



ARTIGO ORIGINAL

Fatores preditivos para metástase a distância em melanoma cutâneo inicial: experiência de 20 anos de um hospital terciário de referência na Turquia^{☆,☆☆}



Ozlem Ozbagcivan * e Elif Kazaz

Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Dokuz Eylul University, Izmir, Turquia

Recebido em 14 de março de 2025; aceito em 8 de julho de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Geografia;
Idoso;
Melanoma maligno cutâneo;
Metástase neoplásica;
Prognóstico

Resumo

Fundamentos: Melanoma é câncer de pele agressivo com alto potencial metastático e risco de mortalidade. A identificação dos fatores de risco para metástase a distância é crucial para otimizar as estratégias de vigilância. O objetivo deste estudo foi avaliar os preditores de metástase a distância em melanoma cutâneo em estágio inicial em uma coorte de pacientes turcos.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo conduzido em pacientes com melanoma em estágio I-II, diagnosticados entre 2004 e 2024 no Departamento de Dermatologia da Universidade Dokuz Eylul. Um período mínimo de seguimento de cinco anos foi garantido. Variáveis demográficas, clínicas e histopatológicas foram analisadas quanto à sua associação com metástase a distância usando modelos estatísticos univariados e multivariados.

Resultados: Entre 148 pacientes, metástase a distância ocorreu em 36 (24,3%) durante o seguimento. A análise multivariada identificou idade (HR = 1,03 por ano, $p = 0,050$), espessura de Breslow (HR = 1,19 por mm, $p = 0,008$), ulceração (HR = 3,05, $p = 0,028$) e invasão linfovascular (ILV; HR = 4,20, $p = 0,002$) como preditores independentes significantes de metástase a distância. Verificou-se que o risco aumenta acentuadamente, particularmente após os 40 anos. Além disso, o valor de corte ideal para a espessura de Breslow foi determinado em 2,73 mm, com sensibilidade de 69% e especificidade de 71% com base na análise da curva ROC.

Conclusão: O aumento da idade, a espessura de Breslow, a ulceração e a ILV foram identificados como fatores de risco independentes para metástase a distância no melanoma cutâneo em estágio inicial. Notavelmente, pacientes com mais de 40 anos e aqueles com espessura de Breslow > 2,73 mm apresentaram risco significativamente maior. Estudos adicionais são necessários para validar esses resultados e facilitar sua integração na prática clínica.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501212>

[☆] Como citar este artigo: Ozbagcivan O, Kazaz E. Predictive factors for distant metastasis in early cutaneous melanoma: A 20-year experience of a Turkish tertiary referral hospital. An Bras Dermatol. 2025;100:501212.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Dokuz Eylul University, Izmir, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: ozlem.ozbagcivan@deu.edu.tr (O. Ozbagcivan).

Introdução

O melanoma cutâneo é um dos cânceres de pele mais agressivos, caracterizado por seu alto potencial metastático e risco significativo de mortalidade. Apesar dos avanços na detecção e tratamento precoces, a metástase a distância continua sendo fator crítico que influencia o prognóstico, frequentemente levando a desfechos de sobrevida insatisfatórios. A identificação desses fatores de risco é crucial para aprimorar a estratificação dos pacientes, otimizar as estratégias de vigilância e desenvolver abordagens terapêuticas direcionadas para mitigar o impacto devastador da doença metastática.¹

As diretrizes atuais estabelecidas pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) enfatizam a importância da espessura de Breslow como o fator prognóstico mais importante para o tumor primário, e presença de ulceração também servindo como fator prognóstico independente.² No entanto, a investigação de critérios adicionais que possam prever o prognóstico do paciente tornou-se cada vez mais importante com os recentes avanços no tratamento do melanoma. Estudos recentes demonstraram que diversos parâmetros, como idade do paciente, sexo, localização anatômica do tumor, subtipo histológico e características histopatológicas específicas, estão intimamente associados à metástase a distância e à sobrevida global (SG).³⁻⁹ No entanto, a heterogeneidade nos resultados dos estudos na literatura enfatiza que o risco de metástase a distância no melanoma varia de acordo com a região geográfica, etnia, desenho do estudo e populações de pacientes, destacando a necessidade de avaliações de risco e modelos prognósticos específicos para cada população.

Há um número limitado de estudos de desfechos clínicos e prognósticos relatados na Turquia e, até o momento, nenhum estudo de seguimento de longo prazo abordou especificamente pacientes com melanoma em estágio inicial. Este estudo tem como objetivo investigar fatores clínicos, demográficos e histopatológicos associados à metástase a distância em uma coorte de pacientes turcos com melanoma cutâneo em estágio inicial. Espera-se que os resultados forneçam novas informações e contribuam para o desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas para essa população.

Métodos

Ética

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética Local e seguiu as diretrizes descritas na Declaração de Helsinque (Número de Referência: 2025/03-05, Data: 22/01/2025).

