

**IVAN DUNSHEE DE ABRANCHES OLIVEIRA  
SANTOS FILHO**

**HISTOPATOLOGIA E SOBREVIVÊNCIA DE  
MELANOMAS PRIMÁRIOS AMELANÓTICOS E  
PIGMENTADOS.**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São  
Paulo para obtenção do título de Doutor em  
Ciências**

**São Paulo  
2017**

**IVAN DUNSHEE DE ABRANCHES OLIVEIRA  
SANTOS FILHO**

**HISTOPATOLOGIA E SOBREVIVÊNCIA DE  
MELANOMAS PRIMÁRIOS AMELANÓTICOS E  
PIGMENTADOS.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Lydia Masako Ferreira**

**Coorientador: Prof. Richard Scolyer**

**São Paulo**

**2017**

Santos Filho, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira.

**Histopatologia e sobrevida de melanomas primários amelanóticos e pigmentados** / Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho -- São Paulo, 2017

XV, 94.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional.

Título em inglês: Histopathology and survival of primary invasive amelanotic and pigmented melanomas

1. Melanoma 2. Melanoma Amelanótico 3. Pontuação de Propensão 4. Análise multivariada 5. Intervalo Livre de Doença 6. Análise de Sobrevida



**PROGRAMA DE PÓS-  
GRADUAÇÃO EM CIRURGIA  
TRANSLACIONAL**



**Coordenação: Prof. Dr. Miguel Sabino Neto**

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Lydia Masako Ferreira**

**Coorientador: Prof. Richard Scolyer**

**2017**

**III**

## **DEDICATÓRIA**

A Máira, por suportar todas as dificuldades do trajeto, por aceitar a idéia de ficarmos quase um ano sem se ver, e por compreender que por vezes, é preciso dar um salto se quisermos continuar andando.

Aos meus irmãos, por serem os pilares nos quais sempre me escorei.

Aos meus pais. Poderia dizer que por tudo, mas seria pouco. Não importa, eles sabem por quê.

## AGRADECIMENTOS

Prof<sup>a</sup>. Dra. **LYDIA MASAKO FERREIRA**, Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), uma líder nata e visionária, por sua incrível capacidade de estimular, instigar e ensinar a todos, a quem me coube a honra de ser contemplado com sua orientação durante o desenvolvimento desta pesquisa e a oportunidade da bolsa de estudos no exterior.

Prof. **RICHARD SCOLYER** MBBS, MD, FRC Path, Codiretor do *Melanoma Institute Australia* e professor da Universidade de Sidney, pelo desenho do estudo e por sua co-orientação que foi de grande valia.

A **MARTIN DRUMMOND** e **SERIGNE LO**, estatístico sênior e estatístico júnior do *Melanoma Institute Australia* pelo hercúleo trabalho de pesquisa e processamento estatístico sem o qual este trabalho seria impossível. Por revelarem o mundo de possibilidades na análise estatística e por me mostrarem que no mundo complexo e cheio de dados da atualidade, ela será cada vez mais imprescindível se quisermos tentar compreender o que se passa ao nosso redor. Sem sombra de dúvidas, eles são a alma deste trabalho.

Prof. **OMGO E. NIEWEG** MD, PhD, cirurgião do *Melanoma Institute Australia* e professor da Universidade de Sidney, pelos ensinamentos sobre redação de artigo científico, e apoio durante o período da pesquisa no exterior.

A **KAYE OAKLEY** E **ELIZABETH WALTON** secretárias do *Melanoma Institute Australia*, pela inestimável disponibilidade em resolver assuntos dos mais diversos, desde agendar reuniões a orientação na obtenção de visto e auxílio para baixar artigos científicos que de outra forma seriam impossíveis de se obter.

A **HAZEL BURKE** analista de pesquisa no *Melanoma Institute Australia* e a todos os componentes do time de manejo de dados, pelo incansável trabalho na extração de dados e por me guiarem através do arquivo físico de pastas numeradas em prateleiras (e por consequência me mostrarem a importância de se manter um banco eletrônico de dados atualizado, e o trabalho estóico para que isso seja possível).

A **ELIZABETH PATON** coordenadora do *Australian and New Zealand Melanoma Trials Group (ANZMTG)*, **RUNE KOLSCH** E **PAUL KALKBRENNER** analistas de pesquisa no *Melanoma Institute Australia* pelo auxílio na tabulação de dados e estímulo na árdua fase de compilação dos dados.

Ao **MELANOMA INSTITUTE AUSTRALIA** por ter disponibilizado a oportunidade de utilizar o banco de dados de melanoma e as instalações da instituição.

Demais colegas **PÓS-GRADUANDOS** do programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP, pelas dicas, críticas, comentários e sugestões.

**A ANDRÉ BANDIERA DE OLIVEIRA SANTOS e IVAN DUNSHEE DE ABRANCHES DE OLIVEIRA SANTOS** pelas inúmeras revisões da tese e pelas preciosas sugestões.

**A SILVANA DE ASSIS, MARTA DOS REIS E SANDRA DA SILVA,** secretárias da Disciplina de Cirurgia Plástica e do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP, pelo auxílio no agendamento de reuniões e por facilitar a comunicação com o programa de pós-graduação.

**AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA TRANSLACIONAL DA UNIFESP** que, por seu alto nível de excelência, obteve nota 6 desde o ano de 2004.



*"Estatística é a gramática da ciência"*

*Karl Pearson (1857-1936)*

*"Nossa cabeça é redonda para permitir  
ao pensamento mudar de direção"*

*Francis Picabia (1879-1953)*

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA .....	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
EPÍGRAFE .....	VIII
LISTA DE TABELAS .....	XI
LISTA DE FIGURAS .....	XII
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	XIII
RESUMO .....	XIV
ABSTRACT .....	XV
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVO .....	6
3 LITERATURA .....	8
4 MÉTODOS .....	17
5 RESULTADOS.....	33
6 DISCUSSÃO.....	51
7 CONCLUSÃO .....	72

<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>74</b>
	<b>NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>82</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>83</b>
	<b>FONTES CONSULTADAS.....</b>	<b>95</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características da linha de base de 464 melanomas amelanóticos e 21.697 melanomas pigmentados - dados demográficos e histopatológicos.....	25
<b>Tabela 2</b> - Checagem de equilíbrio entre as variáveis pós pareamento pelo escore de propensão.....	30
<b>Tabela 3</b> - Características clínicas e patológicas de melanomas amelanóticos e pigmentados pareados por meio do escore de propensão.....	39
<b>Tabela 4</b> - <i>Hazard Ratio</i> de Sobrevida Global, Sobrevida Melanoma Específica e Intervalo Livre de Doença para pigmentação histopatológica e características clínico-patológicas - análise univariada.....	41
<b>Tabela 5</b> - <i>Hazard Ratio</i> para Sobrevida Global de melanomas amelanóticos <i>versus</i> pigmentados e características clínico-patológicas - análise multivariada.....	43
<b>Tabela 6</b> - <i>Hazard Ratio</i> para Intervalo Livre de Doença de melanomas amelanóticos <i>versus</i> pigmentados e características clínico-patológicas - análise multivariada.....	45
<b>Tabela 7</b> - <i>Hazard Ratio</i> para Sobrevida Global de melanomas amelanóticos <i>versus</i> pigmentados e características clínico-patológicas, divisão por tercís de idade e variável ulceração incluída - análise multivariada.....	47
<b>Tabela 8</b> - <i>Hazard Ratio</i> para Sobrevida Global de melanomas amelanóticos <i>versus</i> pigmentados e características clínico-patológicas, divisão por tercís de idade ao diagnóstico e sem a variável ulceração incluída - análise multivariada.....	50

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Exemplo de melanoma pigmentado (esquerda) e melanoma amelanótico (direita).....	21
<b>Figura 2</b> - Fluxograma para definição do melanoma “culpado”.....	22
<b>Figura 3</b> - Casos não incluídos.....	35
<b>Figura 4</b> - Kaplan-Meier da Sobrevida Global – Melanoma amelanótico <i>versus</i> pigmentado.....	44
<b>Figura 5</b> - Kaplan-Meier do Intervalo Livre de Doença – Melanoma amelanótico <i>versus</i> pigmentado.....	46
<b>Figura 6</b> - Kaplan-Meier da Sobrevida Global dos melanomas amelanóticos <i>versus</i> pigmentados de acordo com a divisão por tercís de idade ao diagnóstico e com a variável ulceração incluída.....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>ANZMTG</b>	<i>Australian &amp; New Zealand Melanoma Trials Group</i>
<b>BRAF</b>	<i>Serine/threonine-protein kinase B-raf</i>
<b>CBC</b>	Carcinoma basocelular
<b>CEC</b>	Carcinoma espinocelular
<b>CTLA4</b>	<i>Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4</i>
<i>et al.</i>	e colaboradores
<b>ICDO</b>	<i>International Classification of Diseases for Oncology</i>
<b>MC1R</b>	Receptor de melanocortina 1
<b>MEK</b>	<i>MAPK/ERK Kinase</i>
<b>mm</b>	milímetro
<b>PD1</b>	<i>Programmed cell death protein 1</i>
<b>PDL1</b>	<i>Programmed death-ligand 1</i>
<b>RPA</b>	<i>Royal Prince Alfred Hospital</i>
<b>SEER</b>	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
<b>UNIFESP</b>	Universidade Federal de São Paulo
$\sigma^2$	Desvio padrão
*	Estatisticamente significativa
%	Porcentagem

Formatado: Português (Brasil)

## RESUMO

**Introdução:** A ausência de pigmentação em melanomas pode levar a um atraso no diagnóstico e pior prognóstico. Não há estudo comparando o melanoma amelanótico com o pigmentado utilizando escore de propensão.

**Objetivo:** Analisar características histopatológicas, intervalo livre de doença e sobrevida em pacientes com melanoma amelanótico e pigmentado.

**Métodos:** Uma busca foi realizada no período de 1991 a 2010. Melanomas primários foram definidos como amelanóticos baseados na histopatologia e comparados com pigmentados. Utilizando o escore de propensão, um grupo controle (pigmentado) foi criado, garantindo um equilíbrio entre os dois grupos. A regressão de Cox univariada e multivariada foram realizadas para identificar os preditores de sobrevida global e intervalo livre de doença.

**Resultados:** Foram identificados 464 casos de melanoma amelanótico e 21.697 pigmentados, representando 2.1%. O melanoma amelanótico foi mais comum em indivíduos idosos (odds ratio (OR)= 1.42 acima de 65 anos), mais associados a tumores primários de cabeça e pescoço (OR= 1.73), espessura de Breslow maior (OR= 3.71 acima de 2 mm), ulceração (OR= 3.26), mitoses presentes (OR= 5.76), e os seguintes subtipos: nodular, acral e desmoplástico (OR= 3.84, 2.74 e 2.58 respectivamente). Na regressão multivariada não houve diferença no intervalo livre de doença (*Hazard Ratio*= 0.83, IC95% = 0.66, 1.05; p= 0.13), porém pacientes com melanoma amelanótico apresentaram uma melhor sobrevida global (*Hazard Ratio*= 0.76, IC95%= 0.60, 0.96; p= 0.02) comparada com o pigmentado.

**Conclusão:** O melanoma amelanótico apresentou as características histopatológicas já descritas na literatura. Houve uma sobrevida maior de pacientes com melanoma amelanótico quando comparados com melanoma pigmentado.

## ABSTRACT

**Background:** The absence of pigmentation in melanomas may lead to a delay in diagnosis and a worse prognosis. There are no studies comparing amelanotic melanoma with pigmented melanoma using the propensity score. **Objective:** Analyze histopathological characteristics, disease free interval and survival in patients with amelanotic and pigmented melanoma. **Methods:** A search was performed from 1991 to 2010. Primary melanomas were defined as amelanotic based on histopathology and compared with pigmented melanomas. Using the propensity score, a control (pigmented) group was created, ensuring a balance between the two groups. Univariate and multivariate Cox regression were performed to identify predictors of overall survival and disease free interval. **Results:** There were 464 cases of amelanotic melanoma and 21,697 pigmented melanoma, thus an incidence of 2.1%. Amelanotic melanoma was more common in elderly individuals (odds ratio (OR) = 1.42 older than 65), more associated with primary head and neck tumors (OR = 1.73), greater Breslow thickness (OR = 3.71 above 2 mm), ulceration (OR = 3.26), mitoses (OR = 5.76), and the following subtypes: nodular, acral and desmoplastic (OR = 3.84, 2.74 and 2.58 respectively). On multivariate regression there was no difference in the disease free interval (*Hazard Ratio* = 0.83, 95% CI = 0.66, 1.05,  $p = 0.13$ ), but patients with amelanotic melanoma had a better overall survival (*Hazard Ratio* = 0.76, 95% CI = 0.60, 0.96,  $p = 0.02$ ) compared to pigmented. **Conclusion:** Amelanotic melanoma presented the same histopathological characteristics previously described in the literature. Patients with amelanotic melanoma had a better survival when compared to pigmented melanoma.



## **INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Melanoma é a neoplasia primária que tem origem no melanócito. Esta neoplasia representa apenas 1% de todos os cânceres de pele, porém é responsável pela vasta maioria das mortes relacionadas ao câncer de pele (American Cancer Society-ACS, 2016).

O melanoma é muito mais comum em indivíduos brancos. Nos Estados Unidos, a incidência em brancos não hispânicos é de 25:100.000 enquanto que em indivíduos negros a incidência é de 1:100.000 (ACS, 2016).

A incidência da doença nos Estados Unidos foi reportada em 6 casos por 100.000 habitantes no começo da década de 70 e de 18 casos por 100.000 habitantes no começo dos anos 2000, demonstrando um aumento de três vezes no período (GELLER et al., 2002). No mesmo período, as incidências cresceram de forma muito semelhante na região central da Europa (GARBE & BLUM, 2001). Entretanto, nos anos mais recentes, os dados indicam que em alguns países como os Estados Unidos e a Austrália, a incidência está em um platô ou até mesmo diminuindo na população abaixo dos 50 anos (AIHW, 2014; ACS, 2016). Em diversos países, existe uma tendência de diagnóstico da lesão em uma fase mais precoce, quando a espessura do tumor é menor (GARBE, MCLEOD, BUETTNER, 2000; BUETTNER et al., 2005), especialmente nos pacientes mais jovens. Infelizmente em pacientes idosos, o diagnóstico precoce muitas vezes não tem sido a realidade (LASITHIOTAKIS et al., 2008).

Os fatores de risco mais importantes para melanoma são uma história familiar da doença, múltiplos nevos benignos ou atípicos e um melanoma

prévio. Imunossupressão, sensibilidade maior ao sol, ou seja, indivíduos loiros ou ruivos que se queimam com facilidade e tem dificuldade de se bronzear, e histórico de exposição ultravioleta são fatores adicionais (MILLER & MIHM, 2006).

O risco total de uma pessoa desenvolver melanoma é determinado por uma interação entre fatores genéticos e exposição ao sol (JHAPPAN, NOONAN, MERLINO, 2003). Diferentemente dos outros tipos de câncer de pele, que estão associados com a exposição cumulativa total à radiação ultravioleta, o melanoma está associado a uma exposição intermitente intensa. Assim, o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular ocorrem mais comumente em áreas do corpo mais expostas ao sol como o rosto, antebraço e dorso da mão e em pessoas com histórico de exposição contínua ao sol. Por sua vez, o melanoma ocorre com maior frequência em áreas não tão usualmente expostas ao sol como a região do dorso e das pernas, e é mais comum em pessoas que trabalham em lugares fechados cuja exposição ao sol é limitada aos finais de semana e férias, ou seja, com exposição intermitente e histórico de queimaduras solares (GILCHREST et al., 1999; GANDINI et al., 2005a).

A sobrevida do melanoma é notavelmente favorável: 92% em 5 anos e 89% em 10 anos. Entretanto, isso se deve à maioria dos casos diagnosticados nas fases iniciais, que representam 84% dos casos com 98% de sobrevida em 5 anos. Já em casos mais avançados, a sobrevida em 5 anos é marcadamente menor, sendo de 63% em metástases regionais e 17% em metástases a distância (ACS, 2016). O fator mais importante para o tratamento bem sucedido portanto é o diagnóstico precoce, fase em que a possibilidade de cura é maior. A maioria dos melanomas pode ser diagnosticado clinicamente e diversas características estão presentes e se

fazem reconhecíveis na lesão: assimetria, irregularidade de bordas, variedade de cores e um diâmetro maior que 6 mm. Essas características compoem a chamada regra do ABCD, criada para facilitar o diagnóstico (FRIEDMAN, RIGEL, KOPF, 1985). Adicionalmente, qualquer mudança em um nevo ou lesão pré existente devem levantar a suspeita clínica já que alguns melanomas não apresentam as características clássicas. Cerca de 5% dos melanomas não são pigmentados (THOMPSON, SCOLYER, KEFFORD, 2005), e como consequência, podem ser confundidos com outras lesões de pele como carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, ceratoses seborreicas, lesões inflamatórias benignas ou até mesmo verrugas comuns.

O melanoma se divide em 4 subtipos histopatológicos mais frequentes: disseminativo superficial que representa cerca de 60% dos casos, seguido pelo melanoma nodular que por sua vez é responsável por cerca de 20% dos casos, o lentigo maligno melanoma representando em torno de 10% e o acral lentiginoso com 5% (GARBE & LEITER, 2009).

O subtipo nodular, caracterizado pela ausência da fase de crescimento horizontal, possuindo somente a fase de crescimento vertical e portanto possuindo um pior prognóstico, está mais comumente associado a melanomas amelanóticos. Por sua vez, melanomas de subtipo disseminativo superficial, caracterizados pela fase de crescimento horizontal e portanto um melhor prognóstico, estão mais associados a melanomas pigmentados (CHAMBERLAIN, FRITSCHI, KELLY, 2003). Melanomas nodulares, frequentemente não preenchem os critérios da regra do ABCD, e podem ser difíceis de serem reconhecidos na fase inicial de sua apresentação (CHAMBERLAIN et al., 2003).

A associação do melanoma amelanótico com piores fatores prognósticos em relação ao melanoma pigmentado e a ausência de literatura utilizando o escore de propensão para análise da sobrevida e intervalo livre da doença, levou os autores deste estudo a comparar a evolução da doença em ambos os tipos de melanoma.

## **OBJETIVO**

	Objetivo	7
--	----------	---

## 2 OBJETIVO

Analisar características histopatológicas, intervalo livre de doença e a sobrevida de pacientes portadores de melanoma amelanótico *versus* pigmentado.

