



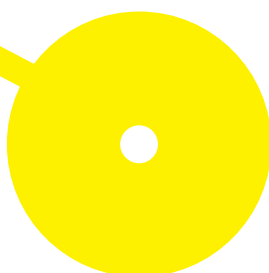
MESTRADO

FARMÁCIA - FARMACOTERAPIA E FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Tendências Epidemiológicas do Melanoma Cutâneo: Estudo de Caso de Doentes com Melanoma num Hospital Especializado

António Manuel Gomes de Carvalho

09/2024





ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



Tendências Epidemiológicas do Melanoma Cutâneo: *Estudo de Caso de Doentes com Melanoma num Hospital Especializado.*

Autor

António Manuel Gomes de Carvalho

Orientadora

Prof.^(a) Doutora Ana Isabel de Freitas Tavares de Oliveira, REQUIMTE/LAQV, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Com este trabalho, encerra-se mais uma etapa, com os contributos especiais da Professora Doutora Ana Isabel de Freitas Tavares de Oliveira, pela orientação, paciência e disponibilidade, ao Professor Doutor Agostinho Cruz e Professor Doutor Fernando Monteiro, pela inspiração, amizade e incentivo, à minha família por estarmos sempre juntos, e sem ela, este trabalho não seria possível, e a todos os que de uma forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização deste desafio.

A todos, um singelo, mas sentido MUITO OBRIGADO.

“Tudo aquilo que o homem ignora, não existe para ele. Por isso o universo de cada um, se resume ao tamanho do seu saber.”

Albert Einstein

Resumo

O Cancro de pele é o tipo de patologia oncológica mais comum na população mundial. A sua incidência nas últimas décadas tem vindo aumentar. O melanoma é o tipo mais agressivo de cancro de pele. Sendo o menos comum é, no entanto, responsável pela maioria das mortes por neoplasia cutânea. A bibliografia identifica a radiação ultravioleta como um dos fatores de risco mais importantes desencadeadores deste tipo de doença oncológica. Foi realizado um estudo unicêntrico, observacional, de coorte retrospectivo de 2211 casos diagnosticados no IPO do Porto durante o período de 2012 a 2020, pretendendo-se descrever estatisticamente a amostra em estudo, bem como correlacionar os dados obtidos com as tendências descritas na bibliografia. Os resultados obtidos permitiram-nos verificar que existem tendências epidemiológicas semelhantes com as descritas na bibliografia, a tendência de crescimento do melanoma cutâneo não foi evidenciada, pese embora o valor de letalidade ser 32.20%. A exposição à radiação solar é um fator de risco bem conhecido. A aposta na prevenção junto das populações de maior risco, juntamente com a realização de rastreios alicerçada em políticas de saúde transversais, poderá ser a chave de sucesso para a obtenção melhores resultados em saúde, menos casos, menos mortes e menos despesa.

Palavras-chave: Melanoma cutâneo, Epidemiologia, Tratamento, Diagnóstico, Patogenicidade

Abstract

Skin cancer is the most common type of oncological pathology in the world population. Its incidence has been on the rise in recent decades. Melanoma is the most aggressive type of skin cancer. Although it is the rarest, it is responsible for most deaths from skin cancers. The literature identifies ultraviolet radiation as one of the most important risk factors for triggering this type of oncological disease. We carried out a single-center, observational, retrospective cohort study of 2211 cases diagnosed at the Oporto IPO between 2012 and 2020, with the aim of statistically describing the study sample and correlating the data obtained with the trends described in the literature. The results obtained allowed us to verify that there are epidemiological trends similar to those described in the literature, and that there is no evidence of a growing trend in cutaneous melanoma, though the lethality rate is 32.20%. Exposure to solar radiation is a well-known risk factor. The focus should be on prevention among the populations most at risk, together with screening based on transversal health policies, could be the key to success in obtaining better health results, fewer cases, fewer deaths, and less cost.

Keywords: Melanoma, Epidemiology, Treatment, Diagnosis, Pathogenicity

Índice

Resumo.....	III
Abstract.....	IV
Índice de Figuras.....	VII
Índice de Quadros.....	VIII
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	IX
1. Introdução.....	1
2. Epidemiologia.....	2
2.1. Incidência, Mortalidade e Sobrevivência.....	2
3. Pele.....	3
4. Melanoma.....	7
5. Classificação do melanoma.....	8
5.1. Melanoma extensivo superficial.....	8
5.2. Melanoma nodular.....	8
5.3. Melanoma acral lentiginoso.....	9
5.4. Melanoma lentigo maligno.....	9
6. Fisiopatologia.....	9
6.1. Nevo Melanocítico.....	10
6.2. Nevo Displásico.....	10
6.3. Melanoma <i>in situ</i>	10
6.4. Melanoma Invasivo.....	11
6.5. Melanoma Metastático.....	11
7. Fatores de Risco para o Melanoma Cutâneo.....	11
8. Diagnóstico.....	15
9. Estadiamento.....	16
10. Tratamento.....	17
11. Prevenção.....	19
12. Objetivos.....	21
13. Metodologia.....	21
14. Resultados.....	22
15. Discussão.....	29
16. Limitações.....	32
17. Perspetivas Futuras.....	32

18. Conclusão.....	33
Referências Bibliográficas.....	34
Anexo I.....	43
Anexo II.....	48

Índice de Figuras

Figura 1 – Estrutura da pele humana.....	4
Figura 2 – Principais células presentes na epiderme.....	5
Figura 3 – Melanogênese.....	6
Figura 4 – Exposição à radiação UV e o desenvolvimento de neoplasias da pele.....	12
Figura 5 – Transformação maligna do melanócito.....	13
Figura 6 – Características fenotípicas, cor de pele e cabelo e cor de olhos e classificação segundo Fitzpatrick.....	14
Figura 7 – Regra ABCDE.....	20
Figura 8 – Distribuição dos 2211 de melanoma cutâneo segundo ano de diagnóstico, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	23
Figura 9 – Distribuição dos 2211 de melanoma cutâneo segundo ano de diagnóstico e a totalidade de casos, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	23
Figura 10 – Distribuição dos 2211 de melanoma cutâneo segundo ano de diagnóstico e sexo, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	24
Figura 11 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo faixa etária e sexo, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	25
Figura 12 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo localizações anatómicas no homem, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	26
Figura 13 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo localizações anatómicas na mulher, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	26
Figura 14 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo histologia, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	27
Figura 15 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo histologia e sexo, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	27
Figura 16 – Relação entre o n.º de óbitos dos doentes com melanoma cutâneo e o n.º total de casos de melanoma cutâneo, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	28
Figura 17 – Sobrevivência Kaplan-Meier (IC 95%) dos doentes com melanoma cutâneo segundo o sexo, IPO Porto, de 2012 a 2020.....	29

Índice de Quadros

Quadro 1 – Grupos de localizações anatômicas segundo CID-0.....	43
Quadro 2 – Grupos de tipos histológicos segundo a CID-0.....	43
Quadro 3 – Classificação do tumor primário T no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC.....	44
Quadro 4 – Classificação dos nódulos linfáticos regionais N no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC.....	45
Quadro 5 – Classificação das metástases distantes M no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC.....	46
Quadro 6 – Grupos de estadiamento clínico no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC.....	46
Quadro 7 – Grupos de estadiamento prognóstico patológico no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC.....	47

Lista de Siglas e Abreviaturas

ABCDE – Assimetria, Bordas, Cor, Diâmetro e Evolução

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ALM – Melanoma acrolentiginoso

APCC – Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo

BRAF – *BRAF B-Raf proto-oncogene* proteína quinase serina/treonina

BRAFV600E – Mutação que resulta de uma substituição de uma valina (V) a um ácido glutâmico (E) na posição 600 em BRAF.

CDKN2A- Inibidor de quinase dependente de ciclina 2A.

CDK4 – Quinase dependente de ciclina 4

CID – O – Classificação Internacional de Doenç as para Oncologia

CSD – Dano solar cumulativo

CT- Tomografia computadorizada

DOPA – 3,4 diidroxifenilalanina

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ESMO – Sociedade Europeia de Oncologia Médica

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

Globalcan – *Global Cancer Observatory – International Agency for Research on cancer (World Health Organization)*

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IARC – *International Association for Research on Cancer*

ICH – GCP – *Good Clinical Practice*

IC- Intervalo de confianç a

IPO PORTO – Instituto Português de Oncológico Francisco Gentil E.P.E.

KIT – *Proto-oncogene*, receptor de tirosina quinase

LDH – Lactato desidrogenase

M – Metástases

MAPK- *Mitogen activated protein kinase* – proteínas quinases ativadas por sinal mitogênico.

MC1R – Recetor melanocortina-1

MEK- *Mitogen-activated protein kinase kinase*
MES – Melanoma Extensivo Superficial
MLM – Melanoma Lentigo Maligno
MSH – Hormona estimuladora de melanócitos
N – Nódulos linfáticos
NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*
NF1 – Neurofibromina 1
NM – Melanoma nodular
NRAS – *Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*
OMS – Organização Mundial da Saúde
OS – Sobrevivência global (*overall survival*)
PD-L1- Ligando da proteína da morte celular programada 1
PET-CT – Tomografia de emissão de positrões
RIC- Registo Integrado do Conhecimento
RON – Registo Nacional Oncológico
ROS – Espécies reativas de oxigénio
RUV – Raios ultravioleta
SLNB – Biópsia do gânglio sentinela
SNC- Sistema nervoso central
SNS – Serviço Nacional de Saúde
SPDV – Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia
SPSS – *Statistical Package for the Social Science*
T – Tumor
TIL- Linfócitos infiltrantes no tumor
TNM – Estadiamento Clínico Patológico
UV- Ultravioleta
UVA – Ultravioleta do tipo A
UVB – Ultravioleta do tipo B

1. Introdução

O Cancro de pele é o tipo de patologia oncológica mais comum na população mundial. A sua incidência nas últimas décadas tem vindo aumentar, sendo o melanoma o tipo mais agressivo de cancro da pele. Sendo o mais raro é, no entanto, responsável pela maioria das mortes por neoplasia cutânea⁽¹⁾.

As primeiras descrições registadas de melanoma (palavra derivada do grego *melas*, “escuro” e *oma* “tumor”) ocorreram no século V a.C. e foram realizadas por Hipócrates. As evidências físicas mais antigas vêm de metástases melanóticas encontradas em esqueletos de múmias pré-colombianas no Perú. A primeira remoção cirúrgica de uma lesão melanótica registada na literatura ocorreu em 1787 e foi realizada pelo cirurgião escocês Jonh Hunter. O tumor foi preservado e, em 1968, foi confirmado o diagnóstico de melanoma. Nos séculos XVIII e XIX, os estudiosos acreditavam que a doença era causada por fungos⁽²⁾.

Segundo os dados mais recentes, foram diagnosticados a nível mundial cerca de 320 000 casos de melanoma em 2020, sendo que em Portugal registaram-se 1 031 casos e 259 mortes associadas a este tipo de cancro^(3,4).

Existem dois tipos genéricos de cancro de pele, os melanomas e os não-melanoma, sendo os mais frequentes o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular. O melanoma tem origem nos melanócitos, que por causas várias (como, por exemplo, predisposição genética e exposição aos raios ultravioleta (UV)), podem crescer de forma descontrolada e invadir os tecidos adjacentes, podendo apresentar um crescimento radial, menos invasivo e mais precoce, e um crescimento vertical, atingindo a derme e com capacidade de metastização^(5,6). Existem diversos subtipos clínicos de melanoma, como o melanoma de extensão superficial, nodular, acral lentiginoso, lentigo maligno, entre outros⁽⁷⁾.

A probabilidade de desenvolver melanoma aumenta com a idade, pese embora poder afetar pessoas de todas as faixas etárias. Pode surgir em qualquer superfície da pele, surgindo mais nas mulheres muitas das vezes na zona inferior das pernas, e nos homens no tronco, cabeça e pescoço⁽⁵⁾. Apesar da sua incidência ser maior nas mulheres, não é significativamente muito diferente nos homens⁽³⁾. Nos doentes com melanoma localizado a excisão do tumor primário é geralmente a primeira opção. Contudo, verifica-se uma recorrência da doença em mais de 10% destes doentes, sendo esta mais elevada em estadios mais elevados da doença (por exemplo nos doentes com melanoma em estadio III da Cancer Staging Manual (AJCC) a taxa de recorrência é

superior a 50%)⁽⁸⁾. Em contexto de recorrência, aproximadamente 20% dos doentes irão desenvolver doença metastática. Embora a sobrevivência do melanoma em estadio inicial seja favorável, o prognóstico da doença em estadio III é consideravelmente pior. A sobrevivência global (OS) a cinco anos para doentes com metástases nodais é de 63% e com envolvimento nodal macroscópico cai para 43%⁽⁸⁾.

As causas exatas do melanoma ainda são desconhecidas, podendo, no entanto, correlacionar-se alguns fatores de risco conhecidos, que podem promover o aparecimento deste tipo de patologia. A bibliografia identifica a radiação UV, a existência de nevos ou de nevos atípicos, doentes imunodeprimidos, características fenotípicas do indivíduo (como, por exemplo cabelo ruivo ou loiro, olhos azuis ou verdes e pele clara), síndromes genéticas específicas e história familiar, como os mais importantes fatores de risco desencadeadores deste tipo de doença oncológica^(9,10).

Em Portugal, os estudos epidemiológicos ainda são escassos, (à data de pesquisa bibliográfica, em 2023, apenas foram identificados oito estudos) sendo o estudo epidemiológico fundamental^(3,11) para entender as tendências e os fatores de risco associados que permitam desenvolver estratégias eficazes de prevenção. Os últimos têm assinalado o crescimento de cancro de pele em Portugal^(4,12,13), sendo fundamental entender esta tendência de crescimento e se na sua origem não estará apenas uma maior exposição aos raios UV, ou se estará correlacionado com outros fatores, sejam eles em razão da idade e/ou das assimetrias na prestação de cuidados de saúde em Portugal, entre outros⁽¹⁴⁾. Todavia, em Portugal as estratégias de prevenção do cancro de pele são escassas, sendo realizadas por iniciativa individual de algumas instituições, conhecendo-se muito pouco quanto ao seu impacto na saúde pública⁽¹³⁾.

2. Epidemiologia

2.1. Incidência, Mortalidade e Sobrevivência

Atualmente, as doenças não-transmissíveis são as com maior impacto na mortalidade a nível mundial, sendo o cancro a segunda causa principal, com um número estimado de 9,9 milhões de mortes e cerca de 19,2 milhões de novos casos em 2020^(15,16). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o melanoma cutâneo é responsável por cerca de 324.635

novos casos e 57.043 mortes mundialmente⁽¹⁶⁾, no ano de 2020 em Portugal foi responsável por 1.031 novos casos, e 259 mortes⁽⁴⁾.