População do estudo

Foi realizada análise de coorte retrospectiva de pacientes com melanoma cutâneo com idade ≥ 18 anos, cujos dados foram inseridos no sistema de registro hospitalar entre 2004 e 2024 no Departamento de Dermatologia da Faculdade de

Medicina da Universidade Dokuz Eylul. O tamanho da amostra foi determinado pela inclusão de todos os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão ao longo de um período de 20 anos na instituição, a fim de aumentar a representatividade e evitar viés de seleção. Os diagnósticos mais recentes foram feitos em 2019, garantindo um período mínimo de seguimento de cinco anos para todos os participantes sobreviventes; no entanto, pacientes que faleceram por melanoma dentro desse período de cinco anos também foram incluídos no estudo. Pacientes foram excluídos caso tivessem descontinuado o seguimento, falecido por causas não relacionadas ao melanoma, tivessem histórico de malignidade hematológica ou de órgãos sólidos ou preenchessem qualquer um dos seguintes critérios: melanoma *in situ*, melanomas primários invasivos múltiplos, outros cânceres de pele agressivos com potencial para metástase a distância (p. ex., carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merkel), melanoma extracutâneo, melanoma de origem primária desconhecida, melanomas cutâneos metastáticos, melanomas decorrentes de nevos congênitos ou evidência clínica ou microscópica de metástases em linfonodos (LN) ou a distância no momento do diagnóstico. Seguindo esses critérios, a coorte final foi composta por pacientes com melanoma em estágio I a II, classificados pela 8ª edição do AJCC (fig. 1).

Coleta de dados

Dados demográficos e clínicos, incluindo idade, sexo, localização do tumor, resultados de imagem radiológica e resultados da biópsia de linfonodo sentinela (BLNS), foram extraídos dos prontuários hospitalares. Os laudos histopatológicos coletaram dados sobre a espessura de Breslow (em milímetros), taxa mitótica (em números) e presença de ulceração, regressão, invasão linfovascular (ILV) e linfócitos infiltrantes de tumor (LIT). Os valores da espessura de Breslow foram arredondados conforme as recomendações da 8ª edição do AJCC. O desfecho primário foi a identificação de fatores prognósticos para metástase a distância (estágio IV), enquanto o desfecho secundário se concentrou na metástase cutânea locorregional ou LN (estágio III).

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* SPSS (Versão 24.0, SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Dados ausentes ou ambíguos foram categorizados como "desconhecidos". A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis numéricas foram resumidas como medianas com intervalos interquartis (IIQ), enquanto as variáveis categóricas foram comparadas usando o teste χ^2 ou o teste exato de Fisher em tabelas 2×2 quando as frequências esperadas foram < 5 . O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparações não paramétricas entre os grupos. A análise de sobrevida foi conduzida usando curvas de Kaplan-Meier, e o teste log-rank para comparar as curvas de sobrevida, censurando os pacientes que não apresentaram o evento de interesse. A análise de regres-

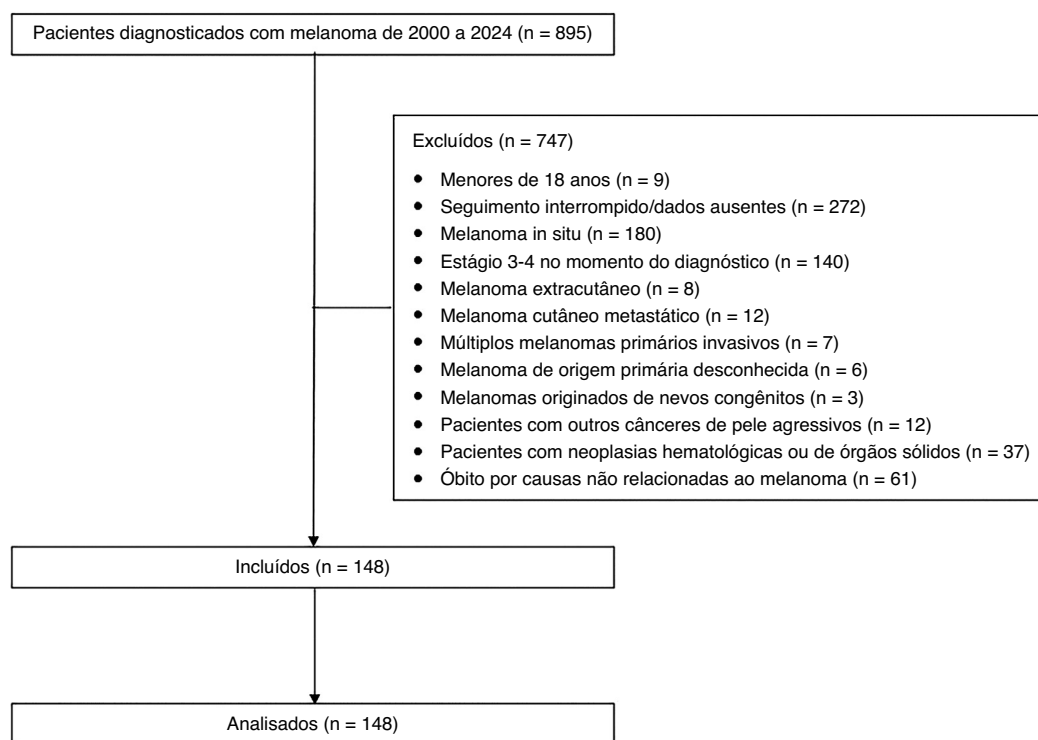


Figura 1 Diagrama STROBE para o estudo de coorte retrospectivo conduzido entre 2000 e 2024.

são de riscos proporcionais de Cox univariada foi utilizada para avaliar o efeito de variáveis individuais na sobrevida. As variáveis consideradas significantes na análise univariada foram incluídas em modelo de regressão de Cox multivariada para calcular as razões de risco (HRs), intervalos de confiança de 95% (ICs de 95%) e valores de p. A análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi realizada para avaliar a precisão da predição. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, com valores de p ajustados aplicados em testes de log-rank, conforme necessário.