## **LITERATURA**



### 3 LITERATURA

CLARK et al. (1969) publicaram uma série retrospectiva de casos em que avaliaram a porcentagem de melanomas amelanóticos. A definição de amelanótico foi histopatológica: se nenhum pigmento fosse observado no aumento de 400x a lesão seria classificada como amelanótica. Em 16 dos 197 (8,1%) melanomas não havia pigmento presente na lâmina. Os autores comentaram que a definição sobre o que é um melanoma amelanótico não é fácil e para fins práticos pode ser impossível. Finalmente ressaltaram que não haviam lesões primárias neste grupo que foram julgadas totalmente livres de pigmento.

HUVOS, SHAH, GOLDSMITH (1972) em uma série de retrospectiva de casos, reportaram que 28 dos 1483 melanomas eram amelanóticos (1,9%). O tumor primário não foi encontrado em cerca de um terço dos casos e não houve predileção por nenhum sítio anatômico. Os autores sugeriram que os melanomas amelanóticos foram consideravelmente mais agressivos e carregaram consigo um pior prognóstico do que os pigmentados.

LARSEN & GRUDE (1978) realizaram um estudo retrospectivo histológico de 669 casos de melanomas primários em estadio clínico I, analisando a sobrevida. Foram encontrados 101 casos de melanomas amelanóticos, revelando uma incidência de 15,3%. A pigmentação foi graduada de zero a três. A classificação zero correspondia a casos em que não havia a presença de grânulos de pigmentação no citoplasma de células tumorais no aumento de 400x, porém sem pigmentação especial para

melanina. Nem mesmo a pigmentação de áreas adjacentes ou não invasivas do tumor era permitida. Casos com discreta pigmentação na área tumoral foram classificados como grau um, enquanto grau dois correspondia a lesões em que todas as partes do tumor estavam ligeiramente ou moderadamente pigmentadas. Casos com uma pigmentação intensa, localizada ou difusa foram classificados como grau três. Os melanomas com grau dois e três tiveram melhor prognóstico do que os de grau um ou zero, sendo que a sobrevida em 5 e 10 anos foi significativamente pior nos melanomas amelanóticos. A diferença desapareceu entretanto se apenas os melanomas amelanóticos eram considerados. Os autores concluíram que os achados vão ao encontro do que já havia sido descrito na literatura: os melanomas amelanóticos mostraram importante atipia, alta taxa mitótica e a tendência de se apresentar na forma de melanoma nodular, enquanto que os melanomas pigmentados estavam associados a menos atipia, menor número de mitoses e mais associados ao lentigo maligno melanoma.

BALCH et al. (1978) realizaram uma análise multifatorial, utilizando a regressão logística multivariada de Cox, para determinar as variáveis prognósticas mais importantes em 339 pacientes entre 1960 e 1977. Os dados foram coletados retrospectivamente e também de forma prospectiva. Foram encontrados 30 casos (15,3%) de melanomas amelanóticos. O critério para estabelecer se um melanoma era amelanótico foi histopatológico: lesões foram classificadas como não pigmentadas se virtualmente nenhuma célula contivesse melanina no seu citoplasma. A sobrevida em cinco anos de pacientes com lesões amelanóticas foi de 36% enquanto a sobrevida dos pacientes com lesões pigmentadas foi de 69% ( $p=0.006$ ). A falta de pigmentação ocorria mais frequentemente em lesões mais espessas ( $p=0.05$ ) e foi um determinante adverso para a sobrevida,

porém, na análise multivariada, a falta de pigmentação foi uma variável secundária que se correlacionava com lesões mais espessas.

SØNDERGAARD & SCHOU (1985) realizaram uma análise multifatorial em que foram incluídos 2012 pacientes. O estudo retrospectivo incluiu casos de 1949 a 1978 em que o melanoma primário estava disponível para reavaliação microscópica. Todas as lesões avaliadas apresentavam invasão dérmica. Após a cirurgia os pacientes foram seguidos clinicamente em intervalos regulares por pelo menos 10 anos. A incidência de melanomas amelanóticos foi de 431 casos, 21,4%. A pigmentação foi registrada em uma escala de um a quatro: nenhuma, discreta, moderada, marcada ou extraordinariamente marcada. A pigmentação não mostrou significância prognóstica quando outras características clínico patológicas foram levadas em consideração na análise multivariada.

BARNHILL & FINE (1996) desenvolveram um modelo prognóstico com morte como desfecho para uma população de 548 pacientes com melanoma localizado. Somente pacientes com lesões invasivas (estadio I), que morreram da doença ou foram seguidos por pelo menos cinco anos, foram estudados. As lesões foram diagnosticadas entre 1987 e 1989. Houve uma incidência de 40 casos de melanoma amelanótico, representando 7,4% dos casos totais. A definição do que era um melanoma amelanótico foi histopatológica, e a lesão foi considerada pigmentada quando qualquer pigmento foi observado no componente dermico invasivo. Na análise univariada não houve diferença na sobrevida em 5 anos, tampouco houve diferença na análise multivariada.

GUALANDRI, BETTI, CROSTI (2009) avaliaram as características clínicas de 36 casos de melanoma amelanótico entre 1995 e 2006 e investigaram a relação entre os subtipos histológicos e o atraso no diagnóstico. Os melanomas amelanóticos representaram 7,2% de um total de 500 melanomas. A avaliação para definição de lesão amelanótica foi clínica, e os autores informaram que apenas melanomas “verdadeiramente amelanóticos” foram considerados, porém não descreveram detalhes dessa definição. Os autores incluíram na casuística 5 casos de melanomas considerados metastáticos. Os melanomas amelanóticos tiveram uma maior associação com o subtipo nodular e um maior espessura de Breslow (excluindo os casos metastáticos). O intervalo até o diagnóstico, medido como o número de dias entre a primeira vez que a lesão foi notada e o dia da biópsia, foi semelhante para lesões pigmentadas e amelanóticas. Os autores comentaram que a maior espessura de Breslow associada aos subtipos nodulares aparentemente não ocorreu devido a um atraso no diagnóstico, porém especularam que poderia refletir uma habilidade intrínseca dessas lesões em crescer verticalmente.

CHEUNG et al. (2012) analisaram retrospectivamente 75 casos de melanoma amelanótico e fizeram uma correlação clínico patológica. Foram reportados os casos de melanoma amelanótico que foram diagnosticados entre 1993 e 2004, e não foi descrita a porcentagem de amelanóticos frente aos pigmentados do mesmo período. Foram incluídos casos em que uma lesão pigmentada não foi suspeitada na análise clínica e melanina foi observada em menos de 5% das células tumorais na coloração convencional de hematoxilina-eosina ou Fontana-Masson. Houve uma maior presença de melanomas amelanóticos em homens (60%). A maioria dessas lesões, quando encontrada em homens, se localizavam no tronco

(29%), cabeça e pescoço (27%) e membros inferiores (29%). Em contraste, a maioria dos melanomas amelanóticos em mulheres foi encontrado nos membros inferiores (40%), membros superiores (33%) e cabeça e pescoço (20%). Biópsias excisionais foram raramente feitas e a transecção das lesões foi frequente (92%). Em cerca de 42% dos casos a lesão apresentava ulceração e em apenas 20% apresentava elastose solar. Os autores ainda ressaltaram que embora nenhuma pigmentação fosse visível na análise de rotina em alguns casos, pelo menos alguma melanina foi detectada em todos os casos após serem corados pelo método de Fontana-Masson. Como a maioria das lesões foram transectadas, a verdadeira medida da espessura de Breslow se tornou prejudicada.

McCLAIN et al. (2012) avaliaram melanomas amelanóticos que se apresentaram como lesões avermelhadas. Foram avaliados 1170 pacientes tratados de 1991 a 2007, cujo melanoma foi diagnosticado entre janeiro de 1964 e setembro de 2005. As lesões descritas como de cor vermelha, rosa ou como eritematosas entraram na categoria de melanomas amelanóticos avermelhados. Essa classificação não incluiu lesões com a cor da pele adjacente sã. O critério para definir se um melanoma era amelanótico foi clínico e foram descritos 46 pacientes, que representaram 3.9% do total dos pacientes com melanoma e 10.3% dos pacientes que tinham alguma descrição sobre a cor da lesão. Dezoito pacientes apresentavam lesões descritas como “cor da pele” ou “amelanótico, sem outra especificação”. Portanto 46 dos 72 (72%) melanomas amelanóticos da totalidade se apresentaram como melanomas amelanóticos avermelhados. O trabalho levou em conta apenas as lesões avermelhadas. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao gênero, e o melanoma amelanótico se mostrou discretamente mais comum em indivíduos mais

idosos (porém também sem significância estatística). O melanoma amelanótico se mostrou mais associado ao subtipo nodular e mais associado a melanomas desmoplásicos enquanto que as lesões pigmentadas se mostraram mais associadas ao subtipo disseminativo superficial. Não houve diferença em relação ao Breslow, ulceração ou mitoses. Não houve diferença na sobrevida global e no intervalo livre de doença em um *follow-up* de 48 meses.

MOREAU, WEISSFELD, FERRIS (2013) utilizaram o banco de dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Registries-SEER* que cobre cerca de 28% da população dos Estados Unidos. Foram encontrados 628 casos de melanoma amelanótico e 157.524 casos de melanoma pigmentado, no período de 2000 a 2009. A classificação nos grupos amelanótico ou pigmentado foi feita a partir da histopatologia. A incidência não é citada no trabalho já que o banco de dados só permitia a entrada de um código para a doença, impedindo um melanoma nodular de ser descrito como amelanótico também. O melanoma amelanótico se mostrou mais comum em homens e indivíduos idosos além de estar mais associado a metástases regionais e a distância. O Breslow se mostrou maior nos melanomas amelanóticos assim como a ulceração (mesmo quando esta foi estratificada por intervalos). O melanoma amelanótico se mostrou mais comum na região da cabeça e pescoço e no tronco. A análise de sobrevida, revelou uma sobrevida observada, relativa e doença específica pior para o melanoma amelanótico.

THOMAS et al. (2014) em um estudo prospectivo de sobrevida, selecionaram 2995 pacientes com 3486 melanomas invasivos primários, com um seguimento mediano de 7.6 anos. Foram computados casos da Austrália, Canadá, Itália e Estados Unidos que ocorreram no período de

1998 até 2003. Foram encontrados 275 casos de melanomas amelanóticos, representando 8% do total de melanomas. O diagnóstico de amelanótico foi feito por histopatologia, e definido se, no corte de hematoxilina eosina não foram encontrados grânulos de melanina no citoplasma das células tumorais. As lâminas foram revistas em um centro único e graduadas de acordo com a pigmentação histopatológica. Gênero feminino, subtipo nodular, não classificável ou outros subtipos, presença de mitoses, elastose solar severa e a falta de um nevo coexistente foram independentemente associados com melanoma amelanótico. Um maior estadio da doença no momento do diagnóstico também estava associado ao melanoma amelanótico. O risco para morte por amelanótico foi maior quando ajustado para idade, gênero, região anatomicamente do primário, variáveis de desenho do estudo, mas a sobrevivência não foi diferente quando o estadio do tumor foi levado em consideração. A associação do melanoma amelanótico com a presença de mitoses independentemente da espessura de Breslow e outras características histopatológicas sugeriu que melanomas amelanóticos poderiam ter crescimento mais rápido. O estudo teve um índice de múltiplos melanomas primários (31%) e em cerca de 14%, não foi possível definir qual melanoma tinha o Breslow maior e portanto considerado o responsável pelo pior prognóstico.

VERNALI et al. (2017) em um estudo prospectivo, utilizando a mesma coorte de THOMAS et al. (2014), do *Genes, Environment and Melanoma study*, incluíram 2387 pacientes com 2917 melanomas primários. Em uma análise multivariada, incluindo características fenotípicas, a ausência de nevos no dorso, a presença de múltiplas efélides e um índice fenotípico (que considerava cor do cabelo, cor dos olhos e a capacidade de se bronzear) sensível ao sol, foram independentemente

asociados ao melanoma amelanótico. Variantes do MC1R foram associadas com melanoma amelanótico, porém perderam significância estatística quando o fenótipo foi incluído na análise multivariada. Adicionalmente, pacientes com um melanoma amelanótico, tinham mais chances de ter um melanoma amelanótico prévio do que paciente com um melanoma pigmentado.



## **MÉTODOS**

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho de Pesquisa

O presente estudo é primário, observacional, longitudinal, retrospectivo, baseado em um banco de dados coletado prospectivamente, analítico, controlado, multicêntrico, em humanos. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número 0579/2017 (Apêndice 1), e aprovado no Comitê de Ética do *Melanoma Institute Australia* sob o número MIA2015/141 (Apêndice 2).

### 4.2 Casuística

Foi realizada uma busca no *Melanoma Research Database* que é o banco de dados *Melanoma Institute Australia*. Todos os pacientes incluídos no banco de dados leram a Carta de Informação e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 3).

São inseridos no *Melanoma Research Database* informações epidemiológicas, características do tumor primário e informações prognósticas. As informações que foram disponibilizadas para este estudo são listadas a seguir:

- ✓ número de registro (cada tumor primário recebe um número de registro)
- ✓ data de nascimento
- ✓ gênero
- ✓ idade ao diagnóstico
- ✓ número de lesões primárias
- ✓ data do diagnóstico
- ✓ localização do tumor primário
- ✓ espessura de Breslow
- ✓ nível de Clark
- ✓ número de mitoses por mm<sup>2</sup>
- ✓ ulceração
- ✓ tipo histológico
- ✓ regressão
- ✓ tipo celular predominante
- ✓ invasão vascular
- ✓ invasão linfática
- ✓ satelitose
- ✓ nevo associado
- ✓ estadio (T) do tumor primário
- ✓ estadio clínico
- ✓ realização de linfonodo sentinela
- ✓ realização de dissecação linfonodal
- ✓ número de linfonodos positivos
- ✓ data da primeira recorrência
- ✓ tipo de recorrência (local ou a distância)
- ✓ local da primeira recorrência

- ✓ data da primeira recorrência local
- ✓ data da primeira metástase em trânsito
- ✓ data de primeira recorrência regional
- ✓ data da primeira metástase a distância
- ✓ data em que o paciente foi visto pela última vez
- ✓ *Status* na última consulta (vivo sem evidência de doença, vivo *status* desconhecido, vivo com melanoma, morto causa não melanoma, morto causa desconhecida, morto por melanoma)

Foram selecionados casos diagnosticados em um intervalo de 20 anos, de 1991 a 2010. Quatrocentos e trinta e quatro casos (78%) já estavam marcados como amelanóticos no *Melanoma Research Database*. Adicionalmente o termo “amelanótico” foi procurado na seção de comentários da análise patológica, resultando nos 122 (22%) casos restantes. Existe no *Melanoma Research Database* uma célula da planilha em que são inseridos os comentários da patologia: toda informação apresentada como texto livre no relatório anátomo-patológico é inserida nesta célula.

O *Melanoma Institute Australia* possui um arquivo físico em que são guardados pastas com os relatórios anátomo-patológicos impressos. Estes relatórios anátomo patológicos impressos foram revistos manualmente. Foi possível analisá-los em 325 (70%) casos enquanto que em 139 (30%) casos eles estavam indisponíveis, isto é, o relatório impresso não estava nas pastas. Ao total, foram revisadas 1.722 páginas.

Os critérios de inclusão foram: melanomas primários de pele, classificados como amelanóticos na histopatologia, diagnosticados entre 1991 e 2010 e tratados no *Melanoma Institute Australia*.

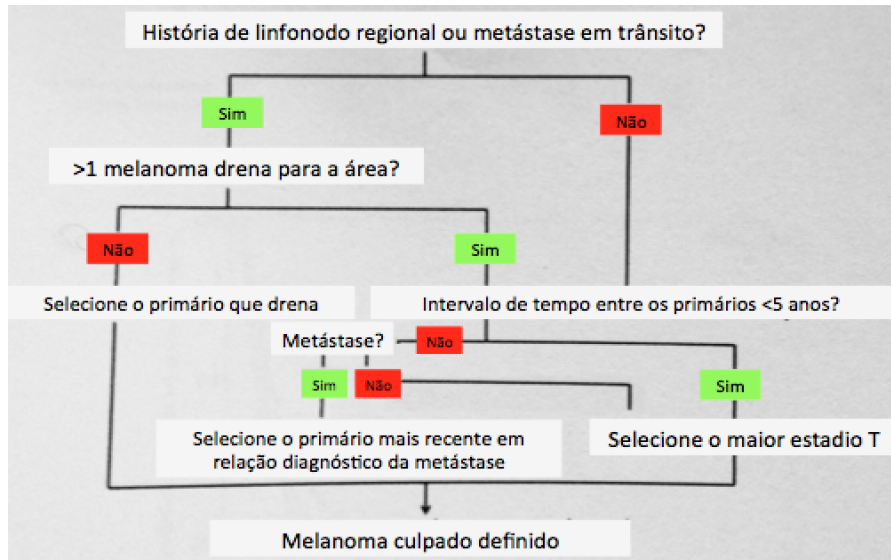
Foram critérios de não inclusão do estudo: melanomas primários originados em outras regiões que não a pele, melanomas classificados como não primários (metástase em transito, satelitoses, indefinidos) ou casos em que não foi possível excluir a possibilidade de se tratar de uma lesão metastática, melanomas não amelanóticos ou amelanóticos na ampliação de margens apenas, e indivíduos com múltiplos melanomas primários em que o amelanótico não foi considerado “culpado” (Figura 1).



**Figura 1** - Exemplo de melanoma pigmentado (esquerda) e melanoma amelanótico (direita).

A palavra “culpado”, tradução literal da expressão em inglês *culprit*, tem como objetivo designar a lesão que tem o maior potencial de metastizar e levar o indivíduo a óbito. Para tanto um fluxograma foi adaptado de uma publicação anterior do *Melanoma Institute Australia*

(MURALI et al., 2012), e utilizado nessa casuística, conforme demonstrado na Figura 2:



**Figura 2-** Fluxograma para definição do melanoma "culpado" (adaptado de MURALI et al., 2012).

O fluxograma teve como objetivo auxiliar o pesquisador a responder à pergunta: qual dos dois (ou mais) melanomas presentes no mesmo indivíduo tem a maior chance de levá-lo a óbito?

Primeiramente foi avaliado se o indivíduo portador de múltiplos melanomas possuía uma história de linfonodo regional ou metástase em trânsito. Se a resposta fosse sim, avaliou-se se apenas um melanoma drenava para esta área de metástase linfonodal ou metástase em trânsito. Se apenas um melanoma drenava para a região, o melanoma "culpado" estava definido. Em outras palavras: se um indivíduo tinha um melanoma no antebraço e outro melanoma na perna, e ele por ventura possuía uma

linfonomegalia axilar, o melanoma do antebraço foi escolhido como melanoma “culpado”. Porém, se o indivíduo tinha um melanoma no antebraço e outro melanoma no braço do mesmo lado, uma eventual linfonomegalia não poderia ser utilizada para definir o melanoma “culpado” neste caso.