A taxa de incidência padronizada por idade (por 100.000 pessoas-ano) estimada, em 2020 foi maior na Austrália e Nova Zelândia (35,8), seguida da Europa Ocidental (18,9), Norte da Europa (17,8) e América do Norte (16,1)⁽¹⁾. A incidência do melanoma cutâneo tem aumentado de forma constante nos últimos anos, com uma tendência de estabilização da mortalidade^(16,17). Apesar de não ser o tipo mais comum de cancro da pele (menos de 5%), é o mais agressivo e mortal^(19,20).

O melanoma cutâneo afeta todas as faixas etárias, constituindo um dos cancros mais comuns nos jovens adultos (20 – 29 anos), afetando também os mais idosos (≥ 80 anos) e de acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) tem um pico de incidência aos 65 anos^(18,21,22). Afeta ambos os géneros, sendo de um modo geral 1,5 vezes mais provável de ocorrer no homem. A incidência difere com a faixa etária, sendo mais frequente em mulheres jovens, enquanto nos homens é mais comum a partir dos 75 anos⁽²²⁾.

A sobrevivência dos doentes com esta patologia, tem tido um impacto positivo pela utilização de soluções terapêuticas novas. No entanto, a sobrevivência é diferente e dependente da tipologia do melanoma, com pior prognóstico para os doentes com melanoma metastizado (com taxas de sobrevivência de 25%), 99% para o melanoma localizado e 65% para o melanoma regional, para um período de 5 anos⁽²³⁾.

3. Pele

A pele para além das suas funções biológicas, tem ainda um papel fundamental na aparência física, estando fortemente associada à perceção da idade e da beleza dos indivíduos⁽²⁵⁾. Por toda a Europa, nos séculos XVIII e XIX, uma pele não-bronzeada, especialmente em mulheres, era considerada atrativa, uma vez que a pele mais bronzeada estava associada a pessoas que realizavam trabalhos menos prestigiados associados a tarefas manuais, expostas ao sol durante maiores períodos de tempo⁽²⁴⁾. Socialmente ter a pele clara era, assim, sinónimo de riqueza, porque simbolizava ter dinheiro suficiente para contratar outras pessoas para fazerem o trabalho manual menos prestigiado. Na corte real francesa do século XVIII e um pouco por toda a Europa era habitual usar pó nos rostos, para ter uma aparência tão branca quanto possível⁽²⁵⁾. Os tempos mudaram e o padrão de trabalho também, passou a ser realizado sobre

outras condições ao abrigo da exposição solar. A pele bronzeada já menos frequente começou a ser vista como um privilégio para os mais abastados podendo dispor de tempo de lazer ao sol (24,25).

Em 1920, Chanel, ao regressar de uma viagem à Riviera Francesa, marcou a tendência da cor de pele bronzeada. A sua cor de pele dourada passou a ser desejada por diversas mulheres francesas, marcando uma nova fase do arquétipo de beleza segundo a cor de pele, sendo sinónimo de dinheiro, glamour e saúde (25).

Biologicamente, a pele é o maior órgão do corpo humano, recobre toda a superfície corporal, representando, em média, cerca de 16% do peso corporal, formando uma fronteira anatómica especializada entre o meio interno e externo. A barreira que cria permite-lhe proteger o corpo das agressões externas e influenciar a regulação corporal, tendo também funções sensoriais, imunológicas e bioquímicas (26).

A pele é constituída por três camadas distintas: a epiderme, derme e a hipoderme. A epiderme é a camada mais superficial, constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado (26) (Figura 1).

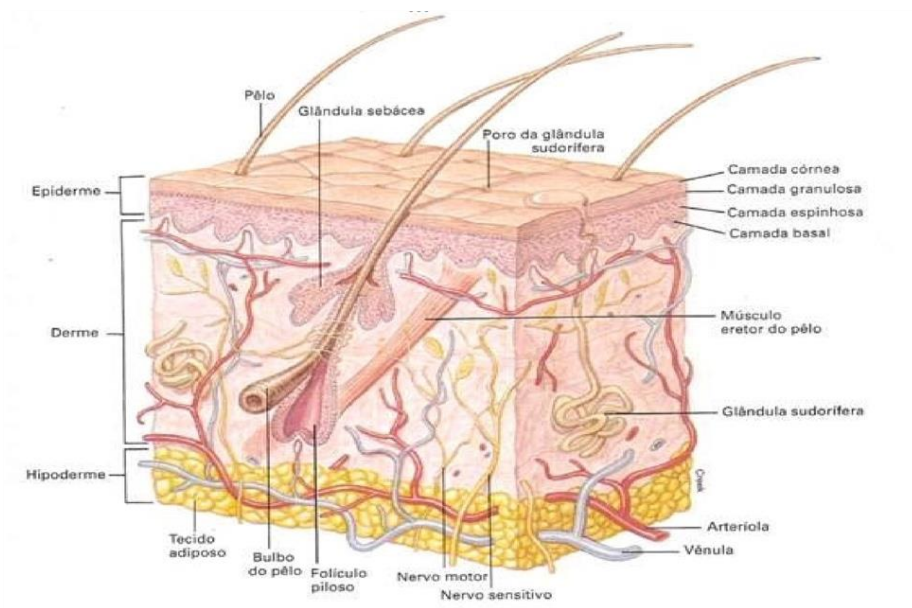


Figura 1 - Estrutura da pele humana (adaptado) (26)

Na epiderme, existem quatro tipos de células: Queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel, sendo as mais abundantes os queratinócitos (Figura 2).

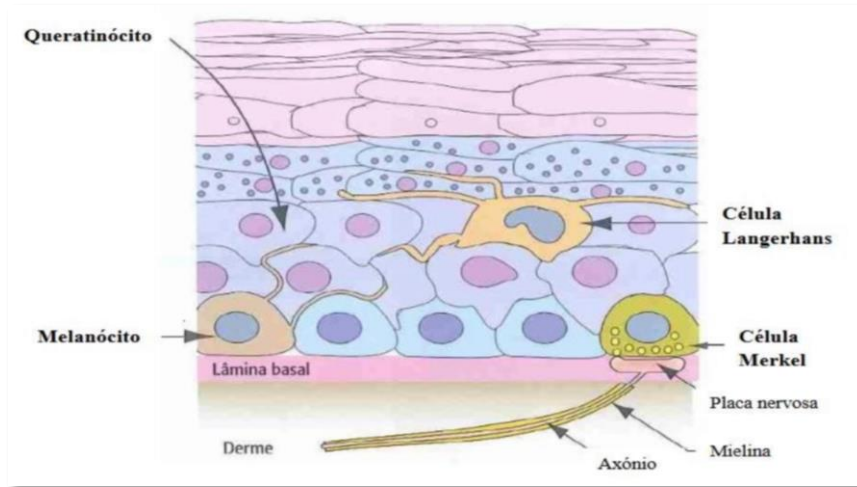


Figura 2 – Principais células presentes na epiderme (adaptado)⁽²⁷⁾

De acordo com o grau de maturação dos queratinócitos, a epiderme pode ser dividida em cinco camadas: camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. A camada basal é a mais profunda, encontrando-se sobre a membrana basal que separa a derme da epiderme. É nesta camada e na parte mais profunda da camada espinhosa, que ocorre a formação dos queratinócitos. Estes continuam a sua maturação ao longo das camadas seguintes. Na camada córnea os queratinócitos já não são mais do que células mortas e sem núcleo, com o citoplasma repleto de queratina⁽²⁶⁾.

Os melanócitos podem encontrar-se na junção da derme com a epiderme ou entre os queratinócitos da camada basal da epiderme. Os melanócitos sintetizam um pigmento castanho escuro, a melanina. A síntese de melanina tem como substrato a tirosina que, por ação da enzima tirosinase dá origem à 3,4 diidroxifenilalanina (DOPA) que, novamente por ação da tirosinase forma a DOPA-quinona. Após várias reações, a DOPA-quinona dá origem à melanina^(26,27). Os grânulos de melanina formados são posteriormente lançados no citoplasma dos queratinócitos, que a armazenam (Figura 3).

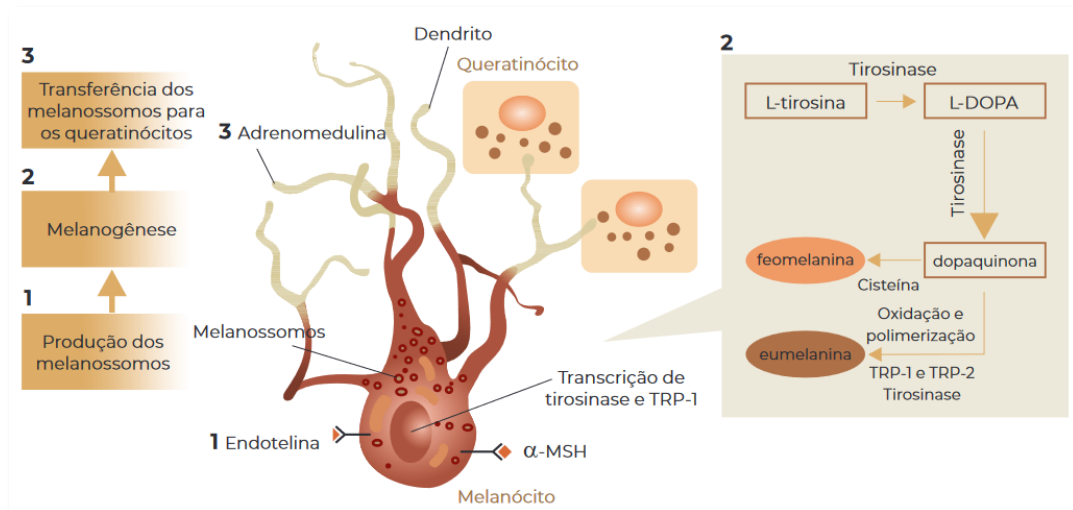


Figura 3 – Melanogênese (adaptado) ⁽²⁶⁾

A melanina é responsável pelo escurecimento da pele por exposição à luz solar. O processo de escurecimento é resultante, inicialmente, do escurecimento da melanina pré-existente (por fotoxidação) e da aceleração da transferência da melanina para os queratinócitos e, numa segunda fase, do aumento da síntese de melanina. Embora esta seja a ação visível da melanina, como resposta à luz solar, a sua principal função é absorver radiação UV e visível ⁽²⁶⁾.

As células de Langerhans encontram-se por toda a epiderme, entre os queratinócitos. Detetam antígenos, que captam e apresentam aos linfócitos T locais, tendo por isso um importante papel nas reações imunológicas cutâneas ^(26,28,30).

As células de Merkel são mecanorreceptores, responsáveis pela sensibilidade táctil. Localizam-se na parte mais profunda da epiderme, encontrando-se apoiadas na membrana basal. Este tipo de células é exclusivo da pele espessa, presente nas superfícies sujeitas a fricção, por manipulação ou locomoção, como é o caso da pele da palma das mãos e da planta dos pés ^(29, 30).

A derme é constituída por duas camadas distintas: a camada papilar e a reticular. A camada papilar é a mais superficial e apresenta uma organização irregular, com saliências, as papilas dérmicas. A principal função das papilas dérmicas é aumentar a superfície de contacto entre a derme e a epiderme, reforçando a sua ligação. Abaixo da camada papilar localiza-se a camada reticular. Ambas as camadas são ricas em fibras elásticas, responsáveis pela elasticidade da pele ^(26,27). Na derme estão presentes várias estruturas derivadas da epiderme, como é o caso dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas e salivares. Internamente à derme encontra-se a hipoderme ou tecido celular subcutâneo que embora já não faça parte da pele, é

fundamental na união da derme aos órgãos adjacentes e é responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas em que se apoia. Outra função da hipoderme é a reserva de energia e proteção contra o frio, como resultado da presença de tecido adiposo ^(26,27).

4. Melanoma

O cancro de pele é classificado em dois grandes grupos: os melanomas e os não-melanomas. Os não-melanomas incluem o carcinoma de células escamosas e o carcinoma basocelular. O melanoma é uma neoplasia maligna originada a partir dos melanócitos da pele ou de uma lesão melanocítica benigna pré-existente ⁽³¹⁾.

Como já referido, o melanoma cutâneo é considerado uma doença multifatorial (suscetibilidade genética e exposição ambiental) ⁽³²⁾. A exposição ambiental aos raios UV (UVA e UVB) pode promover alterações genéticas e na pele, modulando a resposta imune cutânea e aumentando a produção de diversos fatores de crescimento. Os melanomas causados pela exposição aos raios UV têm uma carga elevada de mutações, estando associadas a mutações nos genes *nfl*, *nras*, *braf* ou *kit*, por exemplo. Os melanomas com estas características surgem na cabeça, pescoço e nas superfícies das extremidades distais nos indivíduos com idade superior a 55 anos ^(33,34).

Por outro lado, os melanomas com dano solar crónico (CSD), afetam os indivíduos com menos de 55 anos, estando associados a uma carga mutacional moderada e uma predominância de mutação *braf* (V600E) ⁽³⁵⁾.

O histórico familiar de melanoma tem sido associado a um aumento do risco deste cancro. Entre 5-10% dos casos de melanoma ocorrem em contexto familiar, apresentando genes envolvidos que na sua maioria são o *cdkn2a*, *cdk4* e *mc1r*. Os diferentes polimorfismos do gene *mc1r* definem diversos fenótipos de tons de pele ^(22,36,37).

Cerca de 90% dos melanomas apresentam uma ativação anormal via *mapk*, sendo responsável pela desregulação do ciclo celular e inibição da apoptose. As mutações *braf* são claramente as mutações mais frequentes, sofrendo este gene alterações em cerca de 50% dos melanomas e em 80% - 90% destas mutações está envolvida uma única substituição de valina na posição 600 com ácido glutâmico (V600E) ⁽³⁷⁾.

5. Classificação do melanoma

A classificação inicial do melanoma baseava-se na origem do tumor: nevo existente, lesão melanocítica adquirida ou pele sem manchas. Contudo, na década de 1960, Wallace Clark sugeriu que o melanoma deveria ser classificado com base nas suas características histológicas, descreveu inicialmente três variantes histológicas do melanoma: melanoma extensivo superficial (MES), melanoma lentigo maligno (MLM) e melanoma nodular (MN), as quais ainda são reconhecidas atualmente ⁽³¹⁾.

Atualmente, o melanoma cutâneo pode ser dividido em quatro subtipos principais, que incluem o melanoma de extensão superficial (SSM), nodular (NM), acrolentiginoso (ALM) e lentigo maligno (LMM) ⁽³⁸⁾.

5.1. Melanoma extensivo superficial

Este tipo de melanoma corresponde a cerca de 70% dos casos, sendo o mais comum. A mutação mais comum neste subtipo de melanoma é a mutação BRAF, nomeadamente a mutação do gene *brafV600E* ^(32,38,39). Surge geralmente em homens no tronco e nas mulheres nos membros inferiores e encontra-se associado à exposição intermitente ao sol na pele com ausência de elastose solar marcada. Começa como uma mácula na fase de crescimento radial intraepidérmico do tipo pagetoide, ou seja, com ninhos de células tumorais em vez de células individuais, que evolui para a fase de crescimento vertical com formação de placas elevadas ou nódulos. Habitualmente desenvolvem as características da regra ABCDE, nomeadamente superfície assimétrica, bordos irregulares, cor heterogénea incluindo áreas de regressão pálidas ou rosa e com pápulas ou nódulos ^(33,38,40).