Resultados

Demografia dos pacientes

A coorte do estudo foi composta por 148 pacientes caucasianos, incluindo 101 mulheres com mediana de idade de 48 anos (faixa etária: 19 a 83 anos, IIQ: 31 a 65 anos) e 75 homens com mediana de idade de 57 anos (faixa etária: 18 a 86 anos; IIQ: 43 a 68 anos). Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os gêneros ($p = 0,043$). A [tabela 1](#) apresenta um resumo detalhado dos dados clínicos e demográficos.

Taxas e padrões de desenvolvimento de metástases em pacientes

Durante um período mediano de seguimento de sete anos (IIQ: 3 a 11 anos), metástases a distância ocorreram em 36 dos 148 pacientes (24,3%). Dentre estes, 15 pacientes (10,1%) desenvolveram apenas metástase hematogênica, 18

pacientes (12,2%) desenvolveram inicialmente metástase no LN seguida por metástase hematogênica, e três pacientes (2,0%) apresentaram metástase hematogênica antes de desenvolver metástase no LN. Vinte e dois pacientes (14,9%) desenvolveram apenas metástase cutânea local/regional ou no LN ([tabela 2](#)). As taxas de sobrevida em um, dois e cinco anos da coorte do estudo foram de 95,9%, 90,5% e 60,8%, respectivamente.

Associação de metástase à distância com dados clínicos e demográficos

A metástase a distância foi significativamente mais frequente em melanomas em estágio 2b e 2c em comparação com estágios iniciais ($p < 0,001$, HR = 12,18 [4,94-30,04]). Nas análises multivariadas, o único fator demográfico significativamente associado à metástase a distância foi o aumento da idade ($p = 0,050$, HR = 1,03 [1,00-1,05]). A análise categórica das faixas etárias também revelou diferenças significantes ($p = 0,032$), indicando que essa diferença se deveu a um risco aumentado de metástase em indivíduos com mais de 40 anos em comparação com pacientes mais jovens (p ajustado = 0,006, HR = 3,57 [1,38-9,24]).

Embora não tenha sido estatisticamente significativa na análise geral, a análise univariada indicou que melanomas nas extremidades estavam associados a menor risco de metástase em comparação com aqueles em outros sítios anatômicos ($p = 0,011$, HR = 0,26 [0,09-0,73]). Em relação aos subtipos histológicos de melanoma, o melanoma lentigo maligno (MLM) e o melanoma de disseminação superficial (MDS) apresentaram características semelhantes, enquanto o melanoma nodular (MN) e o melanoma lentiginoso acral

Tabela 1 Características clínicas, demográficas e histopatológicas dos pacientes no momento do diagnóstico

Parâmetro	n	%
Sexo		
Feminino	73	49,3
Masculino	75	50,7
Idade (anos), mediana (quartis)		3,00 (35,25–66,00)
< 40	44	29,7
40–60	49	33,1
> 60	55	37,2
Subtipo de melanoma		
MDS	83	56,1
MN	37	25,0
MLA	17	11,5
MLM	11	7,4
Localização		
Cabeça e pescoço	36	24,3
Tronco	51	34,5
Extremidade	42	28,4
Acral	19	12,8
Estágio		
Ia	49	33,1
Ib	18	12,2
Ila	28	18,9
Ilb	21	14,2
Ilc	32	21,6
Biopsia de linfonodo sentinela		
Presente	118	79,7
Ausente	30	20,3
Breslow (mm), mediana (quartis)		1,87 (0,72–4,00)
≤ 1	49	33,1
> 1–2	26	17,6
> 2–4	37	25,0
> 4	36	24,3
Ulceração		
Presente	65	43,9
Ausente	83	56,1
Taxa de mitose, mediana (quartis)		3,00 (1,00–11,00)
0	24	16,2
1–5	58	39,2
> 5	50	33,8
Desconhecido	16	10,8
ILV		
Presente	19	12,8
Ausente	107	72,3
Desconhecido	22	14,9
Regressão		
Presente	44	29,7
Ausente	81	54,7
Desconhecido	23	15,5

MDS, melanoma de disseminação superficial; MN, melanoma nodular; MLA, melanoma lentiginoso acral; MLM, melanoma lentigo maligno; ILV, invasão linfovascular; LIT, linfócitos infiltrantes de tumor.

Tabela 2 Distribuição de metástases em pacientes com melanoma no final do estudo

Parâmetro	n	%
Estágio III	22	14,9
Estágio IV	36	24,3
Estágio M		
M1a	2	5,6
M1b	8	22,2
M1c	17	47,2
M1d	9	25,0

(MLA) foram associados a taxas significativamente maiores de metástase a distância. No entanto, o subtipo histológico de melanoma não manteve sua significância na análise multivariada. A relação entre variáveis clínicas, demográficas e histopatológicas e metástase a distância é apresentada na [figura 2](#), e as análises de regressão univariada e multivariada são apresentadas na [tabela 3](#).

Associação de metástase à distância com dados histopatológicos

Na análise univariada, a espessura de Breslow, a ulceração, a ILV e a regressão foram significativamente associados a metástase a distância. Entretanto, na análise multivariada, ILV ($p=0,002$, HR = 4,20 [1,67–10,57]), ulceração ($p=0,028$, HR = 3,05 [1,13–8,20]) e espessura de Breslow ($p=0,008$, HR = 1,19 [1,05–1,35]) permaneceram preditores significantes, em ordem de seu valor preditivo.