Se existia mais de um linfonodo drenando para a mesma região de drenagem ou não existia metástase em trânsito (ou metástase linfonodal) partiu-se para a segunda pergunta: se o intervalo entre os tumores primários fosse maior que cinco anos. Se o intervalo fosse maior que cinco anos, selecionou-se o melanoma mais recente em relação ao diagnóstico de metástase a distância. Caso o paciente não tivesse metástase a distância, escolheu-se o melanoma com o maior estadio T. Igualmente, caso os dois primários tivessem ocorrido em um intervalo de tempo menor do que cinco anos, selecionou-se o melanoma com o maior estadio T.

O modelo utilizado para estimar o escore de propensão não incluiu variáveis que apresentassem um número alto de observações ausentes, definidas neste estudo como 9% ou mais das observações. Neste mesmo modelo utilizado para estimar o escore de propensão não foram incluídas condições de interação, ou seja, condições em que uma variável independente poderia modificar o efeito de outra variável independente.

Não houve critérios de exclusão.

### 4.3 Manejo de Dados (Pré Escore de Propensão)

Os dados foram extraídos em dois arquivos, um para os casos amelanóticos (n=464) e outro para os controles pigmentados (n=24.373). Os dados listados na seção 4.2 foram importados no programa Stata® (*StataCorp. 2015. StataStatistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP*) fundidos e algumas variáveis de análise foram criadas.

No conjunto de dados fundidos, nenhum caso amelanótico tinha duplicatas enquanto que 2676 (11%) controles pigmentados tinham duplicatas. As duplicatas foram abandonadas aleatoriamente utilizando o programa Stata®, e o grupo fundido foi criado para o pareamento por escore de propensão no programa SAS® (*SAS Institute Inc. 2011. Base SAS® 9.3 Procedures Guide Cary, NC: SAS Institute Inc*).

### 4.4 Caracterização da Amostra

Os dados demográficos e histopatológicos dos melanomas, são apresentados na Tabela 1:



**Tabela 1 -** Características de 464 melanomas amelanóticos e 21.697 melanomas pigmentados - dados demográficos e histopatológicos.

Características	Pigmentado (n=21.697)	Amelanótico (n=464)	OR (IC 95%)	Valor p*
<b>Gênero</b>				
Masculino	56.2%	58.4%	1.09 (0.90,1.32)	0.34
Feminino	43.8%	41.6%	0.91 (0.75,1.09)	
<b>Data do diagnóstico</b>				
1991-1995	16.5%	21.1%	1.35 (1.07,1.69)	0.06
1996-2000	23.2%	23.1%	0.99 (0.79,1.23)	
2001-2005	29.4%	28.2%	0.94 (0.77,1.15)	
2006-2010	30.9%	27.6%	0.85 (0.69,1.04)	
<b>Múltiplos primários</b>				
Não	86.8%	84.5%	0.82 (0.64,1.06)	0.14
Sim	13.2%	15.5%	1.21(0.93, 1.56)	
<b>Idade ao diagnóstico</b>				
<50	35.7%	18.1%	0.39 (0.31,0.50)	<.0001
50-<65	31.6%	29.7%	0.91 (0.74,1.11)	
65-<75	18.4%	24.4%	1.42 (1.14,1.76)	
>=75	14.2%	27.8%	2.31 (1.88,2.85)	
<b>Região do corpo</b>				
Tronco	40.3%	30.8%	0.66 (0.54,0.80)	<.0001
Membros inferiores	24.7%	24.8%	1.00 (0.81,1.24)	
Cabeça e pescoço	18.0%	27.6%	1.73 (1.41,2.13)	
Membros superiores	17.0%	16.8%	0.98 (0.77,1.25)	
<b>Breslow</b>				
<1mm	54.5%	5.9%	0.05 (0.03,0.07)	<.0001
1-<2mm	21.6%	21.9%	1.01 (0.81,1.27)	
2-<4mm	14.9%	39.5%	3.71 (3.07,4.49)	
>4mm	8.9%	32.8%	4.95 (4.05,6.05)	
<b>Mitoses</b>				
Ausentes	33.3%	8.0%	0.17 (0.12,0.24)	<.0001
Presentes	66.7%	92.0%	5.76 (4.05-8.19)	
<b>Ulceração</b>				
Ausente	81.6%	57.6%	0.30 (0.25,0.37)	<.0001
Presente	18.4%	42.4%	3.26 (2.67,4.00)	
<b>Tipo histológico</b>				
Dissemin. Superficial	62.7%	22.7%	0.17 (0.13,0.22)	<.0001
Nodular	22.9%	53.3%	3.84 (3.14,4.70)	
Desmoplásico	7.3%	16.9%	2.58 (1.97,3.39)	
Lentigo Maligno	5.9%	3.5%	0.58 (0.34,1.00)	
Acral	1.3%	3.5%	2.74 (1.58,4.76)	

\*Teste de qui quadrado de Pearson (p<0.05).

#### **4.5 Hipótese Diagnóstica na Solicitação de Anátomo Patológico, Descrição da Macroscopia e Microscopia**

Os relatórios anátomo-patológicos impressos foram analisados buscando as seguintes informações:

- Qual a hipótese diagnóstica do médico que inicialmente examinou a lesão e realizou a biópsia? Em outras palavras: o que ele escreveu no pedido de anátomo-patológico?
- Havia alguma descrição de cor na macroscopia?
- Qual palavra foi utilizada para descrever a cor?
- A descrição de cor na macroscopia foi feita em um relatório de fora da instituição? Ou foi feita no hospital central (*Royal Prince Alfred Hospital* - RPA) com os patologistas pertencentes ao *Melanoma Institute Australia*?
- Onde estava localizada a descrição microscópica de que a lesão era amelanótica: em um relatório de fora da instituição? Em um relatório do RPA? Ou ainda em uma lâmina de fora que descrevia a lesão como amelanótica e essa lâmina foi revista no RPA?

Em relação a hipótese diagnóstica, se na solicitação houvesse duas hipóteses ou mais (ex: carcinoma espinocelular (CEC)/ceratose seborreica), a lesão maligna foi considerada para a tabulação. Se houvesse duas lesões malignas (ex: melanoma/carcinoma espinocelular), a descrição de melanoma foi considerada para tabulação. De forma geral, buscou-se

priorizar as hipóteses que eram mais agressivas. Se houvesse a hipótese de carcinoma basocelular (CBC) e CEC, as duas lesões eram consideradas conjuntamente em uma categoria separada (CBC/CEC) para tabulação.

#### 4.6 Seleção de Variáveis e Construção do Modelo

O escore de propensão foi estimado a partir de um modelo de regressão logística multivariada, que foi utilizado para estimar a probabilidade da seleção de um caso (amelanótico) dado um conjunto de fatores de confusão, isto é, variáveis associadas simultaneamente ao preditor e ao desfecho. Esses fatores de confusão conectam o preditor e o desfecho, porém esta conexão não representa uma associação de causalidade.

As variáveis selecionadas, consideradas possíveis fatores de confusão, *a priori* para inclusão nesse modelo multivariado foram:

- ✓ Gênero
- ✓ Idade ao diagnóstico (de forma contínua)
- ✓ Data do diagnóstico (quartis)
- ✓ Múltiplos primários (sim/não)
- ✓ Região anatômica (categórico: tronco, cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores)
- ✓ Espessura de Breslow (categórico: <1mm, 1 a <2mm, 2 a <4mm, >4mm)

Uma análise univariada das variáveis acima foi realizada e elas foram incluídas no modelo final se a probabilidade de significância fosse menor que 0.25 ( $p < 0.25$ ).

Outras variáveis como ulceração e mitose, que continham 51 (11%) e 42 (9%) de observações ausentes respectivamente, não foram incluídos de forma a preservar o maior número de casos possíveis para a análise final.

Não foram incluídas condições de interação no modelo, ou seja, condições em que uma variável independente poderia modificar o efeito de outra variável independente.

A avaliação da bondade de ajuste foi feita pelo teste de Hosmer-Lemeshow, em outras palavras, o teste comprovou se o modelo proposto pode explicar bem o que se observou. O teste avaliou se a frequência de eventos observados correspondeu à frequência de eventos esperados nos subgrupos do modelo. Como a frequência de eventos esperados e observados foram similares, o modelo foi considerado bem calibrado.

Uma macro, ou em outras palavras, uma fórmula ou comando, escrita por usuário no programa SAS (PARSONS, 2001) foi usada para criar a amostra pareada por escore de propensão na proporção de um caso para um controle. Casos que eventualmente tivessem alguma variável faltante não foram pareados e tiveram que ser não incluídos.

A macro utilizada é um algoritmo de pareamento ávida, ou seja, imaginando-se que todos os casos estão ordenados em uma ordem crescente de escore de propensão, no pareamento de um caso amelanótico “A” o algoritmo selecionará o controle pigmentado “X”, que possui o escore próximo de “A”, independentemente se esse valor “X” é mais próximo ainda do valor seguinte “B” do grupo de casos amelanóticos. Em

outros termos, a macro considera apenas o pareamento que está sendo feito naquele momento e não leva em consideração o pareamento seguinte.

A macro seleciona os pareamento sem reposição, inicialmente baseada na ordem do oitavo para o primeiro algarismo após a vírgula, isto é, em um caso com escore de propensão de 0,82736452 ele irá buscar um controle que difira apenas no último algarismo. Caso não haja, ele irá buscar um controle que difira apenas no penúltimo algarismo e assim por diante.

#### **4.7 Processo de Pareamento**

A habilidade do escore de propensão em criar um equilíbrio entre as covariáveis do modelo foi testada avaliando-se a diferença média padronizada (AUSTIN, 2011) antes e após o uso de uma macro escrita por usuário no programa SAS<sup>®</sup> (HULBERT & BREKKE, 2014), conforme demonstrado na Tabela 2:

**Tabela 2 -** Checagem de equilíbrio entre as variáveis pós pareamento pelo escore de propensão.

Variável	Média Casos Pré Pareamento	Média Controles Pré Pareamento	Diferença Pré pareamento	Diferença padron. Pré Pareamento (%)	Média Casos Pós Pareamento	Média Controles Pós Pareamento	Diferença Pós pareamento	Diferença padron. Pós Pareamento (%)
<b>Gênero</b>								
Masculino	58.1%	56.1%	-2.0%	4.1%	58.1%	58.8%	0.7%	-1.3%
Feminino	41.9%	43.9%	2.0%	-4.1%	41.9%	41.2%	-0.7%	1.3%
<b>Idade ao diagnóstico</b>								
	64.0	56.1	-7.9	50.4%	64.0	63.8	-0.2	1.4%
<b>Data do diagnóstico</b>								
Q1	24.1%	24.8%	0.7%	-1.6%	24.1%	23.4%	-0.7%	1.5%
Q2	29.5%	24.9%	-4.6%	10.3%	29.5%	30.2%	0.7%	-1.4%
Q3	24.1%	25.2%	1.1%	-2.5%	24.1%	22.1%	-2.0%	4.6%
Q4	22.3%	25.1%	2.8%	-6.5%	22.3%	24.3%	2.0%	-4.6%
<b>Múltiplos primários</b>								
Não	84.6%	86.8%	2.2%	-6.4%	84.6%	84.2%	-0.4%	1.2%
Sim	15.4%	13.2%	-2.2%	6.4%	15.4%	15.8%	0.4%	-1.2%
<b>Região do corpo</b>								
Tronco	31.0%	40.2%	9.2%	-19.3%	31.0%	27.5%	-3.5%	7.6%
Membros inferiores	24.7%	24.7%	0.0%	-0.0%	24.7%	25.2%	0.4%	-1.0%
Cabeça e pescoço	27.3%	18.0%	-9.4%	22.5%	27.3%	29.3%	2.0%	-4.3%
Membros superiores	16.9%	17.1%	0.1%	-0.4%	16.9%	18.0%	1.1%	-2.9%
<b>Breslow</b>								
<1mm	5.9%	54.7%	48.8%	-125.4%	5.9%	5.9%	0.0%	0.0%
1-<2mm	21.9%	21.7%	-0.2%	0.6%	21.9%	21.7%	-0.2%	0.5%
2-<4mm	39.5%	14.9%	-24.6%	57.4%	39.5%	41.6%	2.2%	-4.4%
>4mm	32.8%	8.7%	-24.0%	62.0%	32.8%	30.8%	-2.0%	4.2%
<b>Histologia</b>								
Nodular	45.8%	15.9%	-29.9%	68.3%	45.8%	35.4%	-10.4%	21.3%
Disseminativo superficial	19.5%	43.5%	24.0%	-53.4%	19.5%	33.2%	13.7%	-31.4%
Desmoplastico	14.5%	5.0%	-9.5%	32.3%	14.5%	11.9%	-2.6%	7.7%
Lentigo Maligno Melanoma	3.0%	4.0%	1.0%	-5.4%	3.0%	4.8%	1.7%	-9.0%
Acral Lentiginoso	3.0%	0.9%	-2.1%	15.5%	3.0%	1.3%	-1.7%	11.9%

A diferença média padronizada expressa um valor (diferença entre os grupos) relativo à variabilidade (ou seja, o desvio padrão) observada naquele grupo. A padronização é feita pela divisão do valor absoluto da diferença pelo desvio-padrão daquela medida no grupo, dessa forma pode-se avaliar em quantos desvios-padrão um grupo difere do outro.

#### 4.8 Análise Estatística

A variancia de variáveis contínuas foi comparada entre os grupos de estudo. *Plots* de densidades acumuladas e *Plots* quantis-quantis foram utilizados para comparar a distribuição de covariáveis contínuas.

A sobrevida de pacientes com melanoma amelanótico e pigmentado foi examinada, sendo que para a Sobrevida Global o ponto de corte foi o evento morte e os pacientes com perda de seguimento foram censurados. Já para a Sobrevida Melanoma Específica, os pacientes foram censurados para qualquer morte que não fosse atribuída ao melanoma e devido a perda de seguimento.

Curvas de sobrevida de acordo com a pigmentação da lesão foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier e comparadas através de um teste de *log-rank*. *Hazard ratio* e intervalos de confiança de 95% para Sobrevida Global e Intervalo Livre de Doença, para amelanóticos e pigmentados foram estimados em modelos de regressão de Cox tanto em análise univariada quanto em uma análise multivariada. O escore de propensão foi mantido mesmo com o nível de significância acima de 0.25 na análise multivariada. O teste de Wald foi utilizado para testar o efeito global da covariável (valor de p).

Foi feita uma análise de subgrupo sendo avaliada a Sobrevida Global em uma análise multivariada, dividindo os grupos em tercis de idade. Curvas de sobrevida de acordo com a pigmentação da lesão foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier e comparadas através de um teste de *log-rank*.

Finalmente, foi avaliada a Sobrevida Global em uma análise multivariada, dividindo os grupos em tercis de idade e excluindo a variável ulceração do modelo de regressão logística mutivariável.

Considerou-se um nível de significância (alfa) de 5%.

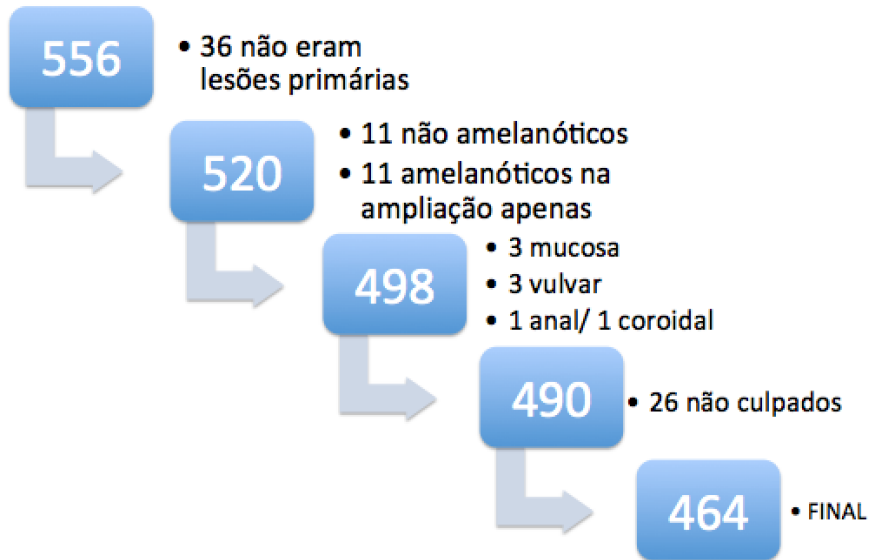


## **RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos Casos

Foram encontrados 556 casos de melanomas amelanóticos, sendo que 434 (78%) estavam marcados previamente no banco de dados como amelanóticos, isto é, havia uma variável da planilha em que se perguntava se o melanoma era amelanótico, e estes casos estavam marcados como “sim”. O termo “amelanótico” foi procurado na seção de comentários da patologia, escrita em texto livre, o que resultou nos 122 (22%) casos restantes. Desses 556 casos, 36 (6%) foram considerados lesões não primárias: 21 casos eram metástases linfonodais, 7 eram metástases, 2 casos se tratavam de lesões satélites ou em trânsito, 3 casos não eram um tumor primário e em 3 casos não foi possível excluir que se tratavam de metástases. Dos 520 casos restantes não foram incluídos mais 22 casos: 11 casos eram não amelanóticos, e 11 casos eram amelanóticos somente na ampliação. Não foram incluídos casos que não eram primários da pele: 3 melanomas de mucosa, 3 da região vulvar, 1 anal e 1 coroidal. Nos 490 casos restantes ainda restaram lesões com múltiplos primários. Não foram incluídos 26 melanomas em que o melanoma “culpado” não era o amelanótico. O número final de melanomas amelanóticos foi de 464 (Figura 3).



**Figura 3** - Casos não incluídos.

No mesmo período foram registrados 21.697 casos de melanomas pigmentados, e a porcentagem de melanomas amelanóticos em relação a totalidade dos casos ( $464 + 21.6897 = 22161$ ) foi de 2,1% ( $464/22161$ ).

É importante ressaltar que em 3 desses 464 casos, havia uma variável (espessura de Breslow) ausente e portanto não foi possível realizar o pareamento. Dessa forma, o pareamento foi feito com 461 casos que continham todas as variáveis presentes.

## 5.2 Caracterização da Amostra

Analisando-se as características dos melanomas amelanóticos quando comparadas com os melanomas pigmentados, não houve diferença em relação ao gênero, data do diagnóstico e a presença de múltiplos melanomas primários (tabela 1).