5.2. Melanoma nodular

O melanoma nodular pode ter configuração papular ou nodular, podendo ter pigmento ou não ter distribuição homogénea. Apresenta um crescimento vertical associado a uma maior taxa mitótica e propensão para metastização. Nem sempre desenvolve as características da regra ABCDE, sendo lesões que apresentam crescimento acelerado e de pior prognóstico, genericamente. O seu diagnóstico é realizado num estadio mais avançado e já com uma

espessura significativa (cerca de 3 mm). Este subtipo de melanoma partilha as alterações genéticas de outros tipos de melanomas que tenham uma origem semelhante, nomeadamente os melanomas CSD⁽³²⁾.

5.3. Melanoma acral lentiginoso

É o subtipo menos comum, afetando mais os indivíduos asiáticos ou negros e ocorre na pele glabra, (palmas das mãos, plantas dos pés e nas unhas)^(38,40). Geralmente inicia-se como mácula que cresce radialmente, podendo formar uma placa quando envolve a derme, causando espessamento epidérmico. Costuma desenvolver as características da regra ABCDE. (A sua etiologia não estando relacionada com a exposição à radiação UV (surge em regiões protegidas do sol e não apresenta um nível elevado de mutações de assinatura UV), o que sugere a hipótese de as lesões serem induzidas por trauma^(38,40)).

5.4. Melanoma lentigo maligno

Geralmente este melanoma possui bordas menos definidos do que o anterior, muitas vezes estendendo-se a distâncias não visíveis. Surge especialmente em doentes mais velhos e em áreas do corpo com exposição crónica à radiação solar como a face, cabeça e pescoço, desenvolvendo as características da regra ABCDE. A sua progressão é mais lenta do que o melanoma de extensão superficial SSM, apresentando um bom prognóstico. No entanto, tem potencial para recorrência local^(34,39,42). Tem carga mutacional muito elevada e com assinatura UV predominante^(32,43).

6. Fisiopatologia

O melanoma tem origem nos melanócitos (células derivadas da crista neural), localizados na epiderme, olhos, meninges e superfícies mucosas, e responsáveis pela produção de melanina^(35,36,38,44).

A progressão do melanoma é um processo complexo, que não segue apenas uma via de evolução⁽⁴⁴⁾. Pese embora, cerca de 30 a 50% dos melanomas possam surgir em associação a

um nevo melanocítico precursor, há casos em que não é possível identificar um nevo precursor benigno^(32,39).

6.1. Nevo Melanocítico

O nevo melanocítico corresponde a uma proliferação benigna de melanócitos, com baixa probabilidade de progressão para melanoma e tendência a regredir a partir dos sessenta anos^(44,46). Em termos histológicos, o nevo melanocítico pode ser:

- Juncional, quando os melanócitos se encontram na junção dermoepidérmica;
- Dérmico, quando estão localizados na derme e a pigmentação é menor;
- Composto, quando estão presentes tanto na derme como epiderme^(36, 41, 45).

A maioria dos melanócitos que constituem os nevos encontram-se num estado de senescência^(41,44).

6.2. Nevo Displásico

Os nevos displásicos representam lesões com características histopatológicas intermediárias. A maioria permanece estável ou tende a regredir com o tempo. Este tipo de lesões apresentam um maior espectro de mutações e carga mutacional do que as lesões benignas e menor do que as malignas^(32,38).

6.3. Melanoma *in situ*

Na fase de crescimento radial a lesão expande ao longo de raios de um círculo imperfeito até formar uma mancha ou placa pigmentada na pele. Esta fase tem um bom prognóstico, com baixa probabilidade de metastização^(32,38). Pode ser associada ao melanoma *in situ* em que ocorre uma proliferação de melanócitos com núcleo grande, de acordo com um padrão irregular apenas na epiderme^(41,44).

São lesões que podem persistir durante anos antes de progredirem para melanoma invasivo o que sugere que são requeridas mutações adicionais, bem como a capacidade de escapar à vigilância imunitária⁽⁴⁴⁾.

6.4. Melanoma Invasivo

Na fase de crescimento vertical no melanoma invasivo, a direção de crescimento inclui o eixo vertical podendo infiltrar e proliferar no tecido mesenquimal subjacente (a derme) ou elevar à epiderme ^(34,39,45). Estas lesões têm potencial de metastização que aumenta quando estão presentes outros fatores de mau prognóstico como aumento da espessura, ulceração, taxa mitótica, resposta dos linfócitos infiltrantes no tumor (TIL) baixa ou ausente, invasão linfovascular e microssatélites ^(32,34). A maioria surge a partir do melanoma *in situ* e apresentam características diferentes consoante o tipo de melanoma ⁽³⁴⁾.

6.5. Melanoma Metastático

O melanoma metastático corresponde à fase final de progressão tumoral, em que as células tumorais se disseminam e invadem outros tecidos para além do tumor primário ⁽⁴⁴⁾. As metástases podem ser, locoregionais, classificadas como satélites ou em trânsito, regionais quando incluem metástases nos nódulos linfáticos e distantes quando envolvem zonas viscerais como pulmões ou cérebro ^(34,44,46).

É o estadio com maior índice de proliferação e o responsável pela letalidade do melanoma na maioria dos casos ^(34,47). Pode apresentar mutações diversas com assinatura UV predominante, e embora tenham menor heterogeneidade genética, é possível identificar subclones dos tumores metastáticos cujas mutações podem contribuir para a resistência a terapias dirigidas ^(34,44).

7. Fatores de Risco para o Melanoma Cutâneo

Os fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma incluem fatores ambientais, como a exposição à radiação solar UV, número e tipo de nevos melanocíticos, predisposição fenotípica, história pessoal (cancro, comorbilidades, infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), imunossupressão, transplante, e xeroderma pigmentosum), suscetibilidade genética e história familiar ^(22,36,37)

A radiação solar a que os seres vivos estão expostos é composta maioritariamente pela radiação UV do tipo A (UVA), encontrando-se no comprimento de onda entre os 320nm e os 400nm e corresponde a cerca de 90 a 95% e pela radiação UV do tipo B (UVB), localizada entre

os 280nm e os 320nm, que corresponde à restante percentagem (5 a 10%). A radiação ultravioleta do tipo C (UVC), localiza-se entre os 200nm e os 280nm e é absorvida pela camada de ozono, apesar de ser altamente bioativa, os seres vivos não estão expostos a esta radiação (48).

A exposição à radiação UV constitui, desta forma, o principal fator de risco, tendo sido classificada como carcinogénica para os humanos pela *International Association for Research on Cancer* (IARC) (43) (Figura 4).

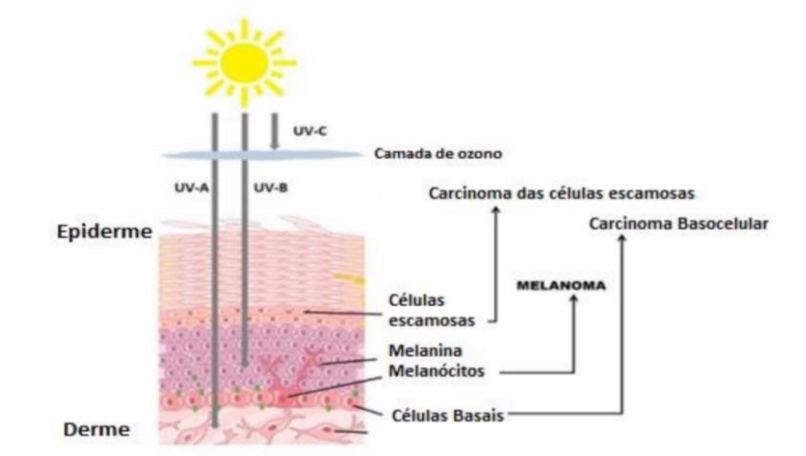


Figura 4 – Exposição à radiação UV e o desenvolvimento de neoplasias da pele (adaptado) (49)

A exposição intermitente ao sol, que inclui as queimaduras solares, apresenta uma associação causal com o aumento de risco de melanoma, enquanto uma exposição crónica ou ocupacional apresenta uma associação mais fraca, ou nula, possivelmente devido à promoção do espessamento epitelial e ao efeito bronzeador da pele (43,49,50) (Figura 5).

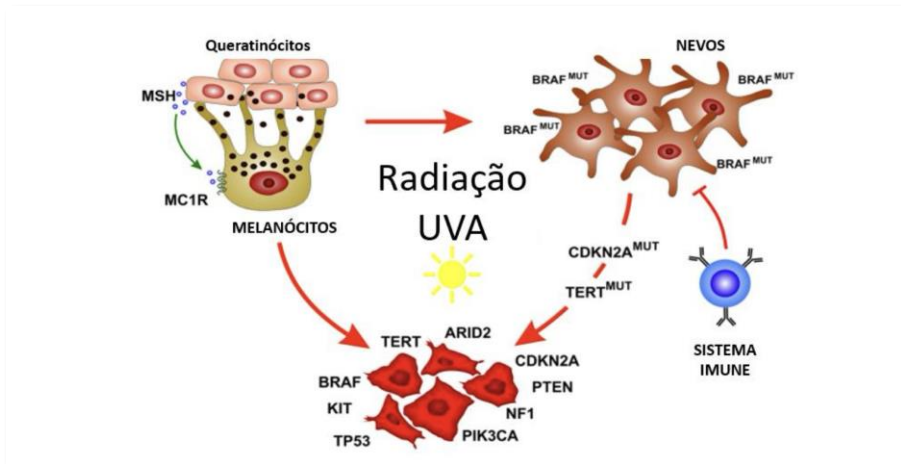


Figura 5 - Transformação maligna do melanócito (adaptado) ⁽³⁷⁾

Adicionalmente, a exposição à radiação UV por fontes artificiais, em particular a utilização de solários, tem uma associação causal positiva para o risco de desenvolvimento de melanoma, sendo o risco maior quanto mais precoce a idade de início de utilização e quanto maior o número de sessões ^(22,36,43)

Os nevos melanocíticos são proliferações benignas de melanócitos, sendo o seu número e tipo fatores de risco relevantes. Um aumento do número está associado a um risco cerca de sete vezes maior em indivíduos com mais de 100 nevos normais comparativamente com os que têm menos ⁽⁴²⁾. Nevos com diâmetro superior a 2,0 mm também estão relacionados com aumento do risco. Outro fator de risco é a presença de nevos displásicos, que têm tamanho superior a 5 mm e que apresentam pelo menos duas das seguintes características: variação na pigmentação, assimetria, contornos irregulares ou mal definidos ^(43,44).

Outros fatores de risco relevante para o desenvolvimento de melanoma são as características fenotípicas e genotípicas cutâneas. Assim e em relação às características fenotípicas como o cabelo ruivo ou loiro, olhos azuis ou verdes, pele clara, bem como a reação da pele ao sol com tendência a desenvolver sardas, sofrer queimaduras solares e/ou incapacidade de bronzear (fototipo tipo I, segundo a classificação de Fitzpatrick) estão associadas a maior risco de desenvolver a doença ^(43,46,48) (Figura 6).

Fototipo Fitzpatrick	Fenótipo	Melanina Epidérmica	Resposta cutânea à radiação	DEM*	Risco de cancro
I	A pele não exposta é branca e brilhante Olhos azuis/verdes Frequentemente com sardas Norte da Europa/Britânico	+ / -	Queima sempre Descama Nunca bronzeia	15-30	++++
II	A pele não exposta é branca Olhos azuis, cor de avelã ou castanhos Cabelo ruivo, loiro ou castanho Europeu ou Escandinavo	+	Queima facilmente Descama Bronzeia minimamente	25-40	+++ /++++
III	A pele não exposta é clara Olhos escuros Cabelo escuro Europa central ou sul	++	Queima moderadamente Capacidade média de bronzeamento	30-50	+++
IV	A pele não exposta é castanha clara Olhos escuros Cabelo escuro Mediterrâneo, Asiático ou Latino	+++	Queima pouco Bronzeia facilmente	40-60	++
V	A pele não exposta é castanha Olhos escuros Cabelo escuro Índio oriental, Americano nativo, latino ou Africano	++++	Raramente queima Bronzeia facilmente e substancialmente	60-90	+
IV	A pele não exposta é escura Olhos escuros Cabelo escuro Ascendência americana ou Aborígene	+++++	Quase nunca queima Bronzeia facilmente e de forma intensa	90-150	+/-

* (mJ/cm²)
 – menor quantidade de melanina / menor risco de cancro; +++++ maior quantidade de melanina / maior risco de cancro

Figura 6 – Características fenotípicas, cor de pele e cabelo e cor de olhos e classificações segundo Fitzpatrick (adaptado) ⁽²⁶⁾

A conjugação da quantidade e tipo de melanina existente individualmente irá condicionar o aspeto e, também, a sensibilidade às radiações UV. Assim a eumelanina é o pigmento preto/castanho da melanina enquanto a feomelanina é o pigmento ruivo/loiro e a responsável pela produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) aquando da exposição à radiação UV ⁽⁴⁴⁾.

Existem vários genes e suas mutações associados ao melanoma cutâneo, relativamente a características genotípicas, o gene *cdkn2* foi o primeiro a ser identificado, codificando duas proteínas envolvidas no controlo do ciclo celular, supressão tumoral e senescência dos melanócitos. ^(23,50,44). Foram ainda identificados novos *loci* de suscetibilidade ao melanoma de baixo risco, em genes associados à pigmentação e em genes que não atuam pelas vias de pigmentação. Se um indivíduo for portador de múltiplas variantes, o risco de melanoma aumenta significativamente ^(35,51).

8. Diagnóstico

O Diagnóstico do melanoma envolve a aplicação de diversas técnicas com o objetivo identificar antecipadamente lesões suspeitas e confirmar a presença da neoplasia cutânea⁽⁵¹⁾. Entre as principais técnicas utilizadas, destaca-se a dermatoscopia⁽⁵²⁾, uma ferramenta não invasiva que permite uma avaliação ampliada da morfologia das lesões pigmentadas.

A biópsia cutânea é outra técnica fundamental no diagnóstico do melanoma, permitindo a obtenção de amostras de tecido para análise histopatológica⁽⁵¹⁾.

Deve ser realizado a caracterização molecular, o teste da mutação do gene *braf*, nos doentes em estadio III ou IV, sendo ainda recomendado para doentes no estadio IIC de alto risco⁽⁵¹⁾. A avaliação do perfil da expressão genética pode ajudar a identificar alterações genéticas que auxiliem a decisão terapêutica^(40,50,53).

Além disso, a técnica de mapeamento corporal total, que envolve o registo fotográfico de todas as lesões cutâneas do doente, tem-se destacado como uma abordagem complementar no diagnóstico do melanoma, permitindo o acompanhamento longitudinal de lesões suspeitas⁽⁵³⁾.