A análise categórica da espessura de Breslow mostrou diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$). A análise detalhada revelou que essa diferença se deveu a risco aumentado de metástase em indivíduos com espessura de Breslow > 2 mm em comparação com melanomas mais finos ($p < 0,001$; HR = 11,08 [3,90–31,48]). Na análise da curva ROC, o valor de corte ideal para a espessura de Breslow na predição de metástase a distância foi determinado como 2,73 mm ($p < 0,001$, AUC = 0,841; [tabela 4](#)). A [figura 3](#) mostra a curva ROC da espessura de Breslow.

Associação da metástase regional do LN com dados clínicos, demográficos e histopatológicos

Na análise univariada, apenas a ulceração ($p=0,033$) e a espessura de Breslow ($p=0,051$, significância limítrofe) emergiram como preditores significantes de metástase do LN. Além disso, pacientes com metástases regionais do LN apresentaram risco significativamente maior de desenvolver metástase a distância ($p=0,011$, HR = 2,42 [1,23–4,76]).

Discussão

O presente estudo investigou os parâmetros preditivos para metástase a distância em melanoma cutâneo em estágio inicial em uma coorte de pacientes turcos acompanhados por 20 anos em ambiente dermatológico de um hospital universitário de referência para progressão da doença metastática. Os achados identificaram o aumento da idade, maior

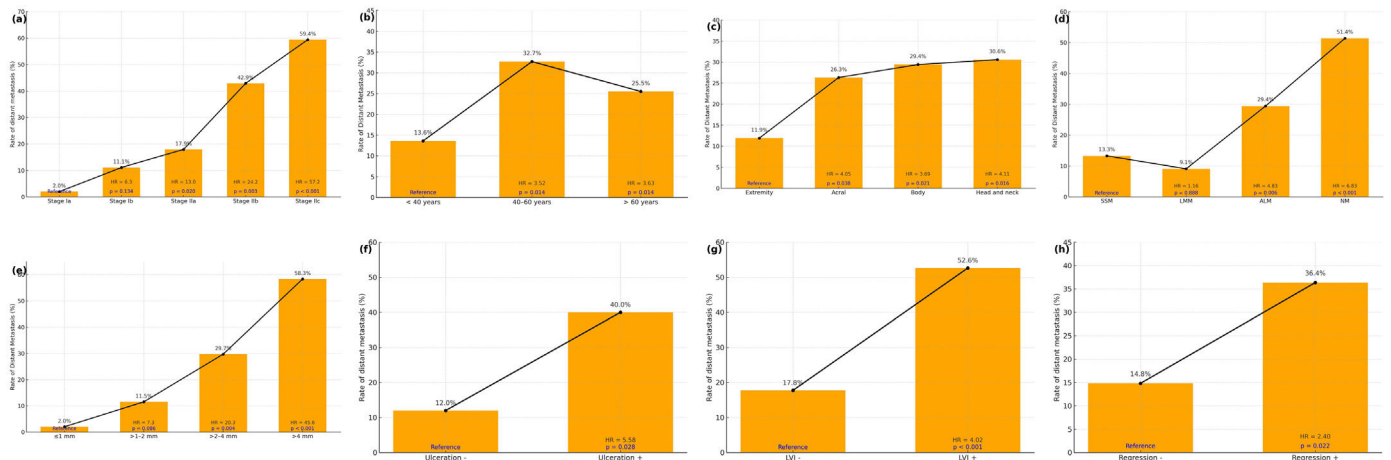


Figura 2 Taxas de metástase à distância e valores de HR observados em pacientes de acordo com o estágio do melanoma (a), faixas etárias (b), localização do melanoma (c), subtipo histológico (d), espessura de Breslow (e), ulceração (f), invasão linfovascular (g) e regressão (h).

Tabela 3 Análise de regressão da relação entre variáveis clínicas, demográficas e histopatológicas e metástase à distância