Houve diferença entretanto em relação a: idade ao diagnóstico, sendo o melanoma amelanótico mais associado a indivíduos acima de 65 e acima de 75 anos; região do corpo, sendo o melanoma amelanótico mais frequente na região da cabeça e pescoço e pouco frequente na região do tronco; espessura de Breslow, sendo o melanoma amelanótico mais frequentemente associado a melanomas espessos, com espessura de Breslow acima de 2mm e 4mm, e menos associado a melanomas finos, com espessura de Breslow abaixo de 1mm; mitoses e ulceração, sendo que o melanoma amelanótico esteve mais associado à presença de ambos os fatores; tipo histológico, sendo que o melanoma amelanótico esteve mais associado aos subtipos nodular, desmoplásico e acral lentiginoso, e esteve menos associado ao subtipo disseminativo superficial (tabela 1).

### **5.3 Hipótese Diagnóstica na Solicitação de Anátomo Patológico e Descrição da Macroscopia e Microscopia**

Em relação às hipóteses diagnósticas na solicitação de anátomo patológico, em 140 casos o relatório não estava disponível (Apêndice 4).

Dos 324 (464-140) casos em que o hipótese diagnóstica estava disponível, a palavra “melanoma amelanótico” estava presente em (13/324)

4% dos casos. A palavra “melanoma” (19 casos) ou “mancha melanótica de Hutchinson” (1 caso), estava presente em (20/324) 6% dos casos. Dessa forma, o médico que realizou a biópsia inicialmente pensou no diagnóstico de melanoma como uma das hipóteses em (33/324) 10% dos casos.

As palavras “carcinoma basocelular” (CBC), “carcinoma espinocelular” (CEC) e “CBC ou CEC” estavam presentes em (60/324) 19%, (35/324) 11% e (7/324) 2% dos casos respectivamente. Dessa forma, foi aventada a hipótese de uma lesão maligna que não melanoma em (102/324) 31% dos casos. As palavras “tumor” ou “nódulo”, que foram consideradas sugestivas de malignidade, estavam presentes em (13/324) 4% dos casos.

Termos genéricos, que não possibilitaram inferir o que o médico que realizou a biópsia estava pensando, como “lesão de pele”, “lesão” ou pedidos sem descrição no campo de hipótese diagnóstica representaram (122/324) 38% dos casos. Outras lesões benignas representaram (54/324) 17% dos casos.

Em relação à descrição de cor na macroscopia, os relatórios estavam indisponíveis em 139 casos. Dos 325 (464-139) casos em que o relatório anátomo patológico estava disponível, (82/325) 25% não continham nenhuma descrição de cor na macroscopia e (243/325) 75% continham alguma descrição de cor. Desses 243 casos, (27/243) 11% a descrição da cor na macroscopia foi feita no *Royal Prince Alfred Hospital* (RPA) e em (216/243) 89% a descrição foi feita em outro serviço.

Das 243 lesões que continham alguma descrição de cor, (127/243) 52% foram descritas com cores classificadas como claras, (53/243) 22% foram descritas com cores classificadas como escuras ou potencialmente

escuras, (38/243) 16% foram descritas como cinza, (17/243) 7% foram descritas como cores avermelhadas e em (8/243) 3% dos casos as cores foram descritas com cores ou palavras que tornaram difícil a avaliação se a lesão seria pigmentada ou não pigmentada na macroscopia (Apêndice 5).

Dos 325 relatórios anátomo patológicos disponíveis, em (11/325) 3,4% o termo “amelanótico” foi descrito no RPA. Em (99/325) 30% o termo foi descrito em um relatório de outro serviço mas que foi revisto no RPA e em (194/325) 60% o termo foi descrito no relatório de outro serviço. Em (22/325) 7% dos casos, o termo amelanótico não foi encontrado no relatórios do arquivo e a informação de que o melanoma era amelanótico foi obtida de outra forma.

#### **5.4 Análise de Desfechos Clínicos**

A relação entre a pigmentação do tumor e as diferentes características histopatológicas foi estudada, conforme a Tabela 3:

**Tabela 3 -** Características clínicas e patológicas de melanomas amelanóticos e pigmentados pareados por meio do escore de propensão.

Variável	N	Amelanótico (%)	Pigmentado (%)	OR (IC 95%)	Valor p	Tipo3 (Tendência)
<b>Gênero</b>						
Masculino	539	268 (58)	271 (59)	1.00		0.8394
Feminino	383	193 (42)	190 (41)	1.03 (0.79, 1.34)	0.8394	
<b>Idade ao diagnóstico</b>						
Média (DP)		64.0 (14.83)	63.8 (15.44)	1.00		
N		461	461	1.00 (0.99, 1.01)	0.8012	
<b>Data do diagnóstico</b>						
Q1	230	115 (25)	115 (25)	1.00		0.7111
Q2	231	122 (26)	109 (24)	1.13 (0.78, 1.65)	0.5133	
Q3	230	109 (24)	121 (26)	0.91 (0.64, 1.30)	0.6017	
Q4	231	115 (25)	116 (25)	1.00 (0.70, 1.42)	0.9924	
<b>Múltiplos primários</b>						
Não	778	390 (85)	388 (84)	1.00		0.8366
Sim	144	71 (15)	73 (16)	0.96 (0.64, 1.44)	0.8366	
<b>Região do corpo</b>						
Tronco	270	143 (31)	127 (28)	1.00		0.6696
Membros inferiores	230	114 (25)	116 (25)	0.86 (0.61, 1.23)	0.4156	
Cabeça e pescoço	261	126 (27)	135 (29)	0.81 (0.57, 1.16)	0.2556	
Membros superiores	161	78 (17)	83 (18)	0.83 (0.56, 1.22)	0.3393	
<b>Breslow</b>						
<1mm	54	27 (6)	27 (6)	1.00		0.6832
1-<2mm	201	101 (22)	100 (22)	0.93 (0.39, 2.20)	0.8664	
2-<4mm	374	182 (39)	192 (42)	0.85 (0.59, 1.23)	0.3955	
>4mm	293	151 (33)	142 (31)	Omitido		
<b>Mitoses</b>						
Ausentes	71	34 (8)	37 (9)	1.00		0.7577
Presentes	784	391 (92)	393 (91)	1.10 (0.60, 2.02)	0.7577	
<b>Ulceração</b>						
Ausente	481	232 (58)	249 (60)	1.00		0.4237
Presente	337	170 (42)	167 (40)	1.14 (0.83, 1.56)	0.4237	
<b>Estadiamento AJCC2010</b>						
I	202	94 (20)	108 (23)	1.00		0.0498
II	575	303 (66)	272 (59)	1.61 (0.99, 2.62)	0.0538	
III & IV	145	64 (14)	81 (18)	1.16 (0.66, 2.02)	0.6056	

Na análise univariada, não houve diferença entre os grupos amelanótico e pigmentado para a sobrevida global, doença específica ou intervalo livre de doença.

Houve uma melhor sobrevida tanto global quanto doença específica para o gênero feminino, indivíduos mais jovens, múltiplos primários, melanomas em membros superiores, Breslows mais finos, ausência de ulceração, menores escores de propensão e menor estadió da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Não houve diferença em sobrevida tanto global quanto doença específica para os tipos histológicos, mitoses e o ano de diagnóstico.

Em relação ao intervalo livre de doença, na análise univariada, foram fatores de melhor prognóstico: menor idade ao diagnóstico, melanomas originários no tronco e membros superiores, Breslows menos espessos, ausência de mitoses, ausência de ulceração, menores escores de propensão e menores estádios da AJCC.

A Sobrevida Global, Sobrevida Melanoma Específica e Intervalo Livre de doença foram avaliados para as variáveis pigmentação histopatológica e outras características clinico-patológicas, em uma análise univariada, conforme apresentadas na Tabela 4:



**Tabela 4 - Hazard Ratio de Sobrevida Global, Sobrevida Melanoma Específica e Intervalo Livre de Doença para pigmentação histopatológica e características clinico-patológicas - análise univariada.**

Variável	n	Sobrevida global			Sobrevida melanoma específica			Intervalo livre de doença		
		Média em anos (IC 95%)	HR (CI 95%)	Valor de p*	Média em anos (IC 95%)	HR (95% CI)	Valor de p*	Média em anos (IC 95%)	HR (95% CI)	Valor de p*
<b>Caso</b>										
Pigmentado	461	8.31 (6.81, 12.27)	1		(,)	1		8.16 (5.98, )	1	
Amelanotico	461	9.20 (7.36, 12.72)	0.89 (0.72, 1.10)	0.2740	18.49 (18.49, )	0.83 (0.62, 1.09)	0.1763	12.34 (8.04, )	0.82 (0.66, 1.02)	0.0745
<b>Gênero</b>										
Masculino	539	6.87 (5.98, 8.59)	1		(12.72, )	1		8.47 (6.01, )	1	
Feminino	383	12.95 (11.73, 18.13)	0.62 (0.50, 0.78)	<.0001	(18.49, )	0.60 (0.45, 0.80)	0.0007	13.75 (8.16, )	0.87 (0.70, 1.09)	0.2371
<b>Ano no diagnóstico</b>										
1991-1995	168	10.59 (6.67, 13.62)	1		(12.98, )	1		(5.98, )	1	
1996-2000	219	12.97 (8.08, )	0.83 (0.62, 1.13)	0.1033	(,)	0.62 (0.41, 0.92)	0.0858	12.34 (7.67, )	0.89 (0.64, 1.23)	0.4514
2001-2005	271	7.36 (5.99, 8.93)	1.20 (0.90, 1.60)		12.72 (12.72, )	0.89 (0.62, 1.29)		6.81 (5.23, 11.68)	1.12 (0.83, 1.53)	
2006-2010	264	(6.62, )	0.99 (0.71, 1.38)		(,)	0.73 (0.48, 1.11)		(5.60, )	0.96 (0.68, 1.34)	
<b>Idade ao diagnóstico</b>										
<50	170	(,)	1		(,)	1		13.75 (8.16, )	1	
50-<65	269	(13.01, )	1.30 (0.86, 1.97)	<.0001	(,)	1.05 (0.68, 1.63)	0.0036	12.34 (7.70, )	1.14 (0.81, 1.61)	0.0017
65-<75	228	8.34 (6.37, 11.73)	2.73 (1.85, 4.01)		18.49 (12.72, 18.49)	1.49 (0.97, 2.29)		8.16 (5.60, )	1.41 (1.00, 1.98)	
>=75	255	3.65 (3.02, 4.97)	5.71 (3.90, 8.36)		8.10 (6.62, )	1.95 (1.26, 3.02)		4.89 (3.48, )	1.83 (1.29, 2.58)	
<b>Múltiplos primários</b>										
Não	778	8.11 (7.16, 9.48)	1		18.49 (18.49, )	1		10.36 (7.59, )	1	
Sim	144	13.83 (12.95, )	0.60 (0.44, 0.82)	0.0015	(,)	0.57 (0.37, 0.88)	0.0104	10.03 (7.70, )	0.76 (0.56, 1.03)	0.0750
<b>Região do corpo</b>										
Tronco	270	8.96 (6.56, 12.95)	1		(12.72, )	1		10.03 (8.04, )	1	
Membros inferiores	230	10.25 (6.84, )	0.90 (0.68, 1.21)	<.0001	18.49 (10.59, )	1.08 (0.76, 1.55)	0.0004	4.31 (3.07, 12.34)	1.50 (1.13, 1.99)	<.0001
Cabeça e pescoço	261	5.99 (4.87, 8.08)	1.39 (1.07, 1.82)		(,)	1.28 (0.90, 1.82)		7.59 (4.41, )	1.35 (1.01, 1.81)	
Membros superiores	161	13.83 (11.38, 18.13)	0.63 (0.44, 0.89)		(,)	0.39 (0.23, 0.68)		(10.36, )	0.61 (0.41, 0.89)	
<b>Breslow</b>										
<1mm	54	(12.72, )	1		(12.72, )	1		(8.66, )	1	
1-<2mm	201	12.97 (11.38, 17.32)	2.62 (1.05, 6.55)	<.0001	(,)	1.28 (0.44, 3.70)	<.0001	(12.34, )	1.14 (0.56, 2.34)	<.0001
2-<4mm	374	9.43 (7.05, 13.83)	3.75 (1.54, 9.17)		18.49 (14.10, )	2.73 (1.00, 7.44)		9.00 (7.59, )	2.18 (1.11, 4.27)	
>4mm	293	5.59 (4.08, 6.62)	6.63 (2.72, 16.19)		8.34 (6.67, )	4.70 (1.72, 12.80)		3.96 (2.51, 6.08)	3.39 (1.73, 6.67)	

Variável	n	Sobrevida global			Sobrevida melanoma específica			Intervalo livre de doença		
		Média em anos (IC 95%)	HR (CI 95%)	Valor de p*	Média em anos (IC 95%)	HR (95% CI)	Valor de p*	Média em anos (IC 95%)	HR (95% CI)	Valor de p*
<b>Mitoses</b>										
Ausentes	71	9.43 (5.15, 12.98)	1		12.98 (9.21, 18.49)	1		10.36 (6.68, )	1	
Presentes	784	8.59 (7.31, 12.15)	0.93 (0.62, 1.38)	0.7065	(,)	1.12 (0.64, 1.97)	0.6988	9.60 (7.67, )	1.72 (1.04, 2.85)	0.0340
<b>Ulceração</b>										
Ausente	481	12.97 (9.43, 14.59)	1		(,)	1		(10.03, )	1	
Presente	337	6.29 (5.23, 7.67)	1.74 (1.39, 2.18)	<.0001	18.49 (10.59, )	1.94 (1.44, 2.62)	<.0001	5.60 (3.45, 8.47)	1.84 (1.46, 2.32)	<.0001
<b>Escores de propensão</b>										
Q1	230	14.59 (12.15, )	1		(,)	1		(12.34, )	1	
Q2	231	11.40 (6.87, )	1.66 (1.16, 2.38)	<.0001	(,)	2.20 (1.36, 3.55)	<.0001	9.00 (6.27, )	1.79 (1.24, 2.56)	<.0001
Q3	230	7.36 (5.95, 12.27)	2.16 (1.54, 3.05)		14.10 (8.59, 18.49)	2.85 (1.80, 4.52)		7.59 (4.22, )	2.24 (1.58, 3.17)	
Q4	231	5.74 (4.13, 6.81)	3.00 (2.16, 4.16)		(8.21, )	2.68 (1.68, 4.30)		4.30 (2.90, 7.70)	2.91 (2.07, 4.10)	
<b>Estadiamento AJCC2010</b>										
I	202	13.01 (12.15, )	1		(,)	1		(,)	1	
II	575	8.34 (7.03, 11.73)	1.75 (1.28, 2.40)	<.0001	(18.49, )	2.04 (1.27, 3.29)	<.0001	8.47 (6.81, 13.75)	2.35 (1.64, 3.36)	<.0001
III & IV	145	3.57 (2.97, 5.94)	3.51 (2.45, 5.03)		5.72 (3.30, 7.62)	6.50 (3.94, 10.72)		1.93 (1.45, 3.16)	5.28 (3.55, 7.85)	
<b>Tipo histológico</b>										
Nodular	374	8.93 (7.16, 13.74)	1		(,)	1		7.67 (4.46, )	1	
Disseminativo superficial	243	9.21 (6.84, 13.01)	0.98 (0.74, 1.29)	0.2337	(14.10, )	0.77 (0.53, 1.11)	0.0619	13.75 (6.68, )	0.78 (0.59, 1.03)	0.1191
Desmoplásico	122	8.34 (5.74, 12.15)	1.19 (0.87, 1.63)		(13.83, )	0.75 (0.47, 1.19)		(8.00, )	0.73 (0.51, 1.05)	
Lentigo maligno melanoma	36	3.63 (2.38, 7.24)	1.67 (1.02, 2.73)		(3.40, )	1.55 (0.83, 2.90)		6.62 (3.02, )	1.00 (0.57, 1.77)	
Acral lentiginoso	20	4.97 (3.37, )	1.23 (0.65, 2.33)		4.97 (3.37, )	1.68 (0.85, 3.35)		3.79 (1.10, )	1.41 (0.78, 2.54)	

Na regressão multivariada, houve diferença na sobrevida entre os grupos pigmentado e amelanótico, sendo que o segundo grupo teve uma melhor sobrevida, conforme a Tabela 5.

Na análise multivariada, houve um melhor prognóstico para o gênero feminino, menor espessura de Breslow, ausência de ulceração, e menores estadios da AJCC.

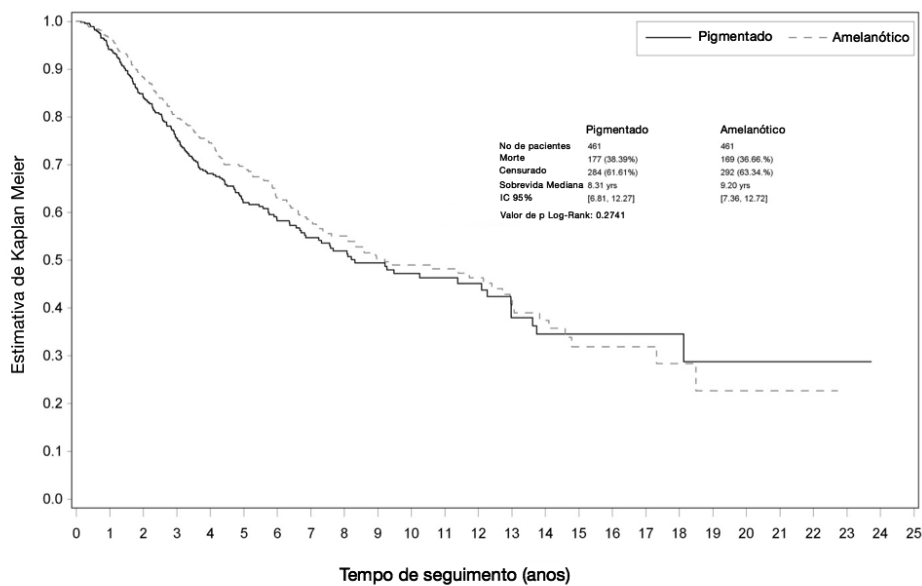
A diferença entre regiões do corpo e entre escores de propensão não se manteve após a análise multivariada.