A tomografia por emissão de positrões (PET-CT) é uma ferramenta de imagem utilizada para avaliar a extensão do melanoma e identificar possíveis metástases. Esta técnica é particularmente útil em doentes com melanoma avançado, auxiliando na definição do estadiamento e orientando a estratégia terapêutica⁽⁵³⁾.

Novos métodos não invasivos têm vindo a ser desenvolvidos para a deteção do melanoma, que ainda não fazem parte da prática clínica incluem: microscopia confocal de refletância, tomografia de coerência ótica, análise com inteligência artificial, imagiologia do corpo tridimensional, entre outros.^(52,53)

Em casos de melanomas metastáticos, a biópsia de linfonodo sentinela é uma técnica aplicada para determinar a presença de células tumorais nos linfonodos regionais, influenciando diretamente o prognóstico e o planeamento terapêutico⁽⁵¹⁾.

Essas técnicas integradas fornecem abordagens complementares para o diagnóstico do melanoma, permitindo uma análise abrangente das características clínicas, histopatológicas e de imagem das lesões cutâneas, contribuindo para uma identificação precoce e uma melhor definição do tratamento a instituir⁽⁵¹⁾.

9. Estadiamento

Atualmente, o estadiamento do melanoma é amplamente utilizado para avaliação prognóstica e para definição de conduta, é baseado na oitava edição do sistema de estadiamento do melanoma segundo a AJCC que segue a classificação baseada no tumor (T), nódulos linfáticos (N) e metástases (M), é utilizada como referência para harmonização da classificação do estadiamento do melanoma ^(51,55). O doente é classificado no estadiamento clínico patológico (TNM), que de forma mais detalhada concilia a avaliação clínica e histopatológica, obtida com biópsia de lesão e de linfonodos ⁽⁵⁶⁾ (Anexo I).

A progressão do tumor na pele e tecidos adjacentes definirá qual o tratamento clínico ^(51,55,57) a instituir e o prognóstico dos doentes com melanoma cutâneo. O estadiamento é realizado segundo aspetos clínicos e patológicos, para determinação do estadio da doença ^(51,55).

O estadiamento clínico inclui o estadiamento microscópico do tumor primário (espessura de Breslow) ^(53,54) e a avaliação clínica, por imagem e por biópsia (se indicada), para a deteção de metástases. A partir do estadiamento clínico, é possível determinar a gravidade da doença (estadio) e definir a melhor abordagem para o tratamento do melanoma cutâneo ^(51,53,54,55).

De uma forma genérica a classificação do estadiamento do melanoma é a seguinte ⁽⁵⁸⁾:

- **Estadio 0:** As células do melanoma encontram-se apenas na epiderme não se verificando invasão dos tecidos mais internos.
- **Estadio I:** Melanoma de espessura fina.
 - Não tem mais de 1 milímetro de espessura, a epiderme pode apresentar ulceração.
 - O tumor pode ter entre 1 e 2 milímetros de espessura, sem ulceração.
 - As células de melanoma não se disseminaram para os gânglios linfáticos vizinhos.
- **Estadio II:** O tumor tem, pelo menos, 1 milímetro de espessura.
 - O tumor tem entre 1 e 2 milímetros de espessura, com ulceração.
 - A espessura do tumor é superior a 2 milímetros, pode haver ulceração.
 - As células de melanoma não se disseminaram para os gânglios linfáticos vizinhos.
- **Estadio III:** As células propagaram-se para os tecidos adjacentes.

- As células de melanoma disseminaram-se para um ou mais gânglios linfáticos circundantes, ou
- As células de melanoma disseminaram-se para tecidos adjacentes ao tumor original, mas não para os gânglios linfáticos.
- **Estadio IV:** As células metastizaram para outros órgãos, para os gânglios linfáticos ou para zonas da pele longe do tumor original.
- **Recidiva:** O tumor progrediu ou recidivou após o tratamento.
- **T.** Indica o tamanho do tumor primário e até onde se disseminou.
- **N.** Define se existe disseminação da doença para os linfonodos regionais próximos.
- **M.** Indica se existe presença de metástase disseminadas.
- **Espessura do tumor.** A espessura do melanoma é a chamada medida de Breslow.
- **Ulceração.** Melanomas ulcerados indicam um pior prognóstico.

Os diferentes estadios estão associados a um prognóstico diferente. Assim, a sobrevivência específica aos 10 anos é de: 75 – 95% no melanoma primário sem evidência de metástases (90% dos casos diagnosticados); 69 – 75% no caso de ocorrência de micrometástases; 30 – 50% se estiverem presentes metástases locoregionais; e 40 – 60% no caso de metástases clinicamente detetáveis nos nódulos linfáticos. Doentes com melanoma metastático são os que têm pior prognóstico, com um tempo de sobrevivência médio de 6 a 9 meses para a doença não tratada ⁽⁴⁰⁾.

O estadiamento do melanoma tem por base o exame físico de todo o corpo de modo a avaliar as lesões pigmentadas suspeitas, presença de metástases satélite e em trânsito, os nódulos linfáticos e metástases sistêmicas ^(40,51). Para doentes no estadio clínico IB ou superior, pode ser realizada ultrassonografia dos nódulos linfáticos locoregionais e eventualmente biópsar o gânglio sentinela (SLNB) ^(40,51,52).

10. Tratamento

No contexto do presente trabalho foram consideradas como orientações terapêuticas de referência ^(31,44) para o tratamento do melanoma cutâneo as elaboradas pela Sociedade Europeia

de Oncologia Médica (ESMO) e pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), cujas principais recomendações de acordo com o estadió da doença^(47,51).

Atualmente assistimos a notáveis avanços promissores no tratamento do melanoma, o tratamento pode envolver diferentes tipos terapêuticos, tendo como objetivo controlar a progressão da doença e registadas assinaláveis melhoria na qualidade de vida dos doentes e sobrevida, em especial nos doentes com estadios avançados de doença. As inovações terapêuticas direcionadas a genes e pontos de controle imunológico melhoraram, significativamente, o prognóstico dos doentes⁽⁵⁹⁾.

A descoberta da mutação do gene *braf* em 2002, que está presente em mais de 50% dos melanomas cutâneos, abriu uma nova era para a compreensão dos eventos oncogénicos da melanogénese fornecendo a base molecular para o desenvolvimento de terapia-alvo. Há cerca de dez anos, vemurafenib e dabrafenib (medicamentos inibidores seletivos da quinase oncogénica serina-treonina BRAF), foram aprovados pelo FDA para o tratamento de melanoma avançado. Como resultado, os dois agentes direcionados ao *braf* alcançam uma taxa de resposta considerável e alguns doentes podem até ter regressão completa do tumor. O vemurafenib foi o primeiro agente da classe que proporcionou uma melhora dramática no resultado do tratamento. Comparado à quimioterapia com dacarbazina, o tratamento com vemurafenib como agente único aumentou, significativamente, a taxa de resposta objetiva de 5% para 48%, aumentando a sobrevida dos doentes⁽⁵⁹⁾.

A ocorrência de resistência à terapia-alvo com agente único tem motivado o desenvolvimento de regimes combinados. Em comparação com a terapia única, a inibição combinada de BRAF e MEK levou à melhoria da taxa de resposta clínica de 50% para 60–70%, alterando (no sentido positivo), o perfil de efeitos adversos. Com base no melhor resultado do tratamento e efeitos adversos minimizados, a terapia combinatória dabrafenib e trametinib (inibidor de *mek*) foi aprovada pelo FDA para o tratamento de doentes com melanoma irressecável ou metastático com mutações específicas. Mais tarde, as combinações vemurafenib e cobimetinib, além de encorafenib e binimetinib, também foram aprovadas pelo FDA⁽⁵⁹⁾.

A cirurgia é habitualmente a mais frequente no tratamento primário para o melanoma localizado. Implica a remoção do tumor juntamente com uma margem de tecido saudável ao seu redor. Nas situações de melanoma avançado a remoção de linfonodos regionais poderá ser necessário. A imunoterapia tem-se destacado na abordagem terapêutica do melanoma, em particular o ipilimumab e o pembrolisumab enquanto inibidores de checkpoint imunológicos nos

melanomas avançados. A terapia alvo tem sido a abordagem terapêutica consensual para as mutações específicas dos genes *brafe mek* como o vemurafenib e a trametinib. A quimioterapia, embora menos comum, pode ser considerada na abordagem terapêutica em alguns casos de melanoma avançado, com a utilização da dacarbazina, pese embora a sua eficácia limitada. A radioterapia é utilizada em situações clínicas específicas, em particular nos casos de metastização em órgãos distantes, podendo ser uma opção adjuvante pós cirurgia, reduzindo o risco de recorrência ^(47,51).

É fundamental assinalar que a abordagem terapêutica é personalizada para cada doente, tendo em conta o estadio da doença, as características genéticas e o estado de saúde geral do doente, também por isto deverá ser uma abordagem multidisciplinar para obtenção de melhores resultados em saúde ^(60,61).

11. Prevenção

Parte do sucesso na luta contra o cancro de pele passa pela prevenção, especialmente quando se sabe que a exposição ao sol é o principal fator de risco. A prevenção inclui a primária, através de campanhas de saúde pública, promovendo a literacia em saúde e o estímulo às mudanças de comportamento, bem como a prevenção secundária, que tem em vista a deteção precoce desta doença através da implementação de programas de rastreio para doentes de alto risco de melanoma ^(59,62).

Em Portugal, desde 2000 que a Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo (APCC) em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV) organiza o “Dia do Euromelanoma” no mês de maio, em linha com a iniciativa europeia de divulgação de cartazes e folhetos, com o objetivo de sensibilização para os cuidados a ter, fatores de risco e importância do autoexame. Esta iniciativa inclui ainda um rastreio gratuito de cancro da pele realizado por dermatologistas ⁽⁶²⁾.

As campanhas de sensibilização junto da população são um expediente de baixo custo quando comparados com os custos associados para o tratamento do cancro de pele, e estrategicamente se bem delineados podem ter um grau de sucesso a médio e longo prazo assinalável ^(62,63,64). Torna-se imprescindível a divulgação de medidas preventivas como a correta utilização de protetor solar de amplo espectro resistente à água, com fator de proteção solar (SPF) de 30 ou superior em toda a pele exposta aos raios UV, acompanhado com roupa

protetora especialmente nos períodos de maior exposição aos raios UV, entre as 10 e as 16 horas (62).

Sabe-se que a exposição à luz UV artificial (solários) deverá ser evitada, sendo que, desde 2005, que a OMS alerta para a necessidade de os países interditem a utilização dos solários a menores de 18 anos, bem como na necessidade de regulamentação desta atividade (63). Em Portugal só em 2015 é que se regulamentou esta atividade, impondo algumas regras no seu funcionamento, impedindo, por exemplo, a utilização a menores de 18 anos, grávidas entre outros (65).

O autoexame cutâneo é uma prática importante para a deteção precoce do melanoma. No entanto, é realizada apenas por uma minoria da população (64,66). Este exame tem como objetivo examinar a própria pele. Uma lesão primária é visível na superfície da pele e, por isso, temos a capacidade de a detetar e observar numa fase inicial da sua evolução (62,64,66). Uma forma fácil de avaliar estes sinais é a regra ABCDE (10). Deste modo na análise de cada sinal é necessário verificar se a lesão: é **A**ssimétrica, tem **B**ordos irregulares ou indistinguíveis, mudou de **C**or, tem um **D**ímetro superior a 6mm e se ao longo do tempo o seu tamanho/ forma **E**voluiu (10) (Figura 7).



Figura 7 – Regra ABCDE (adaptado) (10)

Todos os sinais devem ter um aspeto razoavelmente semelhante, a mesma forma e a mesma cor. Se aparecer uma nova lesão com um aspeto diferente “sinal do patinho feio” que se destaca pela diferença, esta pode ser suspeita (10).

Com a massificação da tecnologia digital, algumas soluções informáticas com recurso a Inteligência artificial (AI), poderão ser um excelente instrumento para a deteção precoce do cancro de pele em particular o melanoma (67).

A aposta numa prevenção secundária direcionada aos profissionais de saúde promovendo uma sensibilização acrescida e um melhor conhecimento técnico científico na abordagem do cancro de pele, bem como na implementação de campanhas nacionais de rastreio junto dos grupos de maior risco. Estas atividades vão acontecendo de forma esporádica e com baixa expressão e não de forma articulada com os decisores políticos ⁽²³⁾.

Sendo certo que o Plano Nacional de Saúde 2021-2030, não contempla, deste modo o cancro de pele como uma neoplasia prioritária, apesar de ser a neoplasia diagnosticada com maior incidência, mas com baixa expressão na taxa de mortalidade, o que até se poderá entender dadas as prioridades em saúde ⁽⁶⁸⁾.

A fotoproteção oral apresenta uma nova abordagem complementar a proteção da pele contra os efeitos nocivos da radiação UV. Neste contexto, destacam-se as vitaminas E e C, os carotenóides e os polifenóis. Em pequenas concentrações, conseguem retardar ou prevenir significativamente a oxidação de substratos, neste caso dos danos oxidativos da radiação solar nas células. Destacam-se os agentes que apresentam estudos definidos e comprovados da sua eficácia na proteção contra a radiação UV, como, por exemplo o selénio, chocolate e a cafeína ⁽⁶⁹⁾.

12. Objetivos

O estudo realizado tem como objetivo:

- Descrever epidemiologicamente, (incidência, sobrevida, mortalidade, histologia, topografia) com base em dados reais, a amostra de doentes com melanoma cutâneo, tratados no Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil (IPO Porto) entre 2012 e 2020.
- Correlacionar os resultados obtidos, com as tendências epidemiológicas atuais.

13. Metodologia

Trata-se de estudo unicêntrico observacional, de coorte retrospectivo, em doentes diagnosticados com melanoma cutâneo. O estudo desenrolou-se no IPO Porto, com uma amostra constituída por 2211 doentes diagnosticados com melanoma cutâneo no período de 2012 a 2020. Os casos foram classificados segundo os códigos C44.0 e C44.9 e o tipo histológico segundo os códigos 8720 a 8790 (Anexo I).

Neste sentido o estudo, enquadra-se na definição de “*estudo clínico sem intervenção*” de acordo com o art. 2º alínea p) da Lei 21/2014, de 16 de abril. Foi realizado segundo a Declaração de Helsinquia, ICH-GCP (*Good Clinical Practice*) e toda a legislação conexa sobre investigação. Só foram objeto de tratamento, dados absolutamente anonimizados insuscetíveis de reversão na identificação do seu titular. O estudo foi sujeito ao escrutínio e apreciação quanto à sua admissibilidade à Comissão de Ética do IPO Porto (Anexo II).

Recolheram-se as seguintes variáveis: data de diagnóstico, data da primeira consulta no IPO Porto, data de óbito, estado civil, escolaridade, local de residência, profissão, estadiamento ao diagnóstico, e idade. Segundo a idade, os casos foram divididos em 15 grupos etários

Os dados tiveram origem no Registo Integrado do Conhecimento (RIC), sistema informático implementado no IPO Porto.