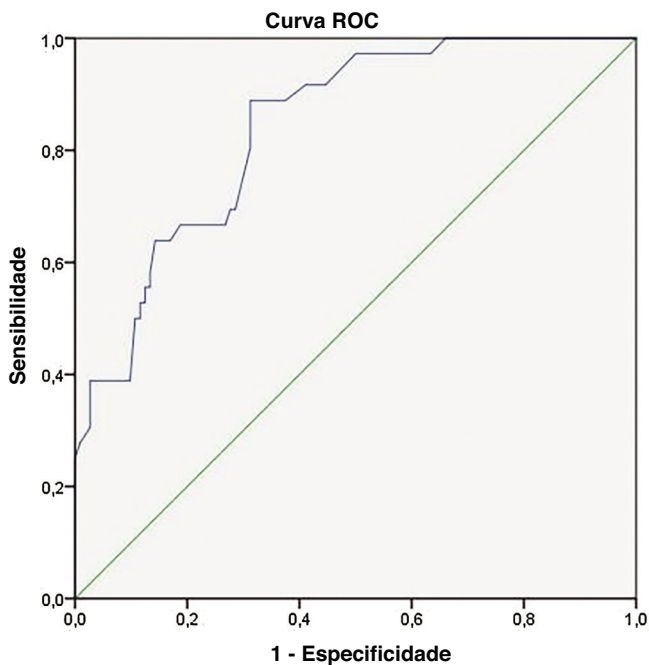
	Univariada				Multivariada			
	p	HR	IC 95%	χ^2 (Wald)	p	HR	IC 95%	χ^2 (Wald)
Idade no diagnóstico (anos, contínuos)	0,015**	1,03	1,01–1,05	5,9	0,050**	1,03	1,00–1,05	3,9
Idade no diagnóstico (anos)	0,032**			6,9				
< 40 (referência)		1,00						
40–60	0,014	3,52	1,29–9,63	6,0				
> 60	0,014	3,63	1,30–10,14	6,7				
Sexo masculino	0,321	1,41	0,72–2,76	1,0				
Localização	0,086			6,6				
Extremidades (referência)		1,00						
Cabeça e pescoço	0,016	4,11	1,31–12,96	5,8				
Corpo	0,021	3,69	1,22–11,13	5,3				
Acral	0,038	4,05	1,08–15,17	4,3				
Subtipo histológico	< 0,001**			15,0	0,591			1,9
MDS (referência)		1,00				1,00		
MN	< 0,001	6,83	2,98–15,66	20,6	0,681	1,23	0,45–3,36	0,2
MLA	0,006	4,83	1,57–14,89	7,5	0,367	0,49	0,10–2,33	0,8
MLM	0,888	1,16	0,15–9,29	0,0	0,734	1,44	0,18–11,91	0,1
Breslow (mm, contínua)	< 0,001**	1,28	1,19–1,39	39,1	0,008**	1,19	1,05–1,35	7,0
Breslow (mm)	< 0,001**			22,2				
≤ 1 (referência)		1,00						
> 1–2	0,086	7,27	0,75–70,26	2,9				
> 2–4	0,004**	20,28	2,61–157,35	8,3				
> 4	< 0,001**	45,64	6,10–341,47	13,8				
Ulceração (presente)	< 0,001**	5,58	2,59–12,04	19,2	0,028**	3,05	1,13–8,20	4,9
Mitose (presente)	0,075	29,59	0,71–1233,61	3,2				
Regressão (presente)	0,022**	2,40	1,1–5,08	5,2	0,138	1,88	0,82–4,30	2,2
ILV (presente)	< 0,001**	4,02	1,86–8,69	12,5	0,002**	4,20	1,67–10,57	9,3
LIT (presente)	0,434	0,72	0,32–1,64	0,612				

MDS, melanoma de disseminação superficial; MN, nodular melanoma; MLA, melanoma lentiginoso acral; MLM, melanoma lentigo maligno; ILV, invasão linfovascular; LIT, linfócitos infiltrantes de tumor.

Tabela 4 Análise da espessura de Breslow e da curva ROC para metástase a distância

Fator de risco	AUC (95% CI)	Valor de corte	p	Sensibilidade	Especificidade
Espessura de Breslow	84,1 (0,773–0,908)	2,7250	< 0,001	0,694	0,714

ROC, receiver operating characteristic, AUC, área sob a curva.



Os segmentos diagonais são produzidos por ligações

Figura 3 Receiver operating characteristic – curva ROC – mostrando a associação da espessura de Breslow com metástase a distância.

espessura de Breslow, ulceração e ILV como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de metástases a distância.

As características clinicopatológicas do melanoma cutâneo em pacientes turcos foram analisadas pela primeira vez em uma clínica de oncologia por Taş et al., em 2006. Nesse estudo, que incluiu um total de 475 pacientes em estágios de doença localizados, regionais e avançados, fatores como o subtipo histológico nodular, maior espessura de Breslow, invasão extensa, presença de ulceração, estágio avançado, recorrência, sexo masculino, idade avançada, recorrência visceral e alta atividade mitótica foram associados à sobrevida global ruim no melanoma localizado.¹⁰ Nos anos subsequentes, as descobertas diferiram dos resultados anteriores, e os autores relataram que, embora a ILV estivesse associada à doença metastática, a regressão, a idade do paciente, a localização do tumor e o subtipo histológico de MLA não estavam.^{3,5,9-14} Também há várias diferenças entre os achados do presente estudo e os de estudos anteriores. Isso provavelmente se deve ao fato de que estudos anteriores excluíram certos subtipos de melanoma, como MLM, e incluíram pacientes em todos os estágios da doença que foram acompanhados em clínicas de oncologia. Além disso, marcadores prognósticos como espessura de Breslow, ulceração, regressão e ILV foram frequentemente avaliados não apenas em pacientes em estágio inicial, mas também naqueles diagnosticados em estágios avançados ou metastáticos.¹⁰⁻¹⁶

Em estudos globais, uma coorte brasileira identificou sexo masculino, subtipo clínico e histológico nodular, espessura de Breslow > 4 mm e ulceração histológica como fatores prognósticos para metástase de melanoma.¹⁷ Da mesma

maneira, um estudo coreano relatou que o subtipo histológico nodular, a ulceração e o aumento da espessura de Breslow foram preditores significantes de disseminação metastática em melanoma cutâneo primário.¹⁸ Um estudo taiwanês com foco em melanomas cutâneos em estágios I e II demonstrou que a espessura tumoral > 4 mm e a presença de ulceração foram fatores de risco independentes para disseminação hematogênica.¹⁹ Outro estudo de Taiwan descobriu que sexo masculino, ILV e *status* LN positivo foram indicadores prognósticos tanto para recorrência locorregional quanto para metástase a distância.²⁰ Nos EUA, um estudo relatou que, entre pacientes com doença localizada e regional, o risco relativo de mortalidade específica por melanoma aumentou com o avanço da idade no diagnóstico, sendo esse efeito mais pronunciado em mulheres do que em homens.²¹ Por fim, uma metanálise recente que investigou fatores clínicos e histológicos associados à metástase a distância no melanoma constatou que sexo masculino, localização na cabeça e pescoço (em comparação com o tronco), subtipos MN e MLM (em comparação com melanoma de disseminação superficial – MDS), aumento da espessura de Breslow, ulceração e ILV foram todos significativamente associados a maior risco de metástase a distância. Por outro lado, a presença de regressão foi identificada como preditor negativo da disseminação metastática a distância.⁹ A presença de resultados divergentes não apenas em estudos nacionais, mas também internacionais, destaca a importância da realização de pesquisas em diversos cenários clínicos e em diferentes populações étnicas e geográficas, a fim de aprimorar a base de evidências em relação à progressão e ao prognóstico do melanoma em estágio inicial.