**Tabela 5 - Hazard Ratio para Sobrevida Global de melanomas amelanóticos versus pigmentados e características clínico-patológicas - análise multivariada.**

Variável	HR (IC 95%)	Valor de p*
<b>Caso</b>		
Pigmentado	1	
Amelanotico	0.76 (0.60, 0.96)	0.0199
<b>Gênero</b>		
Masculino	1	
Feminino	0.64 (0.48, 0.83)	0.0011
<b>Região do corpo</b>		
Tronco	1	
Membros inferiores	0.98 (0.71, 1.36)	0.0408
Cabeça e pescoço	1.24 (0.91, 1.68)	
Membros superiores	0.70 (0.47, 1.04)	
<b>Breslow</b>		
<1mm	1	
1-<2mm	2.58 (0.77, 8.59)	0.0047
2-<4mm	4.74 (1.15, 19.55)	
>4mm	7.60 (1.75, 32.96)	
<b>Ulceração</b>		
Ausente	1	
Presente	1.41 (1.09, 1.82)	0.0087
<b>Escores de propensão</b>		
Q1	1	
Q2	0.88 (0.45, 1.71)	0.6876
Q3	0.81 (0.38, 1.76)	
Q4	0.69 (0.30, 1.58)	
<b>Estadiamento AJCC2010</b>		
I	1	
II	0.71 (0.43, 1.19)	<.0001
III & IV	1.44 (0.80, 2.58)	

\* Baseado na estatística de Wald para testar o efeito global da covariável

A sobrevida global do grupo amelanótico e pigmentado é apresentada na Figura 4:



**Figura 4 -** Kaplan-Meier da Sobrevida Global - Melanoma amelanótico *versus* pigmentado.

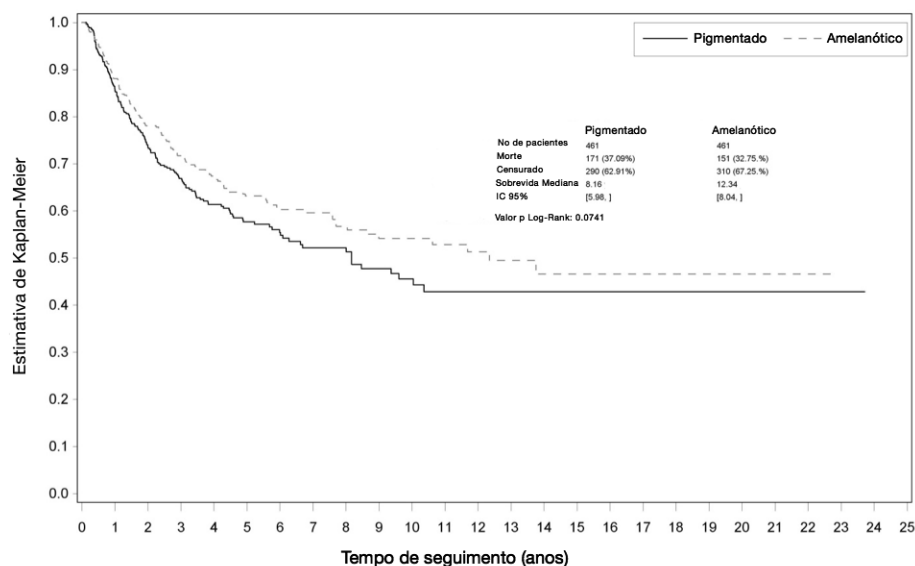
Na análise multivariada, não houve diferença no intervalo livre de doença entre o grupo pigmentado e amelanótico. Por outro lado, houve um melhor prognóstico para os melanomas de membros superiores (em relação às lesões de tronco), ausência de ulceração, menores escores de propensão e menores estadios da AJCC.

A diferença entre idade ao diagnóstico, Breslow e mitoses não se manteve na análise multivariada (Tabela 6).

**Tabela 6 - Hazard Ratio para Intervalo Livre de Doença de melanomas amelanóticos versus pigmentados e características clínico-patológicas - análise multivariada.**

Variável	HR (IC 95%)	Valor de p*
<b>Caso</b>		
Pigmentado	1	
Amelanotico	0.83 (0.66, 1.05)	0.1256
<b>Região do corpo</b>		
Tronco	1	
Membros inferiores	1.36 (1.00, 1.84)	0.0019
Cabeça e pescoço	1.10 (0.80, 1.51)	
Membros superiores	0.62 (0.41, 0.93)	
<b>Ulceração</b>		
Ausente	1	
Presente	1.38 (1.07, 1.78)	0.0124
<b>Escores de propensão</b>		
Q1	1	
Q2	1.15 (0.71, 1.86)	0.0274
Q3	1.32 (0.81, 2.15)	
Q4	1.76 (1.07, 2.88)	
<b>Estadiamento AJCC2010</b>		
I	1	
II	1.53 (0.90, 2.60)	<.0001
III & IV	3.15 (1.79, 5.55)	

A sobrevida global do grupo amelanótico e pigmentado é apresentada na Figura 5:



**Figura 5** - Kaplan-Meier do Intervalo Livre de Doença – Melanoma amelanótico *versus* pigmentado.

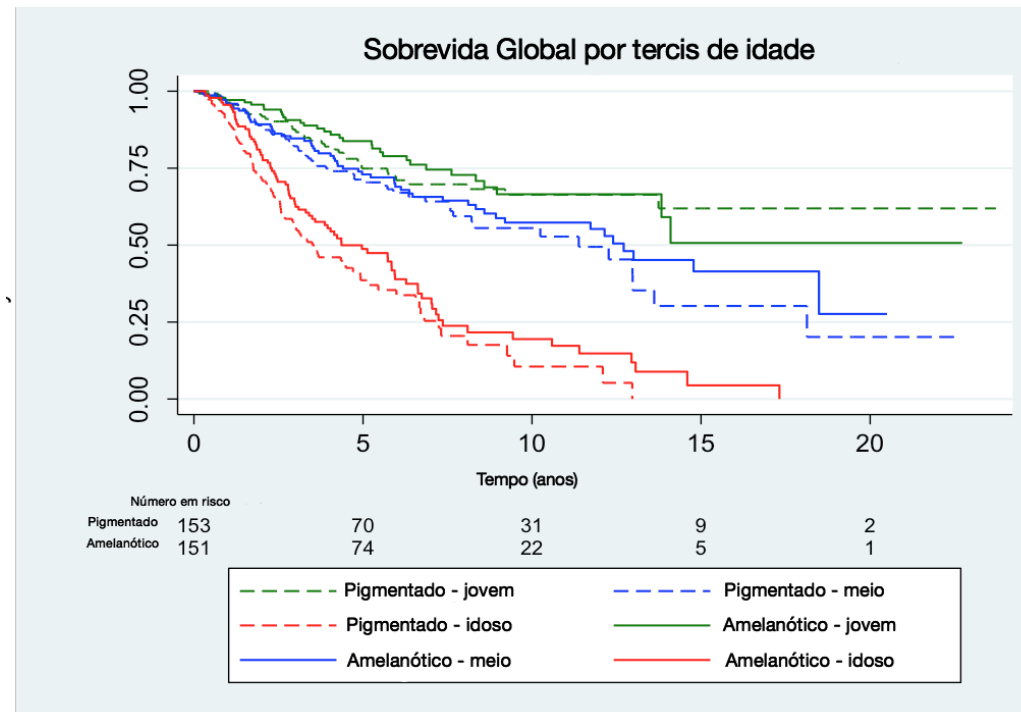
#### 5.4 Análise de Subgrupo

Na análise dividida por tercís de idade, houve diferença na sobrevida global entre melanomas amelanóticos e pigmentados na totalidade e apenas no subgrupo dos indivíduos mais idosos, conforme mostrado na Tabela 7. O tercil mais jovem apresentou um  $n=307$ , com um intervalo de idade de 5.67 anos a 58.0 anos. O tercil médio apresentou um  $n=307$ , com um intervalo de idade de 58.1 anos a 72.6 anos. O tercil dos indivíduos mais idosos apresentou um  $n=308$  com um intervalo de idade de 72.6 anos a 94.8 anos.

**Tabela 7 - Hazard Ratio para Sobrevida Global de melanomas amelanóticos versus pigmentados e características clínico-patológicas, divisão por tercis de idade e variável ulceração incluída - análise multivariada.**

Variável	Primeiro Tercil		Segundo Tercil		Terceiro Tercil		Totalidade*	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
<b>Caso</b>								
Pigmentado	1		1		1		1	
Amelanotico	0.80 (0.47, 1.36)	0.4139	0.96 (0.63, 1.46)	0.8432	0.67 (0.48, 0.95)	0.0223	0.77 (0.61, 0.97)	0.0239
<b>Gênero</b>								
Masculino	1		1		1		1	
Feminino	0.59 (0.34, 1.02)	0.0607	0.62 (0.38, 1.03)	0.0646	0.58 (0.40, 0.82)	0.0023	0.61 (0.47, 0.78)	<.0001
<b>Breslow</b>								
<1mm	1		1		1		1	
1-<2mm	1.25 (0.15, 10.65)	0.0833	5.52 (0.70, 43.54)	0.0977	2.74 (0.34, 22.10)	0.7087	2.96 (0.90, 9.75)	0.0339
2-<4mm	2.68 (0.19, 37.89)		12783799.0 (0.00, )		2.16 (0.20, 22.99)		4.33 (1.09, 17.20)	
>4mm	5.84 (0.38, 90.45)		23143588.3 (0.00, )		1.94 (0.18, 21.34)		6.03 (1.46, 24.89)	
<b>Ulceração</b>								
Ausente	1		1		1		1	
Presente	1.96 (1.06, 3.63)	0.0329	1.69 (1.05, 2.73)	0.0320	1.56 (1.08, 2.24)	0.0169	1.58 (1.23, 2.04)	0.0004
<b>Escores de propensão</b>								
Q1	1		1		1		1	
Q2	1.79 (0.38, 8.51)	0.2531	0.00 (0.00, )	0.8044	2.20 (0.88, 5.50)	0.0856	1.24 (0.65, 2.37)	0.8820
Q3	1.69 (0.33, 8.70)		0.00 (0.00, )		3.65 (1.15, 11.60)		1.29 (0.62, 2.69)	
Q4	0.61 (0.09, 4.12)		0.00 (0.00, )		4.57 (1.40, 14.90)		1.20 (0.55, 2.62)	
<b>Estadiamento AJCC2010</b>								
I	1		1		1		1	
II	0.41 (0.12, 1.38)	0.1073	0.76 (0.33, 1.74)	0.0002	0.53 (0.22, 1.29)	0.0730	0.59 (0.35, 0.98)	<.0001
III & IV	0.68 (0.19, 2.46)		2.38 (0.91, 6.24)		0.82 (0.31, 2.16)		1.16 (0.65, 2.05)	

A sobrevida global dividida por tercís (conforme os dados apresentados na Tabela 7), é apresentada na Figura 6:



**Figura 6 -** Kaplan-Meier da Sobrevida Global dos melanomas amelanóticos *versus* pigmentados de acordo com a divisão por tercís de idade ao diagnóstico e com a variável ulceração incluída.



Na análise dividida por tercís de idade, sem a variável ulceração incluída, não houve diferença na sobrevida global entre melanomas amelanóticos e pigmentados na totalidade e tampouco em nenhum dos subgrupos, conforme mostrado na Tabela 8:

**Tabela 8 -** *Hazard Ratio* para Sobrevida Global de melanomas amelanóticos *versus* pigmentados e características clínico-patológicas, divisão por tercís de idade ao diagnóstico e sem a variável ulceração incluída-análise multivariada.

Variável	Primeiro Tercil		Segundo Tercil		Terceiro Tercil		Totalidade*	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
<b>Caso</b>								
Pigmentado	1		1		1		1	
Amelanotico	0.83 (0.51, 1.34)	0.4466	0.94 (0.64, 1.37)	0.7349	0.77 (0.56, 1.05)	0.1004	0.81 (0.65, 1.00)	0.0546
<b>Gênero</b>								
Masculino	1		1		1		1	
Feminino	0.66 (0.40, 1.11)	0.1163	0.59 (0.38, 0.92)	0.0196	0.65 (0.47, 0.91)	0.0130	0.65 (0.51, 0.82)	0.0003
<b>Breslow</b>								
<1mm	1		1		1		1	
1-<2mm	1.94 (0.23, 16.19)	0.1482	2.54 (0.73, 8.81)	0.0826	2.37 (0.30, 18.71)	0.8249	2.26 (0.88, 5.80)	0.0364
2-<4mm	2.94 (0.25, 34.07)		3598135.20 (0.00, )		2.04 (0.21, 20.07)		2.93 (0.97, 8.88)	
>4mm	5.56 (0.45, 69.30)		6623655.21 (0.00, )		1.90 (0.19, 19.46)		4.09 (1.29, 12.95)	
<b>Escores de propensão</b>								
Q1	1		1		1		1	
Q2	1.78 (0.52, 6.06)	0.3042	0.00 (0.00, )	0.9391	1.93 (0.79, 4.69)	0.2178	1.03 (0.58, 1.82)	0.9084
Q3	1.54 (0.41, 5.82)		0.00 (0.00, )		3.01 (0.98, 9.23)		1.08 (0.56, 2.08)	
Q4	0.74 (0.15, 3.56)		0.00 (0.00, )		3.38 (1.08, 10.61)		0.96 (0.48, 1.95)	
<b>Estadiamento AJCC2010</b>								
I	1		1		1		1	
II	0.83 (0.29, 2.39)	0.0494	1.36 (0.68, 2.72)	<.0001	0.74 (0.33, 1.65)	0.0651	0.97 (0.61, 1.53)	<.0001
III & IV	1.62 (0.53, 4.96)		3.90 (1.73, 8.78)		1.22 (0.51, 2.94)		2.03 (1.22, 3.37)	

## **DISCUSSÃO**

## 6 DISCUSSÃO

No começo do século 20 o melanoma era considerado uma doença infrequente. Com o passar dos anos, a neoplasia se tornou comum, gerando custos significativos para a sociedade e para os sistemas de saúde. Sua incidência cresceu de forma regular após os anos 60 na maioria das populações de pele branca, e a previsão é que continue crescendo em muitos lugares (DIFFEY, 2004; DE VRIES et al., 2005). O melanoma é o quinto câncer mais incidente em homens e o sétimo em mulheres nos Estados Unidos (SIEGEL, MILLER, JEMAL, 2015), sendo responsável pela maioria das mortes causadas por câncer de pele, embora represente apenas 1% das neoplasias de pele. As maiores taxas de incidência do mundo foram descritas na Austrália com cerca de 60 casos por 100:000 habitantes por ano (MACLENNAN et al., 1992). Apesar de um prognóstico sombrio para pacientes com doença metastática (17% em 5 anos), o melanoma é associado com altas taxas globais de sobrevivência (92%) em 5 anos quando comparado com outras neoplasias, superado apenas por câncer de próstata, tireóide e testicular (ACS, 2016).

Os maiores fatores de risco constitucionais para o desenvolvimento do melanoma incluem pele clara, pouca habilidade para se bronzear, múltiplos nevos, nevos atípicos ou displásicos e a presença de sardas. A maioria dos estudos observacionais relataram um aumento substancial no risco relativo de desenvolvimento de melanoma em pacientes com múltiplos nevos ou nevos atípicos (OLSEN et al., 2009). Em um estudo de meta-análise foi demonstrado que pacientes com um número alto de nevos melanocíticos (maior que 100), possuíam um risco sete vezes maior de

desenvolver melanoma do que pacientes com um número baixo (de 0 a 15 nevos melanocíticos). Já pacientes com 3 nevos displásicos apresentaram um risco três vezes maior e pacientes com 5 nevos displásicos apresentaram um risco seis vezes maior (GANDINI et al., 2005a).

Além dos nevos melanocíticos, outras características constitucionais foram associadas ao aumento no risco de desenvolvimento do melanoma em um outro estudo de metanálise: a alta densidade de efélides foi associado a um risco relativo de 2.1, indivíduos com pele clara apresentaram um risco relativo de 2.06 em relação a indivíduos de pele escura, olhos azuis representaram um risco relativo de 1.47 quando comparados com olhos escuros, indivíduos ruivos mostraram um risco relativo de 3.64 em relação a indivíduos com cabelos escuros e finalmente a presença de lesões pré malignas e neoplasias de pele representou um risco relativo de 4.28 e a presença de indicadores de dano actínico foi associado a um risco relativo de 2.02. Apesar de não se tratar de um fator constitucional, a existência de história familiar positiva para melanoma representou um risco relativo de 1.74 (GANDINI et al., 2005b). Interessantemente, alguns desses mesmos fatores como a alta densidade de efélides e um índice fenotípico sensível ao sol (cabelos loiros ou ruivos, olhos claros e dificuldade para se bronzear) mostraram associação com o melanoma amelanótico em uma análise multivariada (VERNALI et al., 2017).

Uma história de exposição intermitente aos raios ultravioletas e um histórico de queimaduras solares, foram confirmados por estudos de meta-análise como forte preditores de melanoma (MARK ELWOOD & JOPSON, 1997; GANDINI et al., 2005a). Mais especificamente estes dois fatores estão associados a melanomas da região do tronco e membros, isto

é, áreas menos expostas ao sol, com mínimas variações em diferentes latitudes. A exposição ocupacional ao sol, esteve mais comumente associada ao melanoma de cabeça e pescoco, isto é, em áreas continuamente expostas, sendo que essa diferença só foi notada em países de baixa latitude (CHANG et al., 2009).

Apesar da mortalidade do melanoma ter aumentado nos anos 70 e 80 (BALZI, CARLI, GEDDES, 1997), essa taxa se estabilizou no começo dos anos 90 na Austrália, Estados Unidos e alguns países da Europa, possivelmente refletindo os efeitos do diagnóstico mais precoce das lesões (GARBE et al., 2000).

Por sua vez a incidência do melanoma estabilizou ou diminuiu após a década de 90 em países como a Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos, e diversos países Nórdicos e da Europa Ocidental, em ambos os gêneros, especialmente nos indivíduos mais jovens.

Por outro lado, um aumento da incidência foi frequentemente observado em indivíduos acima de 60 anos, particularmente em indivíduos do gênero masculino (ERDMANN et al., 2013). Existe a hipótese de que o melanoma nos indivíduos idosos pode ter um comportamento diferente, seja devido a uma biologia tumoral intrinsecamente diferente, seja por uma resposta de defesa imunológica alterada, contribuindo para a maior incidência e maior mortalidade nessa faixa etária (NIKOLAOU & STRATIGOS, 2014). Comparando com indivíduos de outras faixas etárias, homens idosos tendem a ter tumores mais espessos, mais comumente do subtipo nodular e na região de cabeça e pescoço. Adicionalmente este grupo tem uma menor chance de realizar o auto exame de pele, participar de programas de rastreio de doença ou ser examinada por um médico (GELLER et al., 2009).

Indivíduos do gênero masculino tiveram pior sobrevida doença específica descrita na literatura quando comparado com o gênero feminino, sendo que essa diferença foi mais pronunciada em indivíduos mais jovens. Após os 65 anos essa diferença não se fez presente (LASITHIOTAKIS et al., 2008). Essa diferença entre os gêneros se mostrou presente mesmo após análises multivariadas e na análise de subgrupo de pacientes com doença avançada (DE VRIES et al., 2008).