Foram criados ficheiros de dados em Microsoft Excel® versão 16.89 sendo o seu tratamento estatístico realizado por via do Statistical Package for Social Science® (SPSS) versão 28. Os dados obtidos foram analisados recorrendo à estatística descritiva e à inferência estatística⁽⁷⁰⁾. As variáveis categóricas foram caracterizadas através de frequências absolutas e relativas, as proporções foram caracterizadas para o número de doentes sobre os quais existe informação disponível. As variáveis numéricas foram caracterizadas através de medidas de tendência central e de dispersão tais como: média, desvio padrão ou intervalos de confiança, mediana e amplitude interquartil.

A sobrevivência global foi calculada e apresentada graficamente através das curvas de Kaplan-Meier. O tempo mediano de sobrevivência global foram tratados para intervalos de confiança (ICs) a 95%, e a comparação das sobrevivências entre grupos de interesse foi realizada por aplicação de teste de log-rank⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

14. Resultados

No período de 2012 a 2020 foram registados no IPO Porto, 2211 novos casos de melanoma cutâneo. Em média foram registados 245,6 novos casos/ ano, sendo que 2012 foi o ano com menos casos (217) e 2019 com mais casos (261) (Figura 8).

Todos os casos tiveram como origem de residência 18 distritos do território nacional (continente e ilhas), sendo que a maioria dos doentes tinham como residência a zona norte de Portugal (Porto Aveiro, Braga e Viana do Castelo), representando 90,41% dos casos.

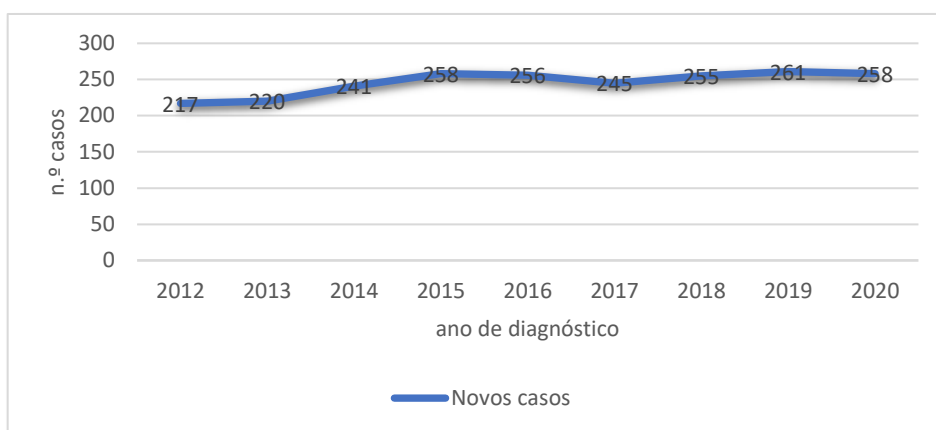


Figura 8 - Distribuição dos 2211 de melanoma cutâneo segundo ano de diagnóstico, IPO Porto, de 2012 a 2020

No mesmo período, e comparativamente com o total de novos casos de cancro (77.490) registados no IPO Porto, o melanoma cutâneo corresponde a 2,85%. (Figura 9)

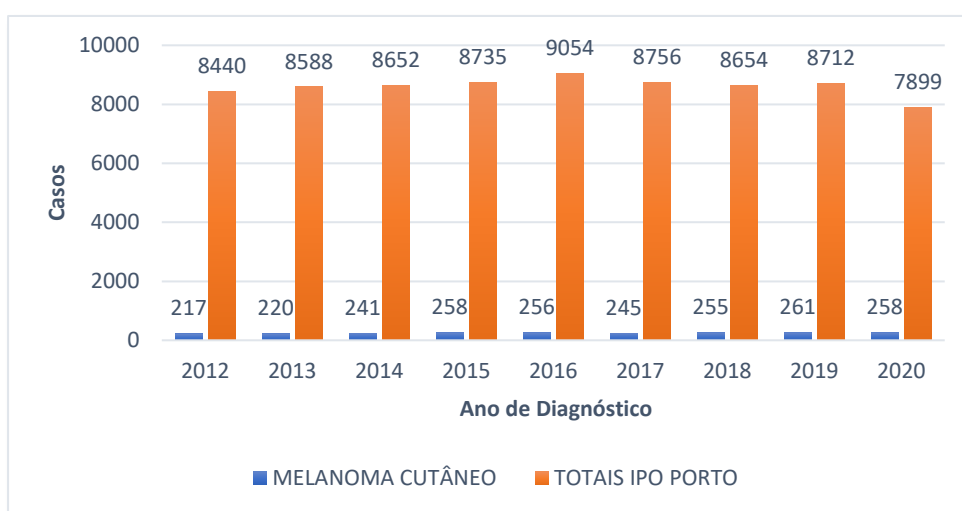


Figura 9 - Distribuição dos 2211 de melanoma cutâneo segundo ano de diagnóstico e a totalidade de casos, IPO Porto, de 2012 a 2020

No período em análise foram registados 951 casos masculinos (43,01%) e 1260 casos femininos (56,99%). Verifica-se ao longo do período em análise um maior número de casos em mulheres do que em relação aos homens, com exceção do ano de 2013 em se verificou o mesmo número de casos. As taxas médias de crescimento anual foram de 2,51% para homens e 3,53% para mulheres. No entanto verificaram-se taxas de crescimento bem acima das médias, de 40,00% para os homens no ano de 2018, e 32,73% para as mulheres no ano 2014 (Figura 10).

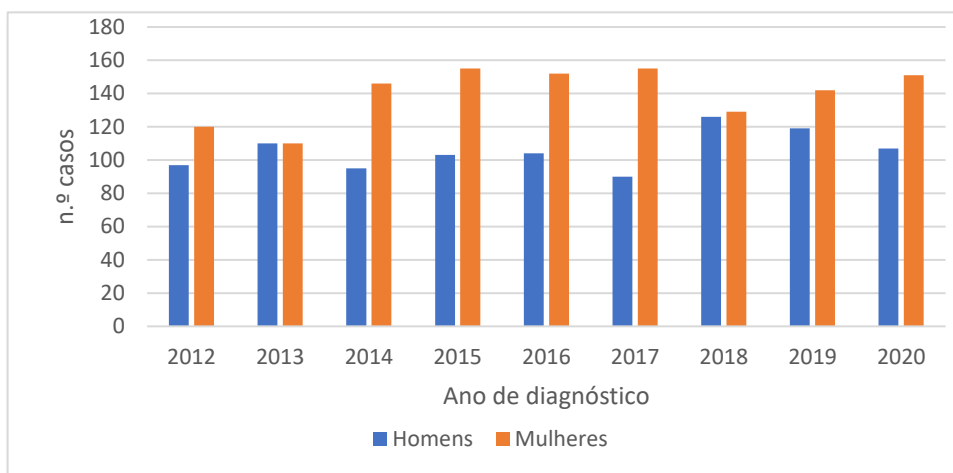


Figura 10 – Distribuição dos 2211 de melanoma cutâneo segundo ano de diagnóstico e sexo, IPO Porto, de 2012 a 2020.

A idade ao diagnóstico variou entre os 10 e os 100 anos, com média de 61,81 anos, com desvio padrão de 16,78 e mediana de 63,40. Para os homens a média e mediana foram 62,78, 65 anos respetivamente, com um desvio padrão de 16,11. Já nas mulheres a média foi de 61,22 anos e mediana de 62 anos, com um desvio padrão de 17,34.

Quanto à sua distribuição por quartis, nos homens, no percentil 25, 50 e 75 é temos 53, 65 e 74 anos respetivamente; as mulheres registaram, nos mesmos percentis, 47, 62, e 76 anos. Os valores apresentados indiciam uma idade mais baixa das mulheres ao diagnóstico em relação aos homens.

Nas mulheres verifica-se um crescimento gradual a partir da faixa etária dos 35 a 39 anos até à faixa etária dos 50 a 54 anos, estabilizando o crescimento na faixa etária dos 75 aos 79 anos. A faixa etária dos 80 aos 84 anos, registou o valor mais alto. Nos homens o crescimento é gradual da faixa etária dos 35 aos 39 anos até à faixa etária dos 65 aos 69 anos, onde regista o valor mais alto, verificando-se nas restantes faixas etárias uma tendência de descida. Os valores mais altos de novos casos nas mulheres estão compreendidos entre os 35 e os 54 anos, nos homens verificam-se entre os 55 e os 79 anos (Figura 11).

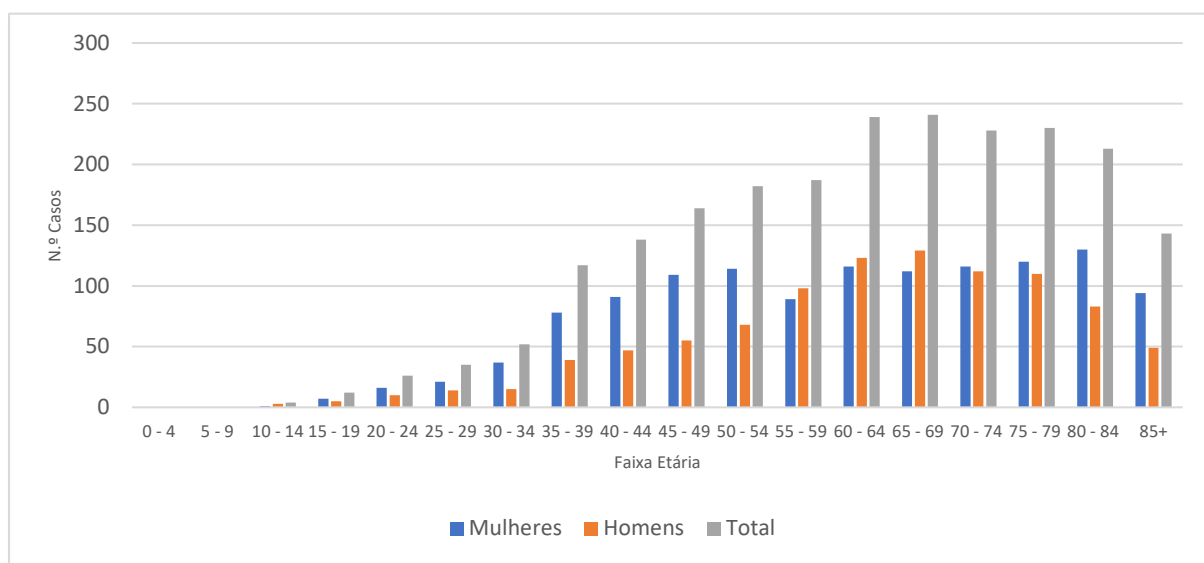


Figura 11 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo faixa etária e sexo, IPO Porto, de 2012 a 2020

Em relação à distribuição dos casos segundo a localização anatómica do melanoma cutâneo, 764 casos (34,55%) estavam localizados na região do membro inferior e coxa. A região do tronco foi a segunda localização mais frequente com 716 casos (39,80%), a terceira localização mais frequente foi o membro superior e ombro com 365 casos (16,51%), sendo seguidas da face com 213 casos (9,63%) o crânio e pescoço com 68 casos (3,08%) e o ouvido externo com 59 casos (2,67%). Estas manifestações da doença por localização anatómica representam na sua totalidade 98,82% da amostra. Obteve-se um *qui-quadrado* de 187,890 sugerindo uma relação entre a localização anatómica e o sexo dos indivíduos ($p < 0,001$).

Verificou-se uma variação entre as localizações anatómicas do melanoma cutâneo e o sexo dos doentes. Nos homens a região do tronco e membro inferior foram os mais frequentes 19,49% e 9,72 % dos casos respetivamente. Nas mulheres a região dos membros inferiores e coxa representaram 24,83% e 12,89% localizados na região do tronco (Figura 12 e 13).

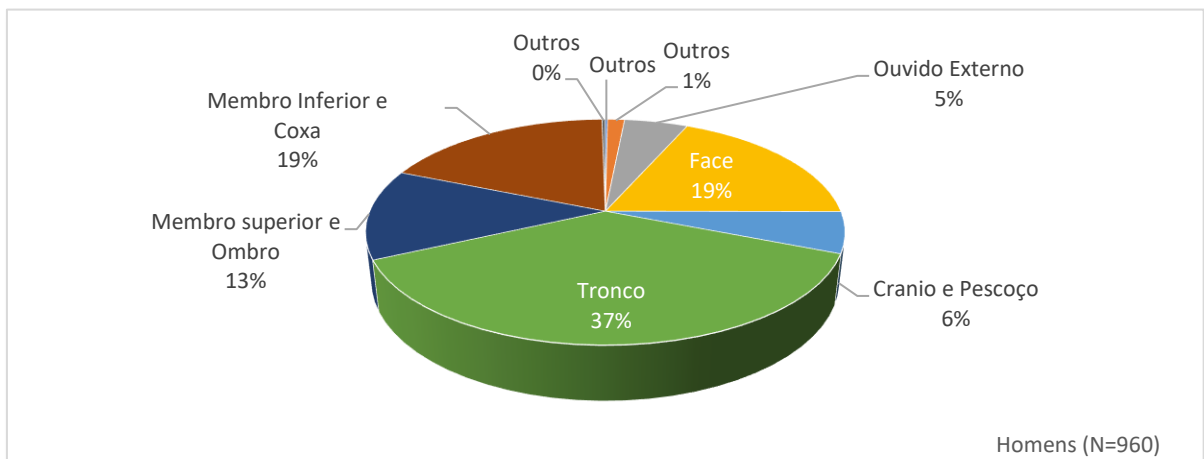


Figura 12 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo localizações anatómicas nos homens, IPO Porto, de 2012 a 2020

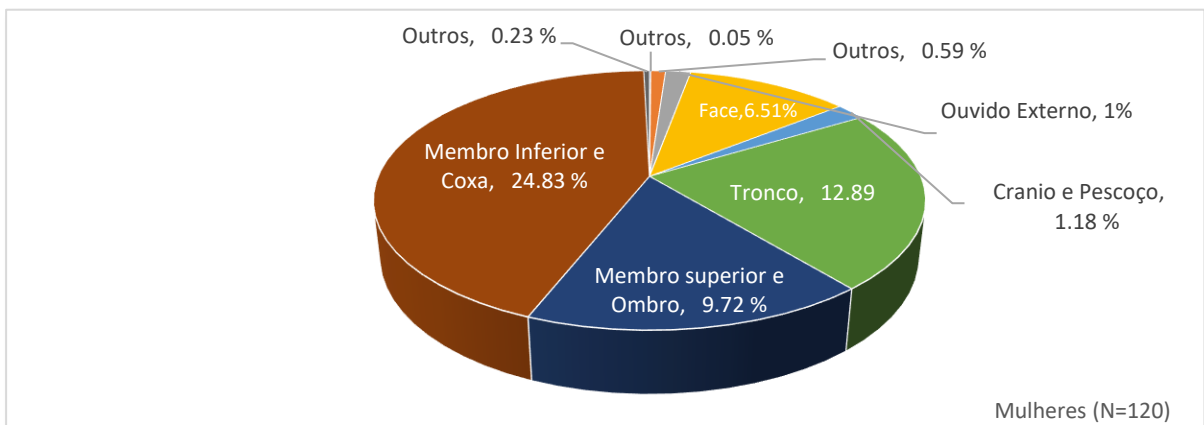


Figura 13 – Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo localizações anatómicas nas mulheres, IPO Porto, de 2012 a 2020

Quanto à histologia dos casos, o diagnóstico permitiu identificar o melanoma sem outra especificação (SOE) em 37,58% (831 casos), seguido do melanoma de extensão superficial, com 42,33% (936 casos) de referir que o melanoma acral lentiginoso maligno e o melanoma nodular verificaram-se em 8,86% (196 casos) e 7,10% (157 casos) respetivamente (Figura 14).