Na presente coorte, a idade foi o único preditor demográfico independente de metástase a distância. Esse risco aumentou significativamente, particularmente em indivíduos com mais de 40 anos. Embora a maior taxa de metástase tenha sido observada na faixa etária de 40 a 60 anos (32,7%), a faixa etária > 60 anos apresentou HR mais alto (3,63 vs. 3,52), sugerindo início mais precoce da metástase nessa população. Esses achados indicam que a idade avançada pode estar associada a curso mais agressivo da doença ou à vigilância imunológica reduzida. Nos estudos de Taş et al., vários limiares de idade, como < 40, 40-60, ≥ 50 , ≥ 60 e ≥ 75 anos, foram usados para avaliar metástase e SG. Enquanto alguns estudos não encontraram impacto da idade no prognóstico, outros associaram idade avançada a desfechos piores.^{3,10-16} Numerosos estudos demonstraram que tumores em pacientes idosos apresentam maior espessura de Breslow e maior prevalência de ulceração e ILV, todos indicadores prognósticos estabelecidos de doença agressiva e risco elevado de metástase a distância.^{6,7,10} Os mecanismos subjacentes às diferenças no comportamento do melanoma relacionadas à idade não são totalmente compreendidos, mas podem envolver uma combinação de fatores biológicos e clínicos. Estes incluem o declínio da eficiência do sistema imunológico associado ao envelhecimento, prejudicando a capacidade do corpo de eliminar células malignas; a exposição cumulativa à radiação ultravioleta ao longo do tempo, levando a maior carga mutacional e maior instabilidade genômica nas células do melanoma; a diminuição da melanina relacionada à idade, pigmento que pode inibir a proliferação de células do melanoma; e atrasos no diagnóstico em virtude do acesso reduzido a cuidados de saúde ou

diferenças nas práticas de vigilância da pele em pacientes idosos.²²⁻²⁴

A espessura de Breslow mede a profundidade da invasão tumoral e serve como indicador confiável da probabilidade de disseminação metastática e SG. O papel da espessura de Breslow no prognóstico do melanoma foi bem documentado em estudos populacionais globais e turcos.^{10,17,18} No estudo de Taş et al., a espessura de Breslow de > 2 mm foi considerada fator de prognóstico ruim para SG e também previu tempo menor para recidiva em pacientes em estágios I-II.^{5,10,15} Por outro lado, os resultados de outro estudo dos mesmos autores revelaram que a espessura de Breslow não teve impacto na sobrevida livre de recidiva ou SG em pacientes idosos.³ Na população do presente estudo, a espessura de Breslow > 2 mm foi significativamente associada à metástase a distância no melanoma em estágio inicial. Na análise da curva ROC, descobriu-se que o valor de corte ideal é 2,73 mm, com sensibilidade de 69% e especificidade de 71%. Embora qualquer ponto de corte deva ser interpretado com cautela e as decisões clínicas em pacientes com melanoma cutâneo em estágio inicial devam, idealmente, ser baseadas em múltiplos critérios de seleção, o uso de dados de seguimento de longo prazo e a determinação de um valor de corte de Breslow ideal podem servir como referência inicial para identificar pacientes com maior risco de desenvolver metástases a distância ou para selecionar candidatos à terapia adjuvante na prática clínica.

Além da profundidade de Breslow, a ulceração emergiu como outro fator prognóstico crítico para o risco de metástase a distância, conferindo risco 3,05 vezes maior na análise multivariada. Também foi identificada como preditor de metástase de LN. A erosão ou destruição da epiderme sobrejacente ao tumor geralmente reflete biologia tumoral mais agressiva e é indicativa de pior prognóstico. Análises de pacientes com metástases de LN mostraram que a ausência de ulceração no tumor primário está associada a prognóstico mais favorável. Na literatura, a ulceração também foi identificada como forte preditor de metástase de LN e tem importância na seleção de pacientes para BLNS.²⁵ Na oitava edição do sistema de estadiamento de melanoma da AJCC, a ulceração é considerada o único parâmetro histopatológico que determina o estadiamento do tumor, além da espessura de Breslow.²

Neste estudo, a ILV foi o preditor histopatológico independente mais forte de metástase a distância, demonstrando risco 4,20 vezes maior na análise multivariada. As evidências existentes sugerem que a invasão de células de melanoma em vasos linfáticos ou sanguíneos fornece uma via para as células tumorais acessarem a circulação, facilitando sua disseminação para locais distantes e a formação de tumores metastáticos.²² O papel definitivo e prognóstico da ILV no melanoma cutâneo localizado foi associado a pior SG em estudos anteriores conduzidos na Turquia, semelhantes aos achados observados em países ocidentais.^{9,23} Em uma metanálise de fatores histológicos associados à metástase a distância, a ILV foi identificada como forte fator de risco para metástase a distância, com HR comparável ao da ulceração (2,86 vs. 2,05), sugerindo o potencial para uma aplicabilidade mais ampla desses resultados.⁹