Recentemente o tratamento da doença avançada foi revolucionado com a chegada de novas drogas. Duas formas de combate à doença metastática surgiram, promovendo significantes melhoras no intervalo livre de doença e na sobrevida global: a terapia alvo representada pelos inibidores do BRAF e inibidores MEK para pacientes com mutação no BRAF e a imunomodulação representada pelos anticorpos monoclonais anti CTLA4 e os anticorpos anti PD1 e anti PDL1. Todavia o custo dessas novas drogas é proibitivo na maioria dos cenários e o ganho de sobrevida, apesar de ser um grande avanço, está longe de representar a cura da doença. Estima-se que o custo anual para o tratamento da doença nos Estados Unidos irá triplicar no período de 2011 a 2030, chegando ao valor de 1.6 bilhões de dólares anuais ao final deste período (GUY et al., 2015). Dessa forma, o diagnóstico precoce e a prevenção permanecem como as pedras fundamentais para o controle da doença.

A localização anatômica do melanoma variou conforme a idade, sendo mais frequente no tronco e extremidades em indivíduos mais jovens, e mais frequente na região da cabeça e pescoço nos indivíduos mais idosos. Ademais, melanomas na região da cabeça e pescoço foram mais associados à presença de ceratose actínica (CHANG et al., 2009), um marcador de dano solar crônico, e a indivíduos do gênero masculino (HOERSCH,

LEITER, GARBE, 2006), com altos índices de exposição à luz solar na vida adulta sendo que essa exposição maior ao sol é ocupacional. Por sua vez, o padrão intermitente (ou recreacional) de exposição solar, está mais associado a melanomas localizados no tronco. Esta diferença somada a diferenças de expressão gênica entre melanomas (pacientes não cronicamente expostos ao sol mais comumente apresentaram mutações no gene BRAF e N-RAS) (CURTIN et al., 2005) e uma distinta distribuição por idade para melanomas localizados no tronco e na cabeça e pescoço (ELWOOD & GALLAGHER, 1998), sugerem que melanomas podem surgir através de diferentes vias causais. A hipótese de diferentes vias causais foi reforçada considerando-se que indivíduos com maior número de nevos apresentaram maior chance de desenvolver melanoma na região do tronco e nos membros mas não na região da cabeça e pescoco: o maior número de nevos encontrado na região do tronco e membros facilitaria o surgimento da doença (OLSON et al., 2009). A ausência de nevos na região do dorso foi demonstrada como um fator independente de associação com o melanoma amelanótico (VERNALI et al., 2017).

Durante o período de estudo o tratamento do melanoma era composto de procedimentos cirúrgicos múltiplos, que geralmente envolviam: um primeiro procedimento para biópsia da lesão primária e um segundo para ampliação de margens, por vezes com pesquisa de linfonodo sentinela. Adicionalmente cerca de 20% dos pacientes com Breslow acima de 1 mm apresentaram metástase linfonodal e necessitaram de um terceiro procedimento: uma linfadenectomia da cadeia linfonodal acometida (MORTON *et al.*, 2014). Logo, não foi incomum que o paciente passasse por 3 procedimentos cirúrgicos para uma mesma lesão primária. Como cada etapa cirúrgica resultou em um relatório anátomo-patológico, foram



revisadas 1722 páginas de relatórios anátomo-patológicos para a seleção de casos de melanomas amelanóticos.

Após a publicação dos resultados interinos do MSLT II, ficou demonstrado que o esvaziamento linfonodal após a biópsia de linfonodo sentinela com resultado positivo não foi associado a um aumento da sobrevida melanoma específica. O benefício de um discreto aumento na sobrevida livre de doença devido ao controle regional da base linfonodal, frente às possíveis complicações de uma linfadenectomia, fez com que a conduta adotada até então, de realizar o esvaziamento linfonodal após um linfonodo sentinela positivo, fosse questionada (FARIES *et al.*, 2017). É importante ressaltar que no período do estudo, esses dados não estavam disponíveis, portanto o tratamento padrão para um paciente com linfonodo sentinela positivo, era o esvaziamento da cadeia linfonodal.

Em relação a hipótese diagnóstica no momento da avaliação inicial, a suspeita de melanoma foi registrada em apenas 10% dos casos. McCLAIN *et al.* (2012) avaliando melanomas amelanóticos que se apresentavam clinicamente como lesões avermelhadas notaram que a hipótese de melanoma foi aventada em 32% dos casos, enquanto que em comparação, os melanomas melanóticos tinham a hipótese de melanoma aventada em 94% dos casos. CHEUNG *et al.* (2012) registraram a hipótese de melanoma em apenas 4% dos casos da série de melanomas amelanóticos. GUALANDRI, BETTI & CROSTI (2009) reportaram que melanoma foi a hipótese inicial em 6% dos casos e melanoma metastático em 6% dos casos reportados de melanomas amelanóticos. Embora não se possa afirmar que o que está escrito na solicitação de anatomo patológico registre fielmente todas as hipóteses diagnósticas aventadas pelo médico que realizou a biópsia, há de se admitir que os números apresentados neste estudo, ou

mesmo os números apresentados na literatura, são muito baixos, já que na melhor das hipóteses, pelo menos 68% dos melanomas amelanóticos foram não diagnosticados na análise inicial.

Os baixos índices de suspeita diagnóstica poderiam retardar o diagnóstico das lesões amelanóticas e poderiam explicar ainda que em parte o seu estadio mais avançado no momento do diagnóstico. Entretanto, McCLAIN et al. (2012) não encontraram diferença em atraso diagnóstico de lesões pigmentadas e amelanóticas: foi avaliado o intervalo entre o dia em que o paciente primeiramente notou a lesão e o dia em que ela foi biopsiada. Obviamente que tal desenho de estudo está sujeito ao um imenso viés de memória que somado ao baixo número de lesões amelanóticas no estudo (36) faz com que os resultados sejam interpretados através de uma lente de ceticismo.

O *Melanoma Institute Australia* foi a evolução da *Sydney Melanoma Unit* que por sua vez foi formada pelo Dr. Gerald Milton na década de 60. A *Sydney Melanoma Unit* foi realocada para as instalações do *Royal Prince Alfred Hospital*, adjacente à Universidade de Sidney em 1982. Em 2008, após uma doação filantrópica a unidade foi realocada para a sua sede própria e rebatizada de *Melanoma Institute Australia*. Foi a maior doação de um australiano para um causa única até então. Hoje, o *Melanoma Insitute Australia* é maior do que os limites da sua estrutura física, e está afiliado não só à Universidade de Sidney, mas também à *Maquarie University*, quatro hospitais em Sidney, além de ser sede do *Australian & New Zealand Melanoma Trials Group* (ANZMTG) que coordena trials clínicos multi-institucionais, alguns dele com participação de diversos países. Com mais de 70 funcionários o *Melanoma Institute Australia* também possui o maior Biobanco de melanoma do mundo. O *Melanoma Research Database* é o

maior banco de dados de melanoma do mundo, com mais de 40.000 casos e foi iniciado em 1959. Cinco funcionários alimentam o banco de dados de forma contínua e prospectiva. São inseridos no *Melanoma Research Database* informações epidemiológicas, características do tumor primário e informações prognósticas.

Os termos “carcinoma basocelular” (CBC), “carcinoma espinocelular” (CEC) e “CBC ou CEC” estavam presentes em 19%, 11% e 2% dos casos respectivamente, assim, foi aventada a hipótese de uma lesão maligna que não melanoma em 32% dos casos. McCLAIN et al. (2012) registraram o termo “CBC” em 35% dos casos e “CEC” em 10% dos casos. CHEUNG et al. (2012) encontraram o termo “CBC” em 40 %, o termo “CEC” em 20% e a hipótese de “CBC/CEC” em 5% dos melanomas amelanóticos e GUALANDRI et al. (2009) registraram o termo “CBC” em 22% dos casos, e o termo “CEC” ou “CEC in situ” em 11%. Neste estudo e em todas as publicações acima, a hipótese de carcinoma foi sempre mais frequente que melanoma. Possivelmente isso tenha ocorrido pois quando confrontado com uma dúvida diagnóstica, o médico que realizava a biópsia favorecia a hipótese da neoplasia mais frequente (CBC/CEC).

Termos genéricos, que não possibilitaram inferir o que o médico que realizou a biópsia estava pensando, como “lesão de pele”, “lesão” ou pedidos que simplesmente não tinham nada escrito no campo de hipótese diagnóstica representaram 38% dos casos. Outras lesões benignas representaram 17% dos casos. McCLAIN et al. (2012) reportaram lesões benignas em 17 % dos casos, e não haviam hipóteses registradas em 17% dos pedidos. CHEUNG et al. (2012) relataram lesões benignas na hipótese diagnóstica em 27% dos casos e não havia hipótese diagnóstica em 1% dos casos. GUALANDRI et al. (2009) descreveram que lesões benignas foram

avertadas como o diagnóstico em 56% dos casos sendo que todas as solicitações continham uma hipótese diagnóstica.

É importante ressaltar também a enorme variedade de hipóteses diagnósticas avertadas: nevus, dermatofibroma, ceratose actínica, granuloma piogênico, hemangioma, cisto sebáceo, até algumas hipóteses muito pouco usuais, como Sarcoma de Kaposi e tuberculose. KOCH & LANGE (2000) em um artigo intitulado “Melanoma amelanótico: o grande mascarador” descreveram uma série de casos de melanomas amelanóticos em que a hipótese de melanoma não foi suspeitada, e listaram uma série de lesões que o melanoma amelanótico pode mimetizar sendo que a grande maioria das lesões mimetizadoras citadas neste artigo, foram também descritas no presente estudo. GUALANDRI et al. (2009), McCLAIN et al. (2012) e CHEUNG et al. (2012) confirmam esse dado, reportando os diagnósticos mais variados para as suas lesões.

A dermatoscopia pode ajudar a diferenciar lesões benignas de lesões malignas. PIZZICHETTA et al. (2017) em uma análise multivariada, descreveram que um padrão sem estruturas, pseudolacunas hipopigmentadas, vasos polimorfos associados com áreas ou glóbulos vermelho-leitosos, pouca coloração azul-preta, vasos polimorfos combinados com áreas vermelho homogêneas e um padrão homogêneo desorganizado foram significativamente associados ao risco aumentado de melanoma amelanótico nodular. Reportaram ainda que lesões mais espessas eram mais fáceis de ser diagnosticadas do que lesões finas e a sensibilidade e especificidade no diagnóstico dermatoscópico de um melanoma amelanótico nodular era maior do que no diagnóstico dermatoscópico de um melanoma disseminativo superficial.

Dos 325 casos em que o relatório anatomo patológico estava disponível, 82 (25%) não continham nenhuma descrição de cor na macroscopia e 243 (75%) continham alguma descrição de cor. Desses 243 casos, 27 (11%) a descrição da cor na macroscopia foi feita no *Royal Prince Alfred Hospital* (RPA) e em 243 (89%) a descrição foi feita em outro serviço.

Das 243 lesões que continham alguma descrição de cor, 127 (52%) foram descritas com cores classificadas como claras, 53 (22%) foram descritas com cores classificadas como escuras ou potencialmente escuras, 38 (16%) foram descritas como cinza, o que torna difícil interpretar se a lesão era uma lesão amelanótica ou pigmentada, 17 (7%) foram descritas como cores avermelhadas e em 8 (3%) dos casos as cores foram descritas com cores ou palavras que tornaram difícil a avaliação se a lesão seria pigmentada ou não pigmentada na macroscopia. Evidentemente a classificação por cores é falha pois depende de fatores como a iluminação, a presença de sombras e a geometria do objeto (KHAN et al., 2013). Além disso, existe um componente pessoal na forma como cada indivíduo descreve uma cor. Uma lesão esbranquiçada pode ser descrita por outro indivíduo como acinzentada e portanto a precisão dessa classificação é muito baixa. Adicionalmente, algumas descrições de cores deixam dúvida de qual era a cor da lesão: uma lesão moderadamente pigmentada deve ser considerada mais próxima do espectro amelanótico ou mais próxima do espectro pigmentado? Neste trabalho, sempre que houve dúvida, foi optado por classificar a lesão como pigmentada, na tentativa de ter maior confiança de que as lesões classificadas como amelanóticas realmente se tratavam de lesões amelanóticas. THOMAS et al. (2014) analisaram um pequeno subgrupo de sua amostra em que a impressão clínica da cor da

lesão estava disponível: apenas 23% da amostra tinha registrado nos pedidos de patologia a impressão da cor do melanoma no momento da biópsia. A classificação das palavras por cores foi similar à adotada neste estudo: lesões marrom amareladas (*tan*), marrons, azuis, cinzas, pretas ou hiperpigmentadas foram classificadas como clinicamente melanóticas enquanto que lesões rosas, vermelhas, brancas ou amelanóticas foram classificadas como clinicamente amelanóticas. A diferença que se faz em relação a este estudo é que no presente estudo, lesões acinzentadas foram classificadas como indefinidas. Dentre as lesões clinicamente pigmentadas, 95% (57/60) de mostraram pigmentadas também na histopatologia e dentre as lesões clinicamente amelanóticas 80% (4/5) revelaram-se amelanóticas também na histopatologia. Considerando apenas as lesões clinicamente amelanóticas do estudo de THOMAS et al. (2014), 20% das lesões mostrou divergência na histopatologia, um número próximo ao encontrado neste estudo se forem excluídas as lesões acinzentadas da análise. McCLAIN et al. (2012), também descrevem a impressão clínica da cor da lesão, porém somente lesões avermelhadas foram elencadas para o estudo.

Apesar de sujeita a muitas falhas, a classificação macroscópica das lesões visou mostrar que o grupo continha uma maior parcela de lesões amelanóticas também na macroscopia. É de interesse ressaltar que mesmo o sistema adotado neste estudo de classificação das lesões com base na microscopia é sujeito a críticas. THOMAS et al. (2014) avaliaram a concordância entre três dermatologistas participantes do estudo na avaliação de um subgrupo de lâminas. O índice kappa de concordância entre os patologistas foi de 0.48, o que mostrou apenas uma concordância moderada.

Dos 325 relatórios anátomo patológicos disponíveis, em 11 (3,4%) o termo “amelanótico” foi descrito no RPA, em 99 (30%) o termo foi descrito em um relatório de outro serviço mas que foi revisto no RPA e em 194 (60%) o termo foi descrito no relatório de outro serviço. Em 22 (7%) dos casos, o termo amelanótico não foi encontrado no relatórios do arquivo e a informação de que o melanoma era amelanótico foi obtida de outra forma: nas anotações do prontuário ou mais provavelmente em laudos anátomo patológicos que por estarem sendo revisados pela equipe de manejo de dados, não estava disponível para conferência.

Nesta casuística foi encontrada uma porcentagem de 2.1% de melanomas amelanóticos, o que se encontra dentro da faixa de 1.8% a 21,4% encontrada na literatura, conforme o apêndice 6.

Na análise simples entre os grupos, ou seja, os números da linha de base, observou-se que não houve diferença entre os grupos amelanótico e pigmentado nos quesitos: gênero, data do diagnóstico e múltiplos primários. THOMAS et al. (2014), relataram que houve diferença em relação ao gênero na sua casuística após a correção para outros fatores na análise multivariada sendo que o melanoma amelanótico esteve mais frequentemente associado ao gênero feminino (na análise univariada a diferença não foi notada), porém não houve diferença em relação a múltiplos primários. Já MOREAU et al. (2013) relataram que havia uma maior relação de indivíduos do gênero masculino com o melanoma amelanótico, entretanto essa diferença não se mostrou grande em termos percentuais (62.3% masculino para amelanóticos *versus* 57.2% masculino para pigmentados,  $p=0.011$ ), e como se baseou em um banco de dados epidemiológico, o grande número de indivíduos na amostra (mais de 150.000 indivíduos) torna qualquer pequena diferença significante

estatística. Além disso, a base de dados epidemiológica é muito pouco específica, portanto há de se interpretar esses resultados com uma certa dose de ceticismo. McCLAIN et al. (2012) relataram não haver diferença entre gêneros (55% feminino para amelanóticos *versus* 45% feminino para pigmentados,  $p=0,27$ ).

Houve diferença em relação à idade ao diagnóstico: melanomas amelanóticos foram encontrados em indivíduos mais idosos, mais comumente na região da cabeça e pescoço e menos comumente na região do tronco. Estes dados confirmaram o que foi descrito por MOREAU et al. (2013): além da maior relação com indivíduos idosos, foi encontrada uma maior associação do melanoma amelanótico com a região da face e orelhas (a região do couro cabeludo e pescoço foi classificada separadamente e não apresentou tanta significância). GUALANDRI et al. (2009) não encontraram diferença em relação aos grupos etários assim como THOMAS et al. (2014) não encontraram diferença na análise multivariada (na análise univariada porém, houve diferença). THOMAS et al. (2014) também descreveram uma maior associação de melanomas amelanóticos com melanomas na região da cabeça e pescoço e uma menor associação com melanomas na região do tronco, associação essa que não permaneceu após a análise multivariada.

Houve associação de maiores espessuras de Breslow com o melanoma amelanótico neste estudo, dado confirmado por GUALANDRI et al. (2009), MOREAU et al. (2013) e THOMAS et al. (2014) na análise uni e multivariada. McCLAIN et al. (2012) não encontraram diferença entre os grupos em relação à medida de Breslow, entretanto o seu menor número de indivíduos na amostra (46 não pigmentados e 329 pigmentados) nos leva a considerar com menor ênfase este resultado.



Em relação às mitoses, na casuística deste estudo houve uma maior associação dos melanomas amelanóticos com mitoses presentes na lesão. THOMAS et al. (2014) encontraram uma associação do melanoma amelanótico com a presença de mitoses independentemente da espessura de Breslow e de outras características histopatológicas e questionaram se isso não indicaria que os melanomas amelanóticos crescem de forma mais rápida. McCLAIN et al. (2012) não encontraram diferença entre os grupos amelanótico e pigmentado em relação a mitose. Novamente, o pequeno número de indivíduos de McCLAIN et al. (2012) torna difícil a comparação frente a enorme quantidade de indivíduos e a robustez da análise feita por THOMAS et al. (2014).

A maior associação do melanoma amelanótico com a presença de ulceração encontrada neste estudo foi confirmado por MOREAU et al. (2013): melanomas amelanóticos de espessura de Breslow de 0 a 1mm e de 1mm a 2 mm apresentaram maior relação com melanomas amelanóticos (em melanomas mais espessos a associação com ulceração não foi encontrada). Tal associação não foi encontrada por McCLAIN et al. (2012), assim como não foi encontrada por THOMAS et al. (2014) na análise multivariada (apesar dela ter sido encontrada com significância na análise univariada).