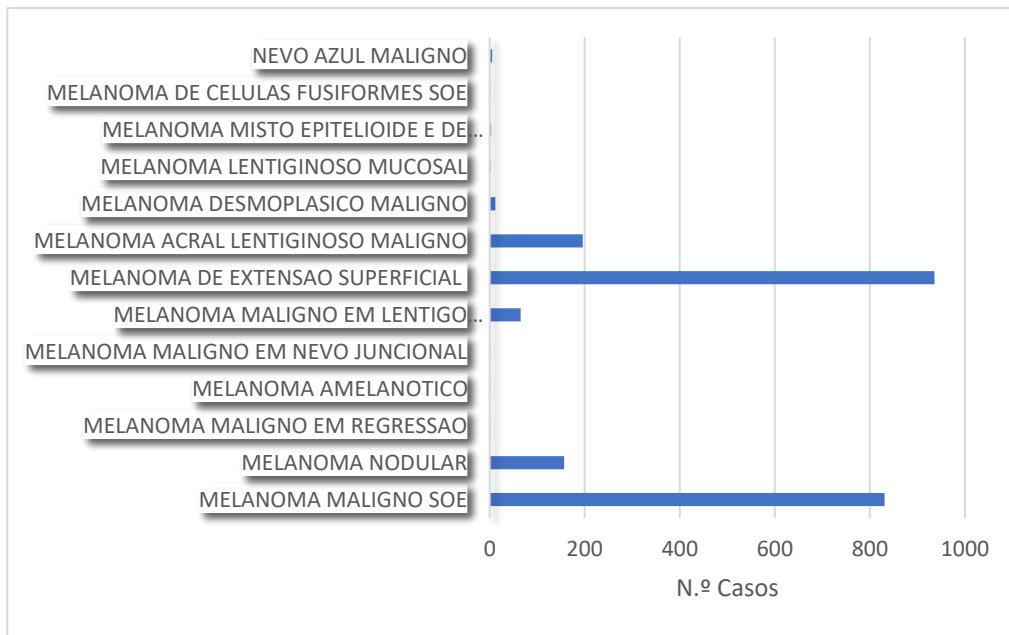


Figura 14 - Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo histologia, IPO Porto, de 2012 a 2020

A histologia em razão do sexo não é significativamente diferente para os principais tipos de melanomas, verificando-se uma ligeira diferença no melanoma nodular nos homens 9,53% em relação às mulheres 5,80% (Figura 15).

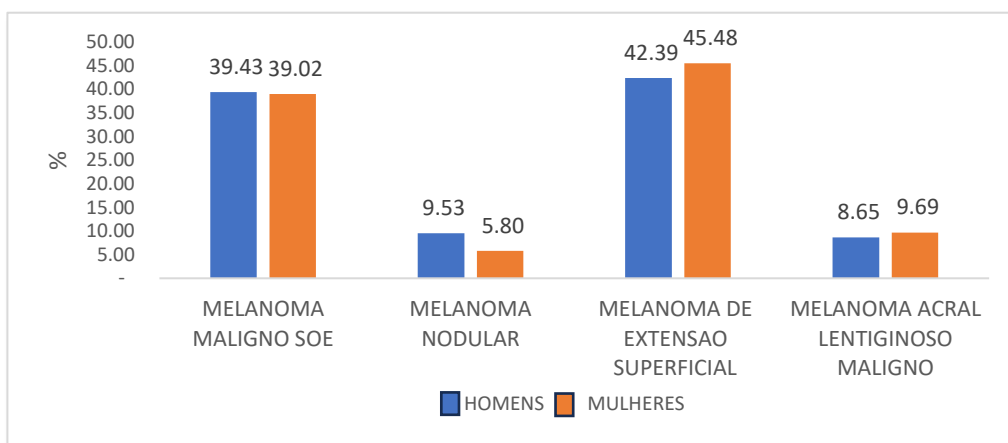


Figura 15 - Distribuição dos casos de melanoma cutâneo segundo histologia e sexo, IPO Porto, de 2012 a 2020

A mortalidade por melanoma cutâneo da amostra em estudo, traduziu-se num total de 712 casos (512 homens e 512 mulheres) representado uma taxa bruta de mortalidade de 32,20%. A

tendência ao longo do tempo é de uma ligeira descida da mortalidade, com exceção do ano de 2014 e 2019 com ligeiras subidas de 0,78% e 1,29% respetivamente (Figura 16).

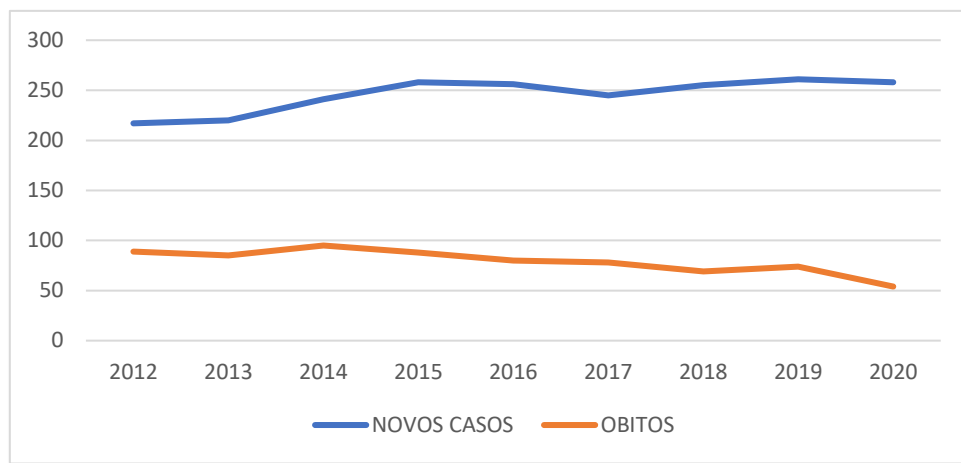


Figura 16 – Relação entre o n.º de óbitos dos doentes com melanoma cutâneo e o n.º total de casos de melanoma cutâneo, IPO Porto, de 2012 a 2020

O período de sobrevivência dos 712 óbitos, registaram valores médios gerais de 1176,72 dias, com uma mediana de 925,50 dias e desvio padrão 916,22 dias. Nos quadris 25, 50 e 75, registaram-se valores de 451,50, 925,50 e 1628,50 respetivamente.

As mulheres sobreviveram em média 1003,86 dias, com uma mediana de 872,50 dias e um desvio padrão de 660,80 dias, com uma distribuição nos quartis 25, 50 e 75 de 464,25, 972,50 e 1322,50 respetivamente. Os homens em média sobreviveram 1243,75 dias, mediana de 1084,00 dias e com desvio padrão de 993,806 dias, nos quartis 25, 50 e 75 apresentaram valores de 464,25, 660,80 e 1322,50 respetivamente.

Independentemente do desconhecimento do estadiamento ao diagnóstico, o período de sobrevivência está compreendido entre os 32 e os 4440 dias, amplitude que justifica as diferenças verificadas nos valores apresentados

O cálculo da sobrevivência apresentou um *qui-quadrado* de 0,129 e um $P=0.72$ (Figura 17), o que sugere estatisticamente não haver diferenças significativas na sobrevivência entre homens e mulheres, por outro lado sendo o valor de p superior a 0.05, reforça a evidência estatística de que não há diferenças significativas nas taxas de sobrevivência entre os homens e as mulheres.

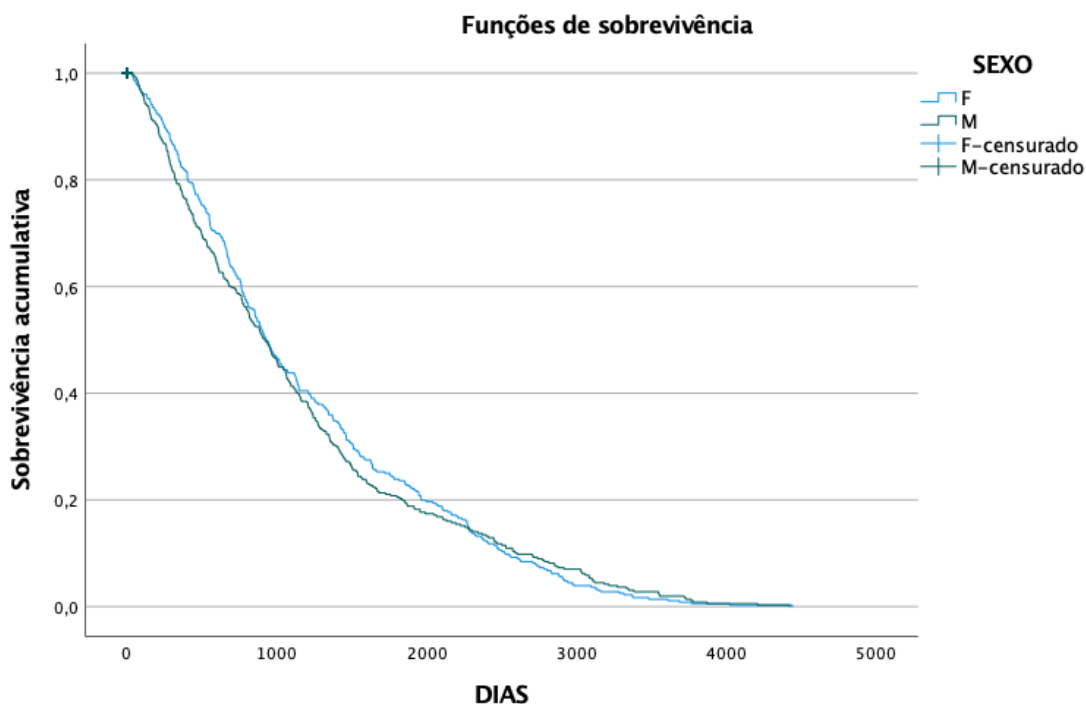


Figura 17 – Sobrevivência Kaplan-Meier (IC 95%) dos doentes com melanoma cutâneo segundo o sexo, IPO Porto, de 2012 a 2020

As variáveis “profissão” / “situação profissional” e “escolaridade” não foram consideradas para o estudo dado a sua baixa frequência, 132 (distribuído por 73 categorias profissionais), 88 (3 categorias) e 6 (3 categorias de ensino) casos respetivamente.

15. Discussão

Contrariando alguns estudos realizados ^(1,3,4,15-18), os resultados obtidos não permitem indiciar uma tendência de crescimento do melanoma cutâneo no espaço de quase 10 anos, apresentando, aliás, uma distribuição ao longo do tempo constante. A evolução dos novos casos ao longo do período em estudo, manteve-se relativamente estável, verificando-se um mínimo de casos 217 em 2012 e um máximo de 261 caso em 2020.

A amostra em estudo tem uma média de idades de 61.81 anos bem acima da atual média nacional de 47 anos. No entanto a média de idades da amostra em estudo está alinhada com a média de idades em todo o mundo (57 a 64 anos). A distribuição dos casos em razão do sexo é 43,41% para os homens, e 56,58% para as mulheres, diferente dos valores referidos na literatura que indicam de um modo geral uma distribuição 1,5 vezes mais provável de ocorrer no homem ⁽²²⁾.

O maior número de casos, 241 (10,9%), está localizado na faixa etária dos 65-69 anos, sendo que nas mulheres é na faixa etária dos 80 aos 84 anos que apresentam maior número de casos (130 casos, 10,39%), já nos homens é na faixa etária dos 65 aos 69 anos (129 casos, 13,43%). Esta distribuição em razão da idade, está dentro dos dados apresentados nos diferentes estudos ^(18,21-23). Ainda no que diz respeito à idade, sabe-se que se esta for inferior a 45 anos de idade é considerada um fator de risco para as mulheres ⁽⁷³⁾. Os dados do presente estudo permitem verificar que existe uma tendência de crescimento a partir dos 39 anos até aos 54 anos para que nos anos seguintes o crescimento estabilize até aos 79 anos. Nos homens a tendência é de crescimento gradual até aos 69 anos onde atinge o seu pico. Em todo mundo apenas 3% dos casos são de indivíduos com menos de 20 anos ⁽⁷⁴⁾. Na amostra em estudo 10 casos eram de indivíduos até aos 20 anos, que representam cerca de 0,13% da taxa bruta da totalidade dos indivíduos.

Quanto à topografia do melanoma cutâneo, a sua expressão nos indivíduos na amostra não é diferente dos resultados de outros estudos ⁽⁷⁵⁾, evidenciando os membros inferiores e coxa e o tronco, com 34,55% e 32,38%, respetivamente, como zonas mais frequentes de lesões. No entanto, nas mulheres, os membros inferiores e coxa representam 24,83% face aos 19,00% nos homens; já o tronco nos homens representa 37,00%. Os resultados obtidos estão em linha com alguns estudos ⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾, confirmando a existência de correlações estatísticas entre o sexo e a localização topográfica das lesões, demonstrando que, em geral e tal como confirmado no nosso estudo, as mulheres têm maior proporção de lesões no membro inferior e coxa, enquanto nos homens verifica-se uma maior proporção no tronco.

Os dados obtidos (variáveis) não nos permitem avaliar uma eventual relação entre o aparecimento do melanoma cutâneo e a atividade do indivíduo, seja ela de carácter pessoal (lazer) ou profissional. Todavia e segundo a literatura, o uso de roupas pouco protetoras face à radiação solar e a não utilização de filtros solares ou o seu uso de forma inadequada podem justificar o predomínio de lesões no tronco no homem e das lesões dos membros inferiores nas mulheres ^(43,78).

Relativamente à histologia, a maior percentagem diagnosticada foi a do melanoma extensão superficial com 42,33%, representando nos homens 42,39% e nas mulheres 45,98%, seguido do melanoma maligno SOE, nos homens 39,43% e nas mulheres 39,02%, o melanoma acral lentiginoso registou nos homens 8,65% e nas mulheres 9,69%, o melanoma nodular com

9.53% nos homens e 5.80% nas mulheres. Os restantes tipos de melanoma têm uma pequena representação na amostra, variando entre 0,14% e os 0,05% dos casos.