Embora a localização do tumor não tenha sido fator prognóstico independente na análise multivariada, ela

influenciou os padrões metastáticos na análise univariada. Melanomas localizados nas extremidades foram associados a risco significativamente menor de metástase a distância em comparação com aqueles no tronco, cabeça e pescoço ou áreas acrais. Estudos anteriores indicaram que melanomas de extremidades desenvolvem predominantemente recorrências locais, enquanto melanomas axiais tendem a progredir principalmente com recorrências a distância.⁴ Foi sugerido que melanomas que surgem em áreas cronicamente expostas ao sol, como as extremidades, podem exibir aumento da pigmentação pela melanina, o que está associado a um comportamento biológico mais favorável e potencial metastático reduzido.²⁶ No entanto, essa hipótese não explica suficientemente o risco metastático agressivo observado em melanomas de cabeça e pescoço, que também são cronicamente expostos ao sol. Nessa análise detalhada, melanomas de cabeça e pescoço foram identificados como o subtipo mais comum e o mais precoce a desenvolver metástases a distância. Entre os outros subtipos, os melanomas de tronco apresentaram maior frequência de metástase em comparação aos melanomas acrais (29,4% vs. 26,3%); no entanto, os HRs sugeriram que os melanomas acrais podem desenvolver metástases mais precocemente do que os melanomas de tronco (4,05 vs. 3,69). Nos estudos conduzidos por Taş et al., a localização do tumor geralmente não afetou o prognóstico; no entanto, em um de seus estudos, eles relataram que os melanomas de couro cabeludo estavam associados a sobrevida mais baixa em comparação com melanomas em outros locais.^{10,12,15} Estudos recentes sugeriram que a localização anatômica do melanoma primário também pode desempenhar um papel nas diferenças relacionadas à idade no risco metastático. Melanomas localizados no tronco e nas extremidades inferiores têm sido associados a maior risco de doença metastática em pacientes mais velhos, em comparação com aqueles localizados na cabeça e no pescoço.²⁷ Embora esses achados sejam conflitantes, eles destacam a importância de considerar a localização anatômica na predição de risco, e estudos adicionais com amostras maiores são necessários para esclarecer essas associações.

O subtipo histológico do melanoma também afetou os padrões metastáticos no presente estudo, com MDS e MLM associados a melhor prognóstico em comparação com MN e MLA. MLM apresentou a menor frequência e o início mais tardio de metástase, enquanto MN e MLA exibiram o maior risco e a progressão mais rápida para metástase, respectivamente. A taxa relativamente baixa de metástase observada em MLM pode ser atribuída ao seu curso de progressão caracteristicamente lento e crônico. Embora o alto potencial metastático do MN seja bem conhecido, as implicações prognósticas de MLA e melanomas plantares têm sido relatadas de modo variável na literatura. Apesar de suas características agressivas, estudos anteriores não encontraram correlação com envolvimento linfonodal, recorrência, metástase a distância ou desfechos de sobrevida ruins.^{13,14} No entanto, uma metanálise recente identificou o subtipo histológico do tumor como forte preditor de metástase, com MN, MLM e MLA mostrando probabilidade aumentada de desenvolver metástase a distância em comparação com MDS (HR: 2,51, 1,87 e 1,47, respectivamente). Notavelmente, constatou-se que a redução na sobrevida livre de metástases a distância estava associada apenas à MLA.⁹ Ainda não

se sabe se essas diferenças refletem uma variação biológica real ou se são influenciadas por outros fatores, como diagnóstico e tratamento tardios devido à localização anatômica, ou pelos efeitos da pressão crônica e do trauma no comportamento tumoral. No entanto, as evidências disponíveis sugerem que as células inflamatórias e outros componentes do microambiente tumoral podem influenciar a capacidade das células cancerígenas de escapar da vigilância imunológica, promover a angiogênese e facilitar a invasão da vasculatura.^{13,14}

Este estudo apresenta certas limitações. O delineamento retrospectivo e a dependência de um conjunto de dados de um único centro podem limitar a generalização dos achados. Além disso, embora a população do estudo represente uma coorte turca, o tamanho relativamente pequeno da amostra pode não capturar totalmente a variabilidade entre populações geográficas ou étnicas mais amplas. Por outro lado, os pontos fortes deste estudo incluem seu período de seguimento de longo prazo, coleta de dados abrangente e critérios de exclusão rigorosos, que garantiram uma coorte homogênea de pacientes com melanoma em estágio inicial. Para avaliar a adequação da amostra para análise multivariável, foi realizado cálculo de poder *post-hoc* com base nas taxas de metástase observadas, e o poder superior a 85% confirmou que a amostra era suficiente para o estudo. Ao incluir todos os dados completos, buscou-se reduzir o viés de informação e controlar os efeitos de confusão usando a análise de regressão multivariada de Cox. Além disso, que seja de conhecimento dos autores, este estudo é o primeiro a investigar o valor preditivo de dados clínicos, demográficos e histopatológicos sobre metástase a distância em pacientes turcos com melanoma cutâneo em estágio inicial.