Em relação aos tipos histológicos, houve uma maior associação do melanoma amelanótico com o subtipo nodular e o subtipo desmoplásico. Houve uma menor associação com o subtipo disseminativo superficial, mais comumente associado ao melanoma pigmentado. McCLAIN et al. (2012) também encontraram uma maior associação de melanomas amelanóticos com os subtipos nodular e desmoplásico e uma maior associação do subtipo disseminativo superficial com melanomas

pigmentados. THOMAS et al. (2014), tanto na análise univariada quanto na análise multivariada, também encontraram uma maior associação do melanoma pigmentado com o subtipo disseminativo superficial, e uma maior associação do melanoma amelanótico com o subtipo nodular e outros subtipos que não os já citados e o lentigo maligno melanoma. GUALANDRI et al. (2009) descreveram uma maior associação do melanoma amelanótico com o subtipo nodular.

O escore de propensão representa a probabilidade de atribuição de tratamento condicionado em características de base observadas. Neste trabalho, o escore de propensão representou a probabilidade de um melanoma, baseado em suas características demográficas e histopatológicas, ser amelanótico. O escore de propensão permite que se analise uma amostra observacional (não randomizada) de forma que ela simule algumas das características particulares de um ensaio clínico randomizado. Em particular, o escore de propensão é um escore de balanceamento: condicionado no escore de propensão, a distribuição de covariáveis observáveis da linha de base vão ser similares entre indivíduos “tratados” (amelanóticos) e “não tratados” (pigmentados) (AUSTIN, 2011).

O escore de propensão foi utilizado para prever a chance de um melanoma ser amelanótico. Os melanomas foram pareados na proporção de um para um, sendo um melanoma amelanótico e um melanoma pigmentado. No caso do modelo preditor, a associação direta deve ser independente de qualquer variável que possa estar intermediando a relação preditor-desfecho, pois é mister colocar na fórmula preditora apenas o efeito direto de cada variável, de forma a abreviar os fatores de confusão. Os fatores de confusão são variáveis associadas simultaneamente ao

preditor e ao desfecho (ser amelanótico), porém esta conexão não representa um *link* de causalidade (SKELLY, DETTORI, BRODT, 2012).

Assim como a randomização irá, na maior parte das vezes, resultar em covariáveis mensuráveis e não mensuráveis balanceadas entre os diferentes grupos, o uso do pareamento pelo escore de propensão irá, na maior parte das vezes, resultar em covariáveis mensuráveis da linha de base balanceadas entre os grupos. Entretanto, deve-se reforçar que o uso de escore de propensão não resultará no balanço de covariáveis não mensuradas (AUSTIN et al., 2005). Assim, nas análises de sobrevida, o escore de propensão foi mantido mesmo com o nível de significância acima de 0.25. Pelo pareamento realizado no estudo e pela possibilidade de fatores de confusão residuais, diferentemente das outras variáveis que foram descartadas se o valor de p fosse maior do que 0.25, o escore de propensão foi mantido para a análise multivariada de sobrevida.

Outro aspecto interessante no uso do escore de propensão é que este permite ao pesquisador separar o desenho do estudo da análise do desfecho. Em contraste ao fazer uso de modelos de regressão o pesquisador tem sempre à vista o desfecho final, dessa forma, a tentação em ajustar o modelo em direção ao resultado desejado estará sempre presente (RUBIN, 2007). Além disso, o uso do escore de propensão permite que se estime o efeito de forma métrica, similar à forma como são apresentados os resultados em ensaios clínicos randomizados. Quando os desfechos são binários, é possível reportar diferença de riscos, número necessário para o tratamento ou o risco relativo. Quando a regressão logística é empregada, o *odds ratio* (ou razão de chances) é a forma mais comum de se reportar os resultados. Finalmente, com o uso de métodos que se utilizam do escore de propensão, é mais fácil avaliar se fatores de confusão foram

adequadamente eliminados, enquanto que isso é mais difícil de ser avaliado quando se usam métodos baseados em regressão (AUSTIN, 2011).

Foi possível observar que anteriormente ao pareamento, os grupos se mostravam muito discrepantes em relação à diferença padronizada. Após o pareamento ocorreu um equilíbrio entre os dois grupos, com diferenças padronizadas menores que 10%. A diferença padronizada compara a diferença média em unidades agrupadas de desvio padrão. Outrossim, não é influenciado pelo tamanho da amostra. Apesar de não haver um critério universalmente aceito sobre qual valor deve ser o limite para indicar um desbalanço significativo, uma diferença padronizada menor do que 10% é aceita como indicativa de uma diferença negligenciável (NORMAND et al., 2001).

Não houve diferença na sobrevida livre de doença tanto na análise univariada quanto na análise multivariada. McCLAIN et al. (2012) também não notaram diferença no intervalo livre de doença, porém o tempo de seguimento médio foi curto, de apenas 48 meses.

Em relação à sobrevida global, não houve diferença na análise univariada, mas surpreendentemente, foi encontrada uma melhor sobrevida no grupo amelanótico, fato talvez possível somente pela metodologia utilizada neste trabalho.

THOMAS et al. (2014) utilizando-se de um modelo de regressão, reportaram que o *hazard ratio* para o evento morte para melanomas amelanóticos foi maior quando ajustado para idade, gênero, localização anatômica e variáveis no desenho do estudo, mas a sobrevida não foi diferente de melanomas pigmentados quando o estadio do tumor pela AJCC foi levado em consideração no modelo. A pior sobrevida após o diagnóstico foi associada ao estadio mais avançado ao diagnóstico,

possivelmente pelo fato de o diagnóstico da lesão ser mais difícil. A associação de melanomas amelanóticos com a presença de mitoses independentemente da espessura de Breslow, sugeriu segundo os autores, que o melanoma amelanótico poderia crescer mais rapidamente. Em casos de múltiplos primários, o melanoma “culpado” foi decidido pela maior espessura de Breslow. Em cerca de 14% do total de indivíduos na amostra não foi possível afirmar com certeza qual melanoma tinha a maior espessura de Breslow, o que de certa forma, poderia afetar a análise de sobrevida.

Já MOREAU et al. (2013) observaram que tanto a sobrevida observada, relativa e melanoma-específica em 5 anos foi maior para melanomas pigmentados em relação a melanomas amelanóticos. Dividindo essa população em pacientes com doença localizada, regional ou distante, a diferença de sobrevida se manteve para os paciente com doença localizada tanto na sobrevida observada, relativa e melanoma-específica, mas não se manteve para a sobrevida melanoma-específica em pacientes com doença regional ou nas 3 análises de sobrevida para pacientes com doença à distância. Todavia a análise de sobrevida foi feita dividindo os pacientes por estadio e não estratificando-os pela medida de Breslow já que cerca de 20% dos pacientes tinham esse dado ausente e adicionalmente esse dado estava ausente de forma desproporcional em pacientes com melanoma amelanótico e estadio avançado. Finalmente, o estudo utilizou o banco de dados de acesso público do *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* que permite a entrada de apenas um código do *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*, dessa forma muitos casos que eram amelanóticos e também de outro subtipo histológico possivelmente não foram registrados. Os autores tentaram minimizar esse

fato justificando que a maioria das lesões amelanóticas tipicamente não tem classificação histológica em subtipos citada em outros estudos e aqueles em que o subtipo é citado, ele quase que “universalmente é descrito como lentigo maligno ou lentigo maligno melanoma”, o que em absoluto não é verdade haja visto a publicação de GUALANDRI et al. (2009), McCLAIN et al. (2012) e THOMAS et al. (2014). Somando-se a miríade de vieses que estão presentes no estudo, as conclusões obtidas devem ser interpretadas com muitas restrições.

McCLAIN et al. (2012) também não notaram diferença na sobrevida global, porém o tempo de seguimento médio foi curto, de apenas 48 meses.

BALCH et al. (1978) encontraram uma grande e estatisticamente significativa diferença na sobrevida em 5 anos para pacientes com melanoma amelanóticos (36%) e pacientes com lesões pigmentadas (69%), porém na análise multivariada, a pigmentação revelou-se ser um fator secundário, correlacionado à espessura de Breslow, portanto sem significância estatística.

BARNHILL & FINE (1996) não encontraram diferença na sobrevida em 5 anos entre melanomas amelanóticos e pigmentados, tanto na análise univariada quanto na análise multivariada.

LARSEN & GRUDE (1978) observaram que pacientes com a pigmentação classificada em 0 e + tiveram um melhor prognóstico do que pacientes classificados com a pigmentação ++ e +++, sendo que em 5 e 10 anos após o diagnóstico a sobrevida dos pacientes com melanoma amelanótico era significativamente pior do que os pacientes que mostravam grau ++. Essa diferença desaparecia entretanto se apenas o melanoma nodular era considerado. Os autores ressaltaram que os tumores amelanóticos apresentavam maior associação com atipia celular, o subtipo

nodular e a presença de mitoses e sugerem que a diferença no prognóstico possa se dar em parte devido a essas associações.

SØNDERGAARD et al. (1985) relataram que a pigmentação não tinha significância prognóstica quando outras características clínico patológicas foram consideradas na análise multivariada.

Este é o primeiro trabalho a apontar na direção que melanomas amelanóticos em uma análise multivariada podem ter uma melhor sobrevida. Outras publicações, com bancos de dados de larga escala são necessárias para confirmar esta hipótese.

**CONCLUSÃO**



## 7 CONCLUSÃO

- 1 O melanoma amelanótico esteve associado em uma análise univariada a indivíduos idosos, primários da região da cabeça e pescoço, maior espessura de Breslow, ulceração, mitoses presentes, e os subtipos nodular e acral.
- 2 O melanoma amelanótico não apresentou diferença em relação ao intervalo livre de doença e apresentou uma maior sobrevida global quando comparado com o melanoma pigmentado em uma análise multivariada.

## **REFERÊNCIAS**

## 8 REFERÊNCIAS

AIHW. Cancer in Australia: an overview 2014. Cancer Ser no 90. 2014; Cat. no. C: Canberra: AIHW. Release Date: 18 Dec 2014.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Cancer Facts Fig 2016. 2016;1-9.

Austin PC, Mamdani MM, Stukel TA, Anderson GM, Tu J V. The use of the propensity score for estimating treatment effects: administrative versus clinical data. *Stat Med.* 2005;24(10):1563-78.

Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.

Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A Multifactorial Analysis of Melanoma : Clark's and Breslow's Staging Methods. *Ann Surg.* 1978;188(6):732-42.

Balzi D, Carli P, Geddes M. Malignant melanoma in Europe: Changes in mortality rates (1970-90) in European Community countries. *Cancer Causes Control.* 1997;8(1):85-92.

Barnhill RL, Fine JA. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer.* 1996;78(3):427-32.

Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: an analysis of

the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*. 2005;103(3):616-24.

Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: Patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(5):694-701.

Chang YM, Barrett JH, Bishop TD, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):814-30.

Cheung WL, Patel RR, Leonard A, Firoz B, Meehan SA. Amelanotic melanoma : a detailed morphologic analysis with clinicopathologic correlation of 75 cases. *J Cutan Pathol*. 2012;39:33-9.

Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-27.

Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135-47.

de Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol*. 2008;19(3):583-9.

De Vries E, van De Poll-Franse LV, Louwman WJ, De Gruijl FR, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):481-8.

- Diffey BL. The future incidence of cutaneous melanoma within the U.K. *Br J Dermatol.* 2004;151(4):868-72.
- Elwood JM, Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer.* 1998;78(3):276-80.
- Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer.* 2013;132(2):385-400.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, H AR, Mozzillo N, S ZJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211–22.
- Friedman RJ, Rigel DS, Kopfa W. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin.* 1985;35(3):130-51.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005a;41(1):45-60.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005b;41(14):2040-59.
- Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer.* 2000;89(6):1269-78.

Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(5):280-90.

Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009;27(1):3-9.

Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre M-F, Gilchrest BA. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA*. 2002;288(14):1719-20.

Geller AC, Elwood M, Swetter SM, Brooks DR, Aitken J, Youl PH, et al. Factors related to the presentation of thin and thick nodular melanoma from a population-based cancer registry in queensland australia. *Cancer*. 2009;115(6):1318-27.

Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med*. 1999;340:1341-8.

Gualandri L, Betti R, Crosti C. Clinical features of 36 cases of amelanotic melanomas and considerations about the relationship between histologic subtypes and diagnostic delay. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;23:283-7.

Guy GP Jr., Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Vital Signs: Melanoma Incidence and Mortality Trends and Projections-United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(21):591-6.

Hoersch B, Leiter U, Garbe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):771-7.

- Hulbert E, Brekke L. A SAS macro to evaluate balance after propensity score matching. *PharmaSUG*. 2014;(Appendix 1):1-12.
- Huvos A, Shah J, Goldsmith H. A clinicopathologic study of amelanotic melanoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1972;135(6):917-20.
- Jhappan C, Noonan FP, Merlino G. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene*. 2003;22(20):3099-112.
- Khan R, Van De Weijer J, Khan FS, Muselet D, Ducottet C, Barat C. Discriminative color descriptors. *Proc IEEE Comput Soc Conf Comput Vis Pattern Recognit*. 2013; 2866-73.
- Koch SE, Lange JR. Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(5 PT 1):731-4.
- Larsen TE, Grude TH. A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1978;Sect. A(86):513-22.
- Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112(8):1795-804.
- Mcclain SE, Mayo KB, Shada AL, Smolkin ME, Patterson JW, Slingluff CL. Amelanotic melanomas presenting as red skin lesions : a diagnostic challenge with potentially lethal consequences. *Int J Dermatol*. 2012;51:420-6.
- MacLennan R, Green AC, McLeod GRC, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(18):1427-32.

- Mark Elwood J, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73(2):198-203.
- Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(1):51-65.
- Moreau JF, Weissfeld JL, Ferris LK. Characteristics and survival of patients with invasive amelanotic melanoma in the USA. *Melanoma Res*. 2013;23(5):408-13.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):599-609.
- Murali R, Brown PT, Kefford RF, Scolyer RA, Thompson JF, Atkins MB, et al. Number of primary melanomas is an independent predictor of survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2012;118(18):4519-29.
- Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):11-9.
- Normand S-LT, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, et al. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(4):387-98.
- Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang YM, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer*. 2009;124(4):937-44.
- Parsons LS. Reducing bias in a propensity score matched-pair sample using greedy matching techniques. *Proceedings of the Twenty-Sixth Annual SAS Users Group International Conference*; 2001 Apr 9-12. [Acesso em 2017



jan 12]. Disponível em: <http://www2.sas.com/proceedings/sugi26/p214-26.pdf>.

Pizzichetta M, Kittler H, Ghigliotti G, Corradin M, Rubegni P.

Dermoscopic diagnosis of amelanotic/hypomelanotic melanoma. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):538–40.

Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med.* 2007;26(1):20-36.

Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics , 2015 . *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):29.

Skelly A, Dettori J, Brodt E. Assessing bias: the importance of considering confounding. *Evid Based Spine Care J.* 2012;3(1):9-12.

Sondergaard K, Schou G. Survival with primary cutaneous malignant melanoma, evaluated from 2012 cases a multivariate regression analysis. *Virchows Arch (Pathol Anat).* 1985;406:179-95.

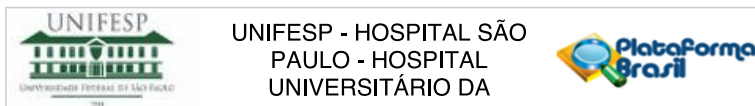
Thomas NE, Krickler A, Waxweiler WT, Dillon PM, Busam KJ, From L, et al. Comparison of clinicopathologic features and survival of histopathologically amelanotic and pigmented melanomas: a population-based study. *JAMA Dermatol* 2014;150(12):1306-14.

Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005;365(9460):687-701.

Vernali S, Waxweiler WT, Dillon PM, Kanetsky PA, Orlow I, Luo L, et al. Association of Incident Amelanotic Melanoma With Phenotypic Characteristics, MC1R Status, and Prior Amelanotic Melanoma. *JAMA dermatology.* 2017;153(10):1026–31.

**NORMAS ADOTADAS**

- 1 Consulta ao DeCS - Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br/> - terminologia em saúde.
- 2 Ferreira LM. Projetos, dissertações e teses: orientação normativa: guia prático. São Paulo: Red Publicações; 2017. p.1-118.
- 3 Rohter ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2ª ed. São Paulo: BC Gráfica e Editora; 2006. p.1-122.
- 4 Terminologia Anatômica Internacional. Federative Committee on Anatomical Terminology. Tradução da Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia. Barueri: Manole; 2001. 248p.

**APÊNDICE 1****Aprovaçãodo comitê de ética em pesquisa - UNIFESP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E SOBREVIDA DE MELANOMAS PRIMÁRIOS AMELANÓTICOS E PIGMENTADOS

**Pesquisador:** Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 69075317.4.0000.5505

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

**Patrocinador Principal:** Capes Coordenação Aperf Pessoal Nível Superior

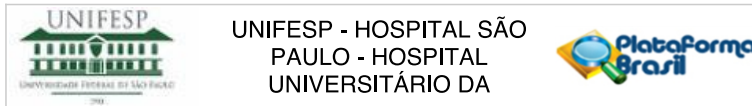
**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.132.510

**Apresentação do Projeto:**

Projeto CEP/UNIFESP n: 0579/2017 Introdução: Na literatura melanomas amelanóticos (sem pigmento) tem sobrevida pior do que melanomas pigmentados. Entretanto, publicações mais recentes utilizando regressão logística multivariada apontaram que o melanoma amelanótico tem sobrevida semelhante ao pigmentado e a pior sobrevida desses casos se deve puramente à associação com fatores prognósticos piores. O Melanoma Institute Australia possui o maior banco de dados de melanoma do mundo. Utilizando esse banco é possível comparar melanomas amelanóticos com pigmentados. Objetivo: Comparar o Intervalo Livre de Doença e a Sobrevida de pacientes portadores de melanoma amelanótico vs pigmentado pareados por características clínicas e histopatológicas, através do score de propensão. Métodos: Foi feita uma busca no Melanoma Research Database (maior banco de dados de melanoma do mundo), casos cadastrados no período de 20 anos 1991-2010, casos já marcados como amelanóticos e o termo ?Amelanótico? foi procurado na seção de comentários da análise patológica. Critérios de inclusão: Melanomas primários de pele, amelanóticos na histopatologia diagnosticados entre 1991 e 2010 e tratados no Melanoma Institute Australia (MIA) e que concordaram em assinar o termo de consentimento do banco de dados para pesquisa clínica (as informações só são adicionados ao banco de dados após o paciente concordar e assinar o termo). Critérios de não inclusão:

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.132.510

Melanomas primários originados em outros sítios que não a pele, melanomas classificados como não primários (metástase em transitio, satelitoses, indefinidos), melanomas não amelanóticos, melanomas amelanóticos na ampliação de margens apenas, indivíduos com múltiplos melanomas primários em que o amelanótico não foi considerado ?culpado?. A fusão dos dados e criação das variáveis foi feita no programa Stata. O matching pelo score de propensão foi feito no programa Sas. Curvas de Kaplan-Meier foram traçadas para descrever Intervalo Livre de Doença e Sobrevida Global.