Pese embora a realização de exames anatomopatológicos, fundamentais para o diagnóstico, verifica-se mesmo assim um elevado número de melanomas SOE (37,58% dos casos). A falta do fototipo nas variáveis disponibilizadas não nos permite correlacionar o tipo de melanoma com a etnia do indivíduo. Como verificado noutros estudos^(75,77,79), onde se verifica a incidência do melanoma cutâneo do tipo acral nos indivíduos de pele escura, o que poderá justificar a sua incidência na amostra.

Em relação à mortalidade por melanoma cutâneo, os resultados obtidos apresentam uma tendência de diminuição ao longo do período em análise, verificando-se 89 óbitos em 2012 para 54 óbitos em 2020. Esta descida é particularmente relevante, considerando que o número de novos casos se manteve estável, o que evidencia uma melhoria na taxa de sobrevivência. A taxa de letalidade desceu 20%, passando de 41,01% em 2012 para 20,93% em 2020, o que poderá indiciar uma melhoria na prestação de cuidados de saúde, sejam eles na capacidade de resposta, ou mesmo em resultado da introdução de medicamentos inovadores para o tratamento do melanoma cutâneo^(11,14,18). Mesmo assim a letalidade média no período em análise foi de 32,20%, o que não deixa ainda de ser um valor a considerar.

Entre as neoplasias da pele o melanoma é o que apresenta pior prognóstico. A estimativa mundial de sobrevida em cinco anos é de 69%, sendo 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento⁽²³⁾. O principal fator de prognóstico do melanoma cutâneo é o estadiamento histopatológico, que depende da profundidade da invasão da lesão primária (espessura de Breslow) e da presença de ulceração⁽⁵¹⁾. A idade avançada é um fator desfavorável, o que no nosso estudo representa 47,71% dos casos e acima dos 65 anos.

No nosso estudo a sobrevivência não apresenta valores de diferença significativos entre os homens e as mulheres (*qui-quadrado* de 0,129 e um $P=0.72$). Em média os 712 indivíduos sobreviveram entre a data de diagnóstico e o óbito cerca 1176,72 dias (3,22 anos), o que comparativamente com outros estudos⁽¹⁵⁻²³⁾ realizados é relativamente menor, sabe-se que a sobrevivência é diferente dependente da tipologia do melanoma, com pior prognóstico para os doentes com melanoma metastizado (com taxas de sobrevivência de 25%), 99% para o melanoma localizado e 65% para o melanoma regional, para um período de 5 anos⁽²³⁾.

Os resultados obtidos apresentam uma variabilidade marcada, justificada pelos valores de mediana, desvio padrão e amplitude interquartis, sem esquecer que o período de sobrevivência está compreendido entre os 32 e os 4440 dias.

No entanto, a falta da variável estadiamento ao diagnóstico não nos permite correlacionar a mortalidade e a sobrevivência, sabendo-se que um diagnóstico precoce com um estadiamento inicial *in situ* promove uma maior sobrevivência^(32,3).

16. Limitações

A principal limitação do presente estudo está relacionada com a impossibilidade de calcular a incidência, pelo facto de a amostra não ser de base populacional. Por razão das regras na referenciação de doentes oncológicos no Sistema Nacional de Saúde (SNS), a amostra objeto de estudo tinha origem demográfica nos mais diversos locais (Distritos), cobrindo todo o território nacional, impossibilitando o cálculo estatístico do número de novos caso sobre a totalidade da população em risco. Desta forma só foi possível tratar dados brutos apenas e em relação a todos os doentes diagnosticados no IPO Porto, mas que, mesmo assim, podem evidenciar uma tendência dado tamanho da amostra (2211 casos), mas apenas para o caso em concreto sem a possibilidade de inferir para a restante população.

Outra limitação estará relacionada, com a dispersão dos dados registados em diversos sistemas informáticos nem sempre de forma harmonizada, por exemplo só se conseguiu tratar a variável histologia e não a variável estadiamento. Por outro lado, as limitações nos tratamentos de dados resultam da obrigação legal e da sua conformidade que a instituição tem no tratamento de dados de saúde retrospectivos, por razões de privacidade e Proteção de Dados.

17. Perspetivas Futuras

No futuro seria desejável, realizar mais e mais estudos epidemiológicos, que pudessem demonstrar resultados instrumentais alavancadores das melhores decisões em saúde. Desde logo que permitissem correlacionar os resultados da implementação de políticas de prevenção eficazes, com os eventuais ganhos em saúde. Mas para isso é necessário medir, recolher dados, que nem sempre estão disponíveis e, quando estão, a sua qualidade nem sempre é a melhor para fins de evidência estatística. No panorama nacional a mudança é lenta, mas vai acontecendo um

pouco por todas as instituições de saúde, pela necessidade de medir, para melhor decidir e numa preciosa e indispensável parceria com a academia.

18. Conclusão

A literatura reitera a tendência de crescimento de melanoma cutâneo nos últimos tempos, todavia o nosso estudo, evidencia ao longo dos 9 anos uma tendência estável do número de novos casos, sendo certo que a mortalidade registada continua elevada representando cerca de 32,20% da totalidade de casos diagnosticados. Verificou-se um maior número de casos entre as mulheres (56,58%), em relação aos homens (43,41%), com uma média de idades de 61,8 anos, o que se encontra alinhado com outros estudos. Nos restantes parâmetros avaliados (histologia, topografia), não se registaram diferenças marcadas relativamente aos resultados apresentados pela bibliografia. A estabilidade no crescimento de novos casos, associado a uma redução ainda que ligeira nos óbitos, poderá evidenciar uma melhoria na sobrevivência e na qualidade de vida, em resultado de uma melhoria na prestação de cuidados de saúde.

Os dados recolhidos ao nível da granularidade das variáveis em estudo, limitaram o seu tratamento e análise, como a comparação da sobrevivência dos indivíduos face ao estadiamento no diagnóstico, e o cálculo da incidência tendo por base uma amostra de base populacional. No futuro mais estudos seriam desejáveis, para que permitissem estudar/correlacionar variáveis como o fototipo, terapia instituída, qualidade de vida, atividades de lazer e profissionais, e a realização de rastreios (ainda que esporádicos), e os resultados obtidos com os mesmos.

Porque não existem bronzeados saudáveis, a prevenção bem como o diagnóstico precoce poderá ser fundamental para obter melhores resultados em saúde, impõem-se aos decisores políticos definirem estrategicamente planos de intervenção, que permitam sensibilizar ainda mais os indivíduos de maior risco para as consequências da exposição descuidada à radiação UV, bem como adotar de forma articulada, planos de rastreio sistemáticos junto das populações de maiores riscos. O impacto que o melanoma cutâneo tem na totalidade dos doentes diagnosticados com cancro é relativamente baixo, mas uma boa parte das mortes por melanoma cutâneo porventura, poderiam ter sido evitadas com incomensuráveis vantagens para todos.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). *GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020*. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf> acessado em 18 março de 2023
2. REBECCA VW, et al. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.*, 2012; 22(2): 114-122
3. Sacchetto, L., Zanetti, R., Comber, H., Bouchardy, C., Brewster, D. H., Broganelli, P., Chirlaque, M. D., Coza, D., Galceran, J., Gavin, A., Hackl, M., Katalinic, A., Larønningen, S., Louwman, M. W. J., Morgan, E., Robsahm, T. E., Sanchez, M. J., Tryggvadóttir, L., Tumino, R., Van Eycken, E., ... Rosso, S. (2018). Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 92, 108-118. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.024>
4. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). *GLOBOCAN 2020 – PORTUGAL*. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugalfactsheets.pdf> acessado em 18 março de 2023
5. Feller, L., Khammissa, R. A. G., Kramer, B., Lemmer, J., & Wood, N. H. (2014). Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. *Head & Face Medicine*, 10(1), 5. doi: 10.1186/1746-160X-10-5
6. Eggermont, A., Chiarion-Sileni, V., Grob, J., Dummer, R., Wolchok, J., & Schmidt, H. et al. (2016). Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *New England Journal Of Medicine*, 375(19), 1845-1855
7. Bastian B. C. (2014). The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual review of pathology*, 9, 239-271. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104658>
8. Sullivan, R., Atkins, M., Kirkwood, J., Agarwala, S., Clark, J., & Ernstoff, M. et al. (2018). An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus
9. Bastos, A., Moura, S., & Figueiredo, A. (2016). Non-melanoma skin cancer: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Acta Médica Portuguesa*, 29(6), 371-376. doi: 10.20344/amp.6966

10. Rigel, D. S., & Russak, J. (2010). The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60(5), 301–316. doi:10.3322/caac.20074.
11. Elder, D. E., Bastian, B. C., Cree, I. A., Massi, D., & Scolyer, R. A. (2020). The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 144(4), 500–522. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA>
12. Ferreira, C. M., & Oliveira, I. R. (2019). Epidemiologia do melanoma na população portuguesa: uma revisão. *Acta Médica Portuguesa*, 32(6), 352–360. <https://doi.org/10.20344/amp.10950>
13. Ramos, M. M., Ferreira, J. C., & Silva, I. S. (2021). Desafios na prevenção do melanoma: O que os estudos revelam. *Revista Portuguesa de Dermatologia*, 79(3), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.rpd.2021.05.002>
14. OCDE/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde (2021). *Portugal: Perfil de Saúde do País 2021, Estado da Saúde na UE, OCDE, Paris/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde, Bruxelas*. ISBN 9789264387508 (PDF) Series: State of Health in the EU SSN 25227041
15. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
16. International Agency for Research on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2020: *World 2020*. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> consultado em 18 de março 2023
17. Whiteman, D. C., Green, A. C., & Olsen, C. M. (2016). The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *The Journal of investigative dermatology*, 136(6), 1161–1171. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.035>
18. Michielin, O., van Akkooi, A. C. J., Ascierto, P. A., Dummer, R., Keilholz, U., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and

- follow-up[†]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(12), 1884–1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>
19. Ward, W. H., & Farma, J. M. (Eds.). (2017). *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Codon Publications
 20. Patel, H., Yacoub, N., Mishra, R., White, A., Long, Y., Alanazi, S., & Garrett, J. T. (2020). Current Advances in the Treatment of BRAF–Mutant Melanoma. *Cancers*, 12(2), 482. <https://doi.org/10.3390/cancers12020482>
 21. Schadendorf, D., Fisher, D. E., Garbe, C., Gershenwald, J. E., Grob, J. J., Halpern, A., Herlyn, M., Marchetti, M. A., McArthur, G., Ribas, A., Roesch, A., & Hauschild, A. (2015). Melanoma. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.3>
 22. Carr, S., Smith, C., & Wernberg, J. (2020). Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *The Surgical clinics of North America*, 100(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>
 23. World Health Organization. (2002). *Global Solar UV Index: A Practical Guide*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. ISBN 92 4 159007 6. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9241590076> acessado em 20 março 2023.
 24. Keesling, B., & Friedman, H. S. (1987). Psychosocial factors in sunbathing and sunscreen use. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 6(5), 477–493. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.6.5.477>
 25. Randle H. W. (1997). Suntanning: differences in perceptions throughout history. *Mayo Clinic proceedings*, 72(5), 461–466. <https://doi.org/10.4065/72.5.461>
 26. Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2019). Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology* (9^a ed.). *McGraw–Hill Education*. Fitzpatrick's Color Atlas Synopsis–Dermatology/dp/1259642194
 27. D’Orazio, J., Jarrett, S., Amaro–Ortiz, A., & Scott, T. (2013). UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(6), 12222–12248. [doi:10.3390/ijms14612222](https://doi.org/10.3390/ijms14612222)
 28. Belbasis, L., Stefanaki, I., Stratigos, A. J., & Evangelou, E. (2016). Non–genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta–analyses. *Journal of dermatological science*, 84(3), 330–339. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.09.003>

29. Norval, M., Gilmour, J. W., & Simpson, T. J. (1990). The effect of histamine receptor antagonists on immunosuppression induced by the cis-isomer of urocanic acid. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 7(6), 243–248
30. BEISSERT, S. et al. (2001). IL-12 prevents the inhibitory effects of cis-urocanic acid on tumor antigen presentation by Langerhans cells: implications for photocarcinogenesis. *Journal of immunology* 167 (11):6232–6238
31. Garbe, C., Amaral, T., Peris, K., Hauschild, A., Arenberger, P., Bastholt, L., Bataille, V., Del Marmol, V., Dréno, B., Fargnoli, M. C., Grob, J. J., Höller, C., Kaufmann, R., Lallas, A., Lebbé, C., Malvehy, J., Middleton, M., Moreno-Ramirez, D., Pellacani, G., Saiag, P., European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2020). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 126, 141–158. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.014>
32. Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R., & Alaibac, M. (2014). Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo (Athens, Greece)*, 28(6), 1005–1011.51
33. Elder, D. E., Bastian, B. C., Cree, I. A., Massi, D., & Scolyer, R. A. (2020). The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 144(4), 500–522
34. Damsky WE, Bosenberg M. (2017). Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene*. 12;36(42):5771–92
35. Paluncic, J., Kovacevic, Z., Jansson, P. J., Kalinowski, D., Merlot, A. M., Huang, M. L., Lok, H. C., Sahni, S., Lane, D. J., & Richardson, D. R. (2016). Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. *Biochimica et biophysica acta*, 1863(4), 770–784. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.02554>
36. Leonardi, G. C., Falzone, L., Salemi, R., Zanghì, A., Spandidos, D. A., Mccubrey, J. A., Candido, S., & Libra, M. (2018). Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *International journal of oncology*, 52(4), 1071–1080. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>

37. Amaro-Ortiz, A., Yan, B., & D'Orazio, J. A. (2014). Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(5), 6202–6219. <https://doi.org/10.3390/molecules19056202>
38. Bastian, B. C. (2014). The molecular pathology of melanoma: An integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 9(1), 239–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104658>
39. Liu, Y., & Sheikh, M. S. (2014). Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Molecular and cellular pharmacology*, 6(3), 228.48
40. Lugović-Mihić, L., Česić, D., Vuković, P., Novak Bilić, G., Šitum, M., & Špoljar, S. (2019). Melanoma Development: Current Knowledge on Melanoma Pathogenesis. *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC*, 27(3), 163–168.52
41. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. (2016). Melanoma: Clinical Presentations. In: *Cancer treatment and research*, p. 107–29
42. Shain, A. H., & Bastian, B. C. (2016). From melanocytes to melanomas. *Nature reviews. Cancer*, 16(6), 345–358. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.37>
43. International Agency for Research on Cancer (IARC). (2012). Solar and ultraviolet radiation. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, p. 35–101
44. Swetter, S. M., Thompson, J. A., Albertini, M. R., Barker, C. A., Baumgartner, J., Boland, G., Chmielowski, B., DiMaio, D., Durham, A., Fields, R. C., Fleming, M. D., Galan, A., Gastman, B., Grossmann, K., Guild, S., Holder, A., Johnson, D., Joseph, R. W., Karakousis, G., Kendra, K., ... Engh, A. M. (2021). NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 19(4), 364–376. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0018>
45. Elder D. E. (2016). Melanoma progression. *Pathology*, 48(2), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2015.12.00255>
46. Argenziano, G., Brancaccio, G., Moscarella, E., Dika, E., Fargnoli, M. C., Ferrara, G., Longo, C., Pellacani, G., Peris, K., Pimpinelli, N., Quaglino, P., Rongioletti, F., Simonacci, M., Zalaudek, I., & Calzavara Pinton, P. (2020). Management of cutaneous melanoma: comparison of the leading international guidelines updated to the 8th American Joint Committee on Cancer staging system and workup proposal by the Italian Society of Dermatology. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di*