Em conclusão, embora cada parâmetro possa ter significado prognóstico individualmente, o presente estudo identificou o aumento da idade, maior espessura de Breslow, ulceração e ILV como fatores de risco independentes para metástase a distância em melanoma cutâneo em estágio inicial. Notavelmente, o risco foi significativamente maior em indivíduos com mais de 40 anos e naqueles com espessura de Breslow > 2,73 mm. No entanto, estudos adicionais nessa população são necessários para validar esses achados, apoiar sua integração à prática clínica e, em última análise, melhorar os resultados dos pacientes.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados do estudo podem ser compartilhados mediante solicitação razoável.

Declaração de ética

Os autores confirmam que as políticas éticas da revista, conforme descritas na página de diretrizes para autores da revista, foram respeitadas. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local, seguindo as diretrizes estabelecidas pela Declaração de Helsinque (número de referência: 2025/03-05, data: 22/01/2025).

Suporte financeiro

Esta pesquisa não recebeu nenhum suporte financeiro específico de nenhuma agência de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos. Nenhum.

Contribuição dos autores

Ozlem Ozbagcivan: Aprovação da versão final do manuscrito, revisão crítica da literatura, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do manuscrito, elaboração e redação do manuscrito, análise estatística, concepção e planejamento do estudo.

Elif Kazaz: Aprovação da versão final do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse comerciais ou financeiros, incluindo aqueles relacionados às marcas específicas de materiais usados neste estudo.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

1. Damsky WE, Theodosakis N, Bosenberg M. Melanoma metastasis: new concepts and evolving paradigms. *Oncogene*. 2014;33:2413–22.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: american joint committee on cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2105–10.
3. Ferhatoglu F, Erturk K, Faruk T. Cutaneous melanoma survival rates of the elderly are not worse than those of the young, yet they have some specific differences. *J Cancer Res Ther*. 2023;19:50.
4. Tas F, Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors. *Melanoma Res*. 2017;27:134–9.
5. Tas F, Erturk K. Presence of histological regression as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Melanoma Res*. 2016;26:492–6.
6. Huang MY, Chen A, Quarshie C, Masson R, Barajas G, Kim G, et al. Influence of anatomic locations of T1b melanomas and patient age on outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2024;23:306–10.
7. Buja A, Ruge M, Trevisiol C, Zanovello A, Brazzale AR, Zorzi M, et al. Cutaneous melanoma in adolescents and young adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:1997–2004.
8. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with

- localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3961–8.
9. Lallas K, Kyrgidis A, Chrysostomidis A, Vakirlis E, Apalla Z, Lallas A. Clinical, dermatoscopic, histological and molecular predictive factors of distant melanoma metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;202:104458.
 10. Tas F, Kurul S, Camlica H, Topuz E. Malignant melanoma in Turkey: a single institution's experience on 475 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36:794–9.
 11. Tas F, Erturk K. Patient age and cutaneous malignant melanoma: elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival. *Mol Clin Oncol*. 2017;7:1083–8.
 12. Tas F, Erturk K. Scalp melanoma is associated with high mitotic rate and is a poor prognostic factor for recurrence and outcome. *Melanoma Res*. 2017;27:387–90.
 13. Tas F, Erturk K. Acral lentiginous melanoma is associated with certain poor prognostic histopathological factors but may not be correlated with nodal involvement, recurrence, and a worse survival. *Pathobiology*. 2018;85:227–31.
 14. Tas F, Erturk K. Plantar melanoma is associated with certain poor prognostic histopathological factors, but not correlated with nodal involvement, recurrence, and worse survival. *Clin Transl Oncol*. 2018;20:607–12.
 15. Tas F, Erturk K. Relapse patterns in patients with local and regional cutaneous melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2019;21:412–9.
 16. Tas F, Erturk K. Trunk melanomas: no survival differences between lesion sites. *Postgrad Med*. 2022;134:609–15.
 17. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol*. 2018;93:19–26.
 18. Kim JE, Chung BY, Sim CY, Park AY, Lee JS, Whang KU, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of primary cutaneous melanoma: a multicenter study in Korea. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e126.
 19. Hsu CC, Lee TL, Lin MH, Liao YH, Liao JY, Sheen YS. Risk factors for lymphatic and hematogenous metastasis after diagnosis of cutaneous melanoma in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2022;121:1823–31.
 20. Chu PY, Chen YF, Li CY, Yang JS, King YA, Chiu YJ, et al. Factors influencing locoregional recurrence and distant metastasis in Asian patients with cutaneous melanoma after surgery: a retrospective analysis in a tertiary hospital in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2021;84:870–6.
 21. Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL, Markovic SN, Brewer JD, Leontovich AA, et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. *Cancer Med*. 2017;6:2203–12.
 22. Damsky WE, Rosenbaum LE, Bosenberg M. Decoding melanoma metastasis. *Cancers (Basel)*. 2010;3:126–63.
 23. Tas F, Erturk K. Histological lymphovascular invasion is associated with nodal involvement, recurrence, and survival in patients with cutaneous malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2017;56:166–70.
 24. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol*. 2012;2012:647684.
 25. Namubiru P, Dalleywater W, Lashin S, Elsheikh S. Can angiotropism and lymphovascular invasion refine the current cutaneous melanoma staging system? *J Cutan Pathol*. 2024;51:288–98.
 26. Sarna M, Krzykawska-Serda M, Jakubowska M, Zadło A, Urbanska K. Melanin presence inhibits melanoma cell spread in mice in a unique mechanical fashion. *Sci Rep*. 2019;9:9280.
 27. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, Soong SJ, Ding S, McMasters KM, et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1075–81.