**Objetivo da Pesquisa:**

- Hipótese: Melanomas amelanóticos tem uma sobrevida global, doença específica e intervalo livre de doença igual a melanomas pigmentados
- Objetivo Primário: Comparar a sobrevida global, doença específica de melanomas amelanóticos vs pigmentados.
- Objetivo Secundário: Avaliar as características histopatológicas de base de melanomas amelanóticos vs pigmentados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

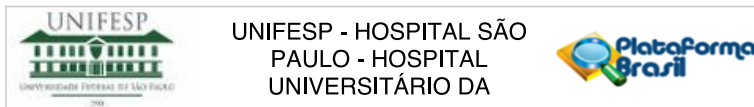
- Riscos: Não há riscos pois serão utilizados dados do banco de dados já coletado. Os indivíduos são identificados por números de registro e não é possível visualizar o nome. Todos os pacientes assinam um termo antes de terem seus dados adicionados ao banco de dados.
- Benefícios: Contribuição científica melhor avaliando a sobrevida do melanoma amelanótico

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto de doutorado de IVAN DUNSHEE DE ABRANCHES OLIVEIRA SANTOS FILHO, com orientação de PROFa. Dra. LYDIA MASAKO FERREIRA e co-orientação de Prof. Richard Scolyer MBBS, MD, FRCPath. Projeto vinculado ao Departamento de Cirurgia, EPM, UNIFESP.

TIPO DE ESTUDO: O estudo já foi realizado em Instituição na Austrália. O pesquisador está submetendo ao CEP/UNIFESP, para fins de regularização de tese de doutorado. Banco de dados do Melanoma Institute Austrália que contém dados demográficos como: idade, gênero, cor da pele, presença de sardas ou não, como também dados patológicos sobre o melanoma e sobre sua evolução: sobrevida intervalo livre de doença, causa da morte, data da última consulta. PROCEDIMENTOS: Uso de escore de propensão para formar uma amostra pareada utilizando o

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.132.510

banco de dados do Melanoma Institute Australia. Uma vez obtida a amostra pareada, avaliar sobrevida e intervalo livre de doença. Critério de Inclusão: Critérios de inclusão: Melanomas primários de pele, amelanóticos na histopatologia diagnosticados entre 1991 e 2010 e tratados no Melanoma Institute Australia (MIA) e que concordaram em assinar o termo de consentimento do banco de dados para pesquisa clínica (as informações só são adicionadas ao banco de dados após o paciente concordar e assinar o termo) Critério de Exclusão: Critérios de não inclusão: Melanomas primários originados em outros sítios que não a pele, melanomas classificados como não primários (metástase em transit, satelitoses, indefinidos), melanomas não amelanóticos, melanomas amelanóticos na ampliação de margens apenas, indivíduos com múltiplos melanomas primários em que o amelanótico não foi considerado ?culpado?.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados adequadamente. 2- Propõe dispensa do TCLE. Justificativa: Sim pois todos os pacientes assinaram termo de consentimento antes de terem os dados adicionados no banco de dados do Melanoma Institute Australia. O banco de dados conta com mais de 40.000 casos e começou a ser compilado em 1959. 3- outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil: a)- carta de aprovação de comite de ética da Austrália (Melanoma Institute)(Pasta: outros- Submissão 4; Documento: comiteaustralia.pdf) b)- declaração do pesquisador de que o trabalho já foi realizado (Pasta: outros- Submissão 4; Documento: decaracaoestudonoexterior.pdf)

**Recomendações:**

sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

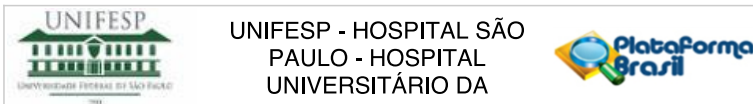
aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer do relator acatado pelo colegiado

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.132.510

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_867670.pdf	31/05/2017 08:25:11		Aceito
Outros	cadastroinstitucionaltentandopela4vez.pdf	31/05/2017 08:22:20	Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostotentandopela4vez.pdf	31/05/2017 08:18:22	Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhadobrochurainvestigador.docx	15/02/2017 11:45:31	Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho	Aceito
Outros	decaracaoestudonoexterior.pdf	15/02/2017 11:42:05	Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho	Aceito
Outros	comiteaaustralia.pdf	15/02/2017 11:33:38	Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 22 de Junho de 2017

Assinado por:  
Miguel Roberto Jorge  
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

## APÊNDICE 2

### Aprovação do comitê de ética - MIA

Dear Ivan,

**Re:** Your application to conduct research at the Melanoma Institute Australia:  
MIA2015/141: Comparison of histopathological features and clinical outcomes of invasive amelanotic and pigmented melanomas

Your application has been considered by the Melanoma Institute Australia Research Committee and approved subject to appropriate ethics committee clearance and adequate resources being available.

Best wishes for the progress of your project.

Yours sincerely,

**John Thompson**  
Executive Director



**The Poche Centre**  
40 Rocklands Road North Sydney NSW 2060

### APÊNDICE 3

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - MIA



### Professor Thompson, Associate Professor Saw & Associates

*Trading As JFTRS PTY LTD*

Suites 5 & 6, Poche Centre  
40 Rocklands Road  
NORTH SYDNEY NSW 2060

GH3, Royal Prince Alfred Hospital  
Missenden Road  
CAMPERDOWN NSW 2050

#### PATIENT CONSENT FOR COLLECTION, USE AND DISCLOSURE OF INFORMATION

This consent form lists what information will be collected, used and disclosed. Please read and tick the boxes which indicate that you give your consent.

If you choose not to consent or not to consent to certain items, please advise the staff or your clinician. Your treatment may be affected if you do not allow the collection or use of information.

Please read the Privacy Policy for an explanation of how and why your information will be used. If you have any questions please ask the staff.

Tick to consent	
<input type="checkbox"/>	I have read and understood the Privacy Policy of JFTRS in relation to the collection, use and disclosure of my personal information.
<input type="checkbox"/>	I understand that I am entitled to access my own health records except where access would be denied as per the Privacy Act. I also acknowledge that there may be an administrative fee for the preparation of the record.
<input type="checkbox"/>	If I have any questions about this consent form, or if at any time I wish to discuss the use of my information, I understand that I can contact the JFTRS Privacy Officer or JFTRS Practice Manager.
<input type="checkbox"/>	I give consent for my details to be provided to Melanoma Institute Australia (MIA) for marketing purposes. I understand that I can "opt" out at any time by contacting JFTRS or MIA
<input type="checkbox"/>	I consent to receive SMS appointment reminders, SMS recalls and other test reminders. I understand that I can opt out by contacting JFTRS.
<input type="checkbox"/>	I give my consent for my clinical care team to correspond to other health care providers via email for treatment and care purposes. I understand that email may not be secure.
<input type="checkbox"/>	I understand that my contact details may be given to a debt collection agency in the event of an overdue account.

PATIENT NAME: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_

(please print)

SIGNATURE: \_\_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_

WITNESS NAME: \_\_\_\_\_ SIGNATURE: \_\_\_\_\_





---

**Professor Thompson, Associate Professor Saw & Associates**

---

*Trading As JFTRS PTY LTD*

Suites 5 & 6, Poche Centre  
40 Rocklands Road  
NORTH SYDNEY NSW 2060

GH3, Royal Prince Alfred Hospital  
Missenden Road  
CAMPERDOWN NSW 2050

---

**JFTRS Privacy Policy****Introduction**

We are committed to protecting the privacy of patient information and to handling your personal information in a responsible manner in accordance with the Privacy Act 1988 (Cth), the Privacy Amendment (Enhancing Privacy Protection) Act 2012, the Australian Privacy Principles (APP) and relevant State and Territory privacy legislation (referred to as privacy legislation).

This Privacy Policy explains how we collect, use and disclose your personal information, how you may access that information and how you may seek the correction of any information. It also explains how you may make a complaint about a breach of privacy legislation.

This policy is current from June 2016. From time to time we may make changes to our policy, processes and systems in relation to how we handle your personal information. We will update this Privacy Policy to reflect any changes. Those changes will be available for you in the practice.

**JFTRS Pty Ltd and what do we do**

JFTRS Pty Ltd is a private medical practice that specialises in melanoma. The practice has consulting rooms at Melanoma Institute Australia (MIA), North Sydney and Royal Prince Alfred Hospital (RPAH), Camperdown, NSW.

The practice is affiliated with MIA and Sydney University and our specialists hold accreditation at various private hospitals.

The practice actively participates in melanoma research and clinical trials by providing information and data.

**Collection of your information**

We collect information that is necessary and relevant to provide you with appropriate medical care and to manage our medical practice. This information may include your name, address, date of birth, gender, health information, family history and contact details. This information may be stored on our computer medical records system and/or in hand written medical records.

Wherever practicable we will only collect information from you personally. However we may also need to collect information from other sources such as general practitioners, treating specialists, radiologist, pathologist, hospitals, other health care providers and My Health Record to assist in your medical care.

We collect information in various ways such as over the telephone, in writing, in person in our rooms at MIA or RPAH or over the internet if you transact with us online. This information may be collected by medical and non-medical staff.

There are instances where photographs may be collected as part of your treatment and stored.

In emergency situations we may also need to collect information from your relatives or friends.

We may be required by law to retain medical records for certain periods of time, depending on your age at the time we provided services and if you were on a clinical trial.

**Dealing with unsolicited information**

If we receive personal information that JFTRS did not solicit, we will determine whether it could have been collected in the usual way and if not then it will be destroyed in accord with the APP.

**Anonymity and pseudonymity**

Wherever it is lawful and practicable you have the option to request that we deal with you under a pseudonym or anonymously. However it may be necessary for us to collect your personal or sensitive information for your health care treatment. If you choose to withhold the information we require, we may not be able to provide the treatment you require.

**Security of your information**

We take reasonable steps to protect your personal and sensitive information held by us from misuse, interference, unauthorised access, modification, loss or disclosure. This includes during storage, collection, processing, transfer and destruction of the information.

Information is stored in secure electronic databases. Employees and clinical staff of JFTRS, employees of MIA, RPAH, contracted third parties and other parties to whom we disclose your information sign a confidentiality agreement that requires them to comply with the Privacy Act and our Privacy Policy.

When we no longer require your personal information we will take reasonable steps to destroy the information or ensure that the information is de-identified.

**Use and Disclosure of your information**

We will treat your personal information as strictly private and confidential. We will only use or disclose it for purposes directly related to your care and treatment or in ways that you would reasonably expect that we would use it for your ongoing care and treatment. For example, the disclosure of histopathology results to your referring doctor or requests for diagnostic testing.

We may disclose information about you to outside contractors to carry out activities on our behalf, such as an IT service provider, solicitor or debt collection agent. We impose security and confidentiality requirements on how they handle your personal information. Outside contractors are required not to use information about you for any purpose except for those activities we have asked them to perform.

We will not use your information for another purpose unless you have given consent (for example, the Melanoma Research Database) or one of the exceptions under the Privacy Act applies. For example, if the use of the information is authorised by Australian law or is necessary for law enforcement by an enforcement body.

**Data Quality and Security**

We will take reasonable steps to ensure that your personal information is accurate, complete, up to date and relevant. For this purpose our staff may ask you to confirm that your contact details are correct when you attend a consultation. We request that you let us know if any of the information we hold about you is incorrect or out of date.

Personal information that we hold is protected by:

- Securing our premises
- Placing passwords and varying access levels on databases to limit access and protect electronic information from unauthorised interference, access, modification and disclosure; and
- Locked premises for the storage of physical records.

**Corrections**

If you believe that the information we have about you is not accurate, complete or up-to-date, we ask that you contact us in writing (see contact details below).

**Access to Your Medical Record**

You are entitled to request access to your medical records. We request that you put your request in writing and we will respond to it within a reasonable time.

There may be a fee for the administrative costs of retrieving and providing you with copies of your medical records.

We may deny access to your medical records in certain circumstances permitted by law, for example, if disclosure may cause a serious threat to your health or safety. We will always tell you why access is denied and the options you have to respond to our decision.

**Sending Data Overseas**

The policy of JFTRS Pty Ltd is to not send your information overseas. The exceptions to this would be if you requested it sent or if deemed necessary in your treatment where we would obtain your consent.

**The Spam Act 2003**

The Spam Act 2003 prohibits sending unsolicited emails, SMS and MMS messages for commercial purposes. Unsolicited communications are ones that do not directly relate to a service you have previously signed up with or agreed to.

It is our policy that all electronic communications will include an unsubscribe facility.

JFTRS Pty Ltd will send appointment and referral reminders via SMS. If you do not wish to receive communication via SMS you may opt out by advising the practice.

**MIA Marketing material**

As an affiliate of MIA the practice will provide your contact details to MIA for marketing purposes. These include education and fundraising information. At the time of your registration you can opt out of receiving marketing information or by contacting the practice.

**Participation in research and clinical trials**

As an affiliate of MIA, the JFTRS Practice actively participates in research and clinical trials. All research and clinical trial activity undergoes approval by an Ethics Committee.

Your clinician will explain the purpose of the research or trial and ask that you sign a consent form before you can participate.

**Melanoma Research Database**

The Melanoma Research Database (MRD) is administered by MIA and the use of data is explained in the Privacy Policy of MIA which can be found on MIA website [www.melanoma.org.au](http://www.melanoma.org.au).

JFTRS Pty Ltd provides patient information to the MRD but this is only provided with your consent.

**Complaints and enquiries**

JFTRS Pty Ltd is committed to the protection of your privacy. If you have any questions about how we handle personal information, would like to complain about how we have handled your information or would like further information about our Privacy Policy, please submit a written query or complaint to our Privacy Officer. Our Privacy Officer will address your complaint and liaise with you to resolve the issue within a reasonable time (usually two weeks). If you are unhappy with the outcome you may lodge a complaint with the Australian Information Commissioner to review [www.oaic.gov.au/individuals/how-do-i-make-a-privacy-complaint](http://www.oaic.gov.au/individuals/how-do-i-make-a-privacy-complaint) for further information.

**Contact details**

Please direct any queries, complaints, requests for access to medical records to:

Privacy Officer  
JFTRS Pty Ltd  
Suites 5 & 6  
40 Rocklands Rd  
North Sydney 2060

Email: [jftrsprivacy@melanoma.org.au](mailto:jftrsprivacy@melanoma.org.au)  
Phone: 02 9911 7210  
Fax: 02 9954 9418

**APÊNDICE 4****Hipóteses diagnósticas formuladas na solicitação de anátomo  
patológico**

Contém a palavra "melanoma amelanótico"	13
Contém a palavra "melanoma" or "mancha melanótica de Hutchinson (1)	20
Contém a palavra "CBC"	60
Contém a palavra "CEC"	35
Contém a palavra "CBC ou CEC"	7
Não disponível	140
Lesão/lesão de pele/nada escrito	122
Tumor/nodulo	13
Outras lesões benignas	54
OBS: Outras lesões benignas são:	
Nevus/pinta	12
Dermatofibroma	5
Ceratose actínica	3
Granuloma piogênico	3
Cicatriz	3
Granuloma de corpo estranho	2
Hemangioma	2
Cisto sebáceo	2
Lesão benigna	2
Acantoma	1
Bolha de sangue	1
Lesão cística	1
Cisto epidérmico	1
Granulação	1
Cisto infectado/hemangioma	1
Lesão infectada	1
Sarcoma de Kaposi	1
Quelóide	1
Ceratose	1
Lipoma	1
Mucocele	1
Granuloma pigênico/ceratose actínica	1
Acrocórdon	1
Tuberculose	1
Úlcera	1
Verruga	1
Verruga papulosa	1
Lesão sangrante de pele	1
Lesão subcutânea	1

## APÊNDICE 5

### Descrição de cor macroscópica das lesões biopsiadas

Escuro		3
Marrom		12
Marromclaro		7
Marrompálido ( <i>pale brown</i> )		6
Parcialmentemarrom		1
Pigmentado		8
Moderadamentepigmentado		1
Marromamarelado ( <i>tan</i> )		10
Marrom amarelado pálido ( <i>paletan</i> )		5
Subtotal do grupo de lesões escuras	53	
Focalmentepigmentadas		1
Hipopigmentadas		1
Levementepigmentadas		2
Fracamentepigmentadas		1
Sempigmentação definitiva		1
Descolorida		2
Subtotal do grupo de cores indefinidas	8	
Pálido		100
Creme		8
<i>off-white</i>		2
Cor da pele ( <i>fleshcoloured</i> )		2
Não pigmentado		1
Perolado		2
Cor da pele ( <i>skin coloured</i> )		4
Branco		8
Subtotal do grupo de cores claras	127	
Roxo		1
Rosa		13
Vermelho		3
Subtotal do grupo de cores avermelhadas	17	
Cinza		38
Total	243	

**APÊNDICE 6**

Porcentagem e número de melanomas amelanóticos, tipo de diagnóstico e ano de publicação de publicações em que foram citadas a porcentagem de melanomas amelanóticos.

<b>Autor</b>	<b>Número de amelanóticos</b>	<b>% de amelanóticos</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Ano da publicação</b>
<b>Thomas et al</b>	275	8%	Histológico	2014
<b>Moreau et al*</b>	628	0.4%	Histológico	2013
<b>McClain et al</b>	64	5.5%	Clínico	2012
<b>Galandri et al</b>	36	7.2%	Clínico	2009
<b>Barnhill et al</b>	40	7.4%	Histológico	1996
<b>Søndergaard et al</b>	431	21.4%	Histológico	1985
<b>Larsen et al</b>	101	15.3%	Histológico	1978
<b>Balch et al</b>	30	15.3%	Histológico	1978
<b>Clark et al</b>	16	8.1%	Histológico	1969
<b>Ariel et al</b>	6	1.8%	Histológico	1981
<b>Huvos et al</b>	28	1.9%	Histológico	1972

**FONTES CONSULTADAS**

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 2000. 392p.

Houaiss A. Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Versão 2.0: Objetiva, 2010.

Michaelis A. Dicionário inglês-português. 25<sup>a</sup> ed. São Paulo: Melhoramentos, 1997.