA+ () _____+		
LNS 3: local _____	() HE+ Imuno () realizada () não realiz. () S100+ () HMB45+ () MelanA+ () _____+		
LNS 4: local _____	() HE+ Imuno () realizada () não realiz. () S100+ () HMB45+ () MelanA+ () _____+		
LNS 5: local _____	() HE+ Imuno () realizada () não realiz. () S100+ () HMB45+ () MelanA+ () _____+		
Linfadenectomia se: () LN clinicamente positivos () LNS positivo () Eletiva Data ____/____/____			
Axilar D	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Axilar E	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Epitroclear D	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Epitroclear E	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Cervical D	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Cervical E	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Inguinal D	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Inguinal E	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Íliaco D	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Íliaco E	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Poplíteo D	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Poplíteo E	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Outra localiz. _____ D	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		
Outra localiz. _____ E	____/____ (LN patológico não sentinela / total de LN da linfadenectomia)		

Se estágio IV: () DHL normal () DHL aumentada	
Estadiamento Final - AJCC Ano: 2002	
TNM	T () T0 () Tx () Tis () T1a () T1b () T2a () T2b () T3a () T3b () T4a () T4b
	N () N0 () Nx () N1a () N1b () N2a () N2b () N2c () N3
	M () M0 () Mx () M1a () M1b () M1c - DHL normal () M1c - DHL aumentada
Estádio () 0 () IA () IB () IIA () IIB () IIC () IIIA () IIIB () IIIC () IV(M1a) () IV(M1b) () IV(M1c- DHL normal) () IV(M1c- DHL aumentada)	
Tratamento Neoadjuvante, Adjuvante ou Terapêutico	
Tratamento Neoadjuvante	() bioQT () QT () RT () outro: _____
Tratamento Adjuvante	() bioQT () QT () RT () vacina autóloga () vacina peptídeo () IFN () outro: _____
Terapêutico	() bioQT () QT () RT () vacina autóloga () vacina peptídeo () perfusão () infusão () imunoterapia intralesional () LASER CO2 () outro: _____
INTERVALO LIVRE DE DOENÇA	
Recidiva: () local () locorregional (trânsito ou linfonodal) Data ____/____/____.	
Primeira alteração de estágio Data ____/____/____.	
estádio: () IIIA () IIIB () IIIC () IV(M1a) () IV(M1b) () IV(M1c- DHL normal) () IV(M1c- DHL aumentada)	
Segunda alteração de estágio Data ____/____/____.	
estádio: () IV(M1a) () IV(M1b) () IV(M1c- DHL normal) () IV(M1c- DHL aumentada)	
Status do Paciente na última avaliação: data ____/____/____.	
() vivo sem doença () morto por melanoma cutâneo () morto por causa ignorada	
() vivo com doença () morto por outra causa () sem informação	



Obs: a área anatômica mediana do esquema abaixo mede 5,0 cm de largura



Anexo 3 – Consentimento Informado



TERMO DE INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO

Para obter um maior conhecimento sobre o câncer, o Corpo Clínico deste Hospital (médicos e pesquisadores) desenvolve pesquisa clínica e científica. Através dessa pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e, portanto, oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento. Este trabalho envolve a busca, em tumores, de novos genes ou de lesões em genes já existentes. Estes estudos são realizados em fragmentos de tumores removidos em cirurgias, ou em material biológico colhido.

Você está sendo admitido(a) neste Hospital para estabelecimento de diagnóstico e/ou tratamento de alguma forma de tumor. Para fins de diagnóstico, fator prognóstico e/ou como parte de seu tratamento, há a necessidade da remoção do tumor e/ou material biológico relacionado à enfermidade. É prática rotineira deste Hospital usar parte do tumor e/ou material biológico retirado, para exames clínicos laboratoriais, necessários para um diagnóstico definitivo. O restante do tumor que é retirado, ou material biológico, não é utilizado, sendo então congelado e armazenado para novos exames se necessários. Caso contrário, são descartados, conforme Legislação Sanitária regulamentar sobre o assunto.

A obtenção e o estudo dos referidos fragmentos de tumor e material biológico não implicarão em riscos adicionais no seu tratamento ou na sua cirurgia, nem tampouco, em aumento no tempo da operação ou extensão da mesma. O projeto de pesquisa proposto que vier a utilizar este material será previamente apresentado à apreciação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital.

O fragmento de tumor e/ou material biológico será identificado no laboratório por um código formado por números e letras e, portanto, sua privacidade e identidade serão sempre preservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica será feita de modo a manter o anonimato do paciente.

Concordando com o uso do material para os fins acima descritos, é necessário esclarecê-lo(a) que não existem quaisquer benefícios ou direitos financeiros a receber sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Se você não concordar em doar o material para pesquisa, sua decisão não influenciará, de nenhum modo, no seu tratamento.

Caso haja questões a fazer sobre este Termo de Consentimento ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida pelo seu médico, por gentileza entre em contato com a comissão de Ética Médica, pelo telefone 3272-5000 ramal 1117.

Você receberá cópia deste documento e o original será arquivado no prontuário médico. Somente assine este documento, se consentir integralmente com os termos deste.

DECLARAÇÃO

Declaro estar ciente das informações ora prestadas, tendo lido atentamente e concordado com o teor.

São Paulo, de de

.....
Responsável ou Paciente

Nome:

RG:

RGH:

Mantido pela Fundação Antonio Prudente – Rua Prof. Antonio Prudente, 211-Liberdade

São Paulo – SP – CEP 01509-900

PABX (11) 3272-5000 – FAX (11) 3272-5088

Internet: www.hcancer.org.br

Anexo 4 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Câncer

CENTRO DE TRATAMENTO E PESQUISA

**HOSPITAL
DO CÂNCER**

A. C. CAMARGO

São Paulo, 01 de dezembro de 2004.

Ao

Dr. Eduard René Brechtbuhl

Ref.: Projeto de Pesquisa n.º 665/04

"Valor preditivo de características clínicas e histopatológicas do melanoma cutâneo primário sobre a positividade do linfonodo sentinela para micrometástase de melanoma".

Seu projeto de pesquisa, acima mencionado, foi apreciado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer em sua última reunião de 30/11/2004. Os membros desta comissão aprovaram a realização deste estudo.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhados à secretaria do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Dr. Agnaldo Anelli
Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa

C.C.

Orientador: Dr. Rogério Izar Neves