- dermatologia e sifilografia*, 155(2), 126–145. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06383-157>
47. Adler, N. R., Haydon, A., McLean, C. A., Kelly, J. W., & Mar, V. J. (2017). Metastatic pathways in patients with cutaneous melanoma. *Pigment cell & melanoma research*, 30(1), 13–27. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12544>
48. Schadendorf, D., van Akkooi, A. C. J., Berking, C., Griewank, K. G., Gutzmer, R., Hauschild, A., Stang, A., Roesch, A., & Ugurel, S. (2018). Melanoma. *Lancet (London, England)*, 392(10151), 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)
49. Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., Pasquini, P., Picconi, O., Boyle, P., & Melchi, C. F. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 41(1), 45–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.016>
50. Lee, L., Gupta, M., & Sahasranaman, S. (2016). Immune Checkpoint inhibitors: An introduction to the next-generation cancer immunotherapy. *Journal of clinical pharmacology*, 56(2), 157–169. <https://doi.org/10.1002/jcph.591>
51. Michielin, O., van Akkooi, A. C. J., Ascierto, P. A., Dummer, R., Keilholz, U., & ESMO. (2019). Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org). Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(12), 1884–1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>
52. Menzies, S. W., Kreusch, J., & Byth, K. (2008). Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(5), 859–868
53. Hartman, R. I., & Lin, J. Y. (2019). Cutaneous Melanoma—A Review in Detection, Staging, and Management. *Hematology/oncology clinics of North America*, 33(1), 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.00563>
54. Morton, D. L., Thompson, J. F., Cochran, A. J., Mozzillo, N., Elashoff, R., Essner, R., Nieweg, O. E., Roses, D. F., Hoekstra, H. J., Karakousis, C. P., Reintgen, D. S., Coventry, B. J., Glass, E. C., Wang, H. J., & MSLT Group (2006). Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine*, 355(13), 1307–1317. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa06099264>.
55. Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., Lazar, A. J., Faries, M. B., Kirkwood, J. M., McArthur, G. A., Haydu, L. E., Eggermont, A. M. M., Flaherty,

- K. T., Balch, C. M., Thompson, J. F., & for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(6), 472–492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
56. Hartman RI, Lin JY. (2019). Cutaneous Melanoma—A Review in Detection, Staging, and Management. *Hematol Oncol Clin North Am*; 33(1):25–38
57. Guo, W., Wang, H., & Li, C. (2021). Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 424. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00827-6>
58. Keung EZ, Gershenwald JE. (2018). The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer*, 3;18(8):775–84
59. Trager, M. H., Queen, D., Samie, F. H., Carvajal, R. D., Bickers, D. R., & Geskin, L. J. (2020). Advances in Prevention and Surveillance of Cutaneous Malignancies. *The American journal of medicine*, 133(4), 417–423. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.008>
60. Simões, Y. B. J., Vilela, H. R., Rocha, R. V. S., Lima, L. G. B. D., de Sá, L. C., Machado, G. U., de Carvalho, H. D. D., & Ferreira, Y. F. (2023). Estratégias de prevenção do Câncer de Pele no Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(3), 9749–9758. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n3-109> Artigo brasileiro sobre o melanoma
61. Sedlmayr, I. A., Dowsley, T. C., Barcaro, K. P. P., Lopes, L. de L., Vargas Junior, A. S., Guimarães, A. D., Carvalho, L. F., de Menezes, E. A., & Ribeiro, S. S. (2023). Melanoma: uma análise abrangente das características, diagnóstico e avanços no tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(5), 20367–20381. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-079>
62. Duarte F, Correia O, Maia e Silva JN, Moura C, Vieira R, Picoto A. (2018). Euromelanoma in Portugal 2010–2016. *J Port Soc Dermatology Venereol*. 26;75(4):345–55. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/873>
63. Organização Mundial da Saúde. (2005). Relatório Mundial da Saúde: Proteção contra a radiação ultravioleta. Disponível em <https://www.who.int/uv/publications/en/>

64. WEINSTOCK, M et al. (2007). Melanoma Early Detection with Thorough Skin SelfExamination. *American Journal of Preventive Medicine*, Volume 32, nº 2, de junho, pp. 517-524
65. Portugal. (2015). Decreto-Lei n.º 10/2015, de 16 de janeiro. Diário da República n.º 11/2015, Série I de 2015-01-16
66. NACIONAL CANCER INSTITUTE. Skin Cancer. USA. Disponível em: <http://www.cancer.gov/types/skin>
67. Papachristou, P., Söderholm, M., Pallon, J., Taloyan, M., Polesie, S., Paoli, J., Anderson, C. D., & Falk, M. (2024). Evaluation of an artificial intelligence-based decision support for the detection of cutaneous melanoma in primary care: a prospective real-life clinical trial. *British Journal of Dermatology*, 191(1), 125–133. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae021>
68. Direção Geral da Saúde. (2021). Plano Nacional de Saúde 2021–2030. Lisboa: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://pns.dgs.pt/pns-2021-2030/>
69. GONZALEZ, S. et al. (2011) Current Trends in Photoprotection–A New Generation of Oral Photoprotectors. *Open Dermatology Journal*
70. Almeida, R. M., & Barata, R. B. (2011). Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos. *Cadernos de Saúde Pública*, 27(4), 761–770.
71. Oliveira, A. G. (2009). *Epidemiologia Clínica: o método epidemiológico na prática clínica*. Lisboa: Universidade de Lisboa
72. Silva, A. A. M., & Lima-Costa, M. F. (2010). Métodos epidemiológicos: uso e aplicações pelos serviços de saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 13(2), 1-10
73. Sociedade Americana do Câncer. (2024). Fatos e números do câncer de 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2024-cancer-facts-figures.html>
74. Ward W, Farma J. Cutaneous Melanoma – Etiology and Therapy. In 2017. p. 676–88
75. Stanienda-Sokół, K., Salwowska, N., Sławińska, M., Wicherska-Pawłowska, K., Lorenc, A., Wcisło-Dziadecka, D., Wydmański, J., & Majewski, W. (2017). Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients' Gender and Age. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(11), 3081–3086. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.11.3081>

76. Gupta S, Tsao H. (2017). Epidemiology of Melanoma. In: Pathology and Epidemiology of Cancer. Cham: *Springer International Publishing*; p. 591–611. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-35153-7_13
77. Ward W, Farma J. Cutaneous Melanoma – Etiology and Therapy. In 2017. p. 676–88
78. CAMP, W. L. et al. (2011) New agents for prevention of ultraviolet-induced nonmelanoma skin cancer. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 30(1), 6–1
79. Ocanha Xavier, J. P., Xavier Junior, J. C. C., Marques, M. E. A. (2018). Melanoma: Clinical, evolutive and histopathological characteristics of a series of 136 cases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 93(3), 373–376

Anexo I

Quadro 1 – Grupos de localizações anatômicas segundo CID-O (Adaptado de: (67))

Localização	CID-O (3ª edição)
Cabeça e pescoço	<ul style="list-style-type: none">- pele do lábio (C44.0)- pálpebra (C44.1)- ouvido externo (C44.2)- pele de outras partes e de partes não especificadas da face (C44.3)- pele da cabeça e do pescoço (C44.4)
Tronco	<ul style="list-style-type: none">- pele do tronco (C44.5)
Membros superiores	<ul style="list-style-type: none">- pele do ombro e membro superior (C44.6)
Membros inferiores	<ul style="list-style-type: none">- pele do quadril e membro inferior (C44.7)
Sem especificação	<ul style="list-style-type: none">- lesão sobreposta da pele (C44.8)- pele sem outra especificação (C44.9)

Quadro 2 – Grupos de tipos histológicos segundo a CID-O (Adaptado de: (67))

Categoria	Tipo histológico (descrição e código - CID-O, 3ª edição)
Melanoma nodular	<ul style="list-style-type: none">- melanoma nodular (8721/3)
Melanoma/Lentigo maligno	<ul style="list-style-type: none">- lentigo maligno (8742/2)- melanoma em lentigo maligno (8742/3)
Melanoma extensivo superficial	<ul style="list-style-type: none">- melanoma de propagação superficial (8743/3)
Melanoma acral	<ul style="list-style-type: none">- melanoma lentiginoso maligno das extremidades (8744/3)
Melanoma sem outra especificação e outros	<ul style="list-style-type: none">- melanoma <i>in situ</i> (8720/2)- melanoma maligno (8720/3)- melanoma células baloniformes (8722/3)- melanoma desmoplásico maligno (8745/3)- melanoma fusocelular, SOE (8772/3)

Quadro 3 – Classificação do tumor primário T no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (31,44,51,58))

Categoria T	Espessura	Ulceração
TX	N.A	N.A
T0	N.A	N.A
Tis	N.A	N.A
T1	≤ 1,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T1a	< 0,8 mm	Sem ulceração
T1b	< 0,8 mm 0,8 – 1,0 mm	Com ulceração Sem ou com ulceração
T2	> 1,0 – 2,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T2a		Sem ulceração
T2b		Com ulceração
T3	> 2,0 – 4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T3a		Sem ulceração
T3b		Com ulceração
T4	> 4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T4a		Sem ulceração
T4b		Com ulceração

Quadro 4 – Classificação dos nódulos linfáticos regionais N no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (31,44,51,58))

Categoria N	Número de nódulos linfáticos regionais envolvidos	Presença de metástases satélite, em trânsito e/ou micrometástases
NX	Sem avaliação dos nódulos regionais*	Não
N0	Não foram detetadas metástases regionais	Não
N1	1 nódulo linfático regional; ou qualquer número de metástases satélite, em trânsito ou micrometástases, sem nódulos linfáticos envolvidos	
N1a	1 clinicamente oculto	Não
N1b	1 clinicamente detetável	Não
N1c	Sem doença nos nódulos linfáticos regionais	Sim
N2	2 ou 3 nódulos linfáticos regionais; ou qualquer número de metástases satélite, em trânsito ou micrometástases, com 1 nódulo linfático envolvido	
N2a	2 ou 3 clinicamente ocultos	Não
N2b	2 ou 3 clinicamente detetáveis	Não
N2c	1 clinicamente oculto ou clinicamente detetável	Sim
N3	≥ 4 nódulos linfáticos regionais; ou qualquer número de metástases satélite, em trânsito ou micrometástases, com 2 ou mais nódulos linfáticos envolvidos; ou qualquer número de nódulos agrupados sem ou com metástases satélite, em trânsito ou micrometástases	
N3a	≥ 4 clinicamente ocultos	Não
N3b	≥ 4, com pelo menos 1 clinicamente detetável; ou qualquer número de nódulos agrupados	Não
N3c	≥ 2 clinicamente ocultos ou clinicamente detetáveis, e/ou presença de qualquer número de nódulos agrupados	Sim

Quadro 5 - Classificação das metástases distantes M no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (31,44,51,58))

Categoria M	Local anatómico	Nível LDH
M0	Sem evidência de metástases distantes	N.A
M1	Evidência de metástases distantes	-
M1a	Metástases distantes na pele, tecido mole, músculo, e/ou nódulos linfáticos não regionais	Não registado ou especificado
M1a(0)		Não elevado
M1a(1)		Elevado
M1b	Metástases distantes no pulmão com ou sem metástases nos locais M1a	Não registado ou especificado
M1b(0)		Não elevado
M1b(1)		Elevado
M1c	Metástases distantes nos locais viscerais não-SNC com ou sem metástases nos locais M1a ou M1b	Não registado ou especificado
M1c(0)		Não elevado
M1c(1)		Elevado
M1d	Metástases distantes no SNC com ou sem metástases nos locais M1a, M1b ou M1c	Não registado ou especificado
M1d(0)		Não elevado
M1d(1)		Elevado


Quadro 6 - Grupos de estadiamento clínico no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (Adaptado de: (31,44,51,58))

Grupo de estadiamento clínico (cTNM)	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T, Tis	≥ N1	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Quadro 7 – Grupos de estadiamento prognóstico patológico no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (31,44,51,58))

Grupo de estadiamento patológico (pTNM)	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b ou N3c	M0
IIIA	T1a/b – T2a	N1a ou N2a	M0
IIIB	T1a/b – T2a	N1b/c ou N2b	M0
IIIB	T2b/T3a	N1a – N2b	M0
IIIC	T1a – T3a	N2c ou N3a/b/c	M0
IIIC	T3b/T4a	Qualquer N \geq N1	M0
IIIC	T4b	N1a – N2c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Anexo II



IPO PORTO
INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO - FG - EPE

Exma. Senhora,
Prof. Dr. Rui Henrique
Diretor da EPOP do IPO do Porto
IPO Porto FG - EPE

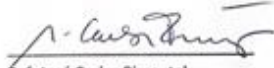
Ref. CES. 075/024
Porto, 21 de março de 2024

Assunto: **Avaliação de Pedido de Parecer**

Exmo. Senhor Prof. Doutor Rui Henrique,

Cumpre-me remeter a V/Exa. o pedido de parecer dirigido a esta CES sobre Estudo de Investigação, intitulado "**Tendências Epidemiológicas do Cancro da Pele: Análise de fatores de risco e estratégias de prevenção**" tendo como Investigador Principal, **Dr. António Carvalho**, foi avaliado em reunião ordinária da Comissão de Ética a 15 de março de 2024, emitindo-se o parecer em anexo.


Respeitosos cumprimentos,



Enf. José Carlos Pimentel
Vice-presidente da CES – IPO Porto EPE

*Expresso o reconhecimento
do parecer da CES
Fujer Andreia
01.04.2024*

Impresso no IPO Porto



REPUBLICA PORTUGUESA SAÚDE
SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE
50 IPO PORTO 1974-2024
COMPREHENSIVE Cancer Centre

RUA DR. ANTÓNIO BERNARDO DE ALMEIDA
4200-012 PORTO - PORTUGAL
Capital Social: 52 854 295,00€ Registo na Conservatória do Registo Comercial do Porto com o N.º 57684 - NIPC 506 362 289
t: +351 22 508 43 34
www.ipoportugal.pt

Parecer CES. 075/024

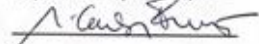
Assunto: Estudo de investigação, "Tendências Epidemiológicas do Cancro da Pele: Análise de fatores de risco e estratégias de prevenção"

Investigador Principal: Dr. António Carvalho

PARECER

"É parecer desta CES não existir impedimento de natureza ética ao desenvolvimento deste estudo. Por conflito de interesse manifestado, sendo o investigador simultaneamente Encarregado de Proteção de Dados do IPO, aceita esta CES a declaração de compromisso apresentada."

Respeitosos cumprimentos,



Enf. José Carlos Pimentel

Vice-presidente da CES – IPO Porto EPE

