



ARTIGO ORIGINAL

Fatores preditivos da espessura do melanoma^{☆,☆☆}Ana Rita Carreiro Silva^{id a,*} e Ricardo José David Costa Vieira^{id a,b}^a Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal^b Unidade de Cirurgia Dermatológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido em 6 de agosto de 2021; aceito em 30 de dezembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Biópsia de linfonodo sentinela;
Dermoscopia;
Melanoma

Resumo

Fundamentos: A espessura do melanoma é importante fator prognóstico e é fundamental para o estadiamento, que depende do estudo histopatológico. Existe risco de subestimação da espessura numa biópsia incisional, caso esta não seja realizada na zona onde a espessura é máxima. Isso acarreta um claro impacto na decisão terapêutica, em especial quanto às margens de excisão e a realização ou não de biópsia de linfonodo sentinela.

Objetivo: Avaliar a relação entre a espessura e diversas variáveis dermatoscópicas, demográficas, epidemiológicas e clínicas, procurando identificar fatores preditivos de espessura > 1 mm.

Métodos: Estudo observacional e transversal realizado em pacientes diagnosticados com melanoma num único centro num período de quatro anos. Foram coletadas variáveis anatomopatológicas (espessura), dermatoscópicas, demográficas, epidemiológicas e clínicas. Avaliou-se a associação das variáveis com a espessura do melanoma.

Resultados: Foram incluídos 119 doentes. A presença de vasos atípicos à dermatoscopia foi um fator preditivo independente de espessura > 1 mm. Ao contrário, a presença de um padrão reticular atípico é preditiva de melanomas de espessura < 1 mm. Na análise univariada, a presença de efélides e a história de queimadura solar prévia associaram-se igualmente a melanomas de espessura < 1 mm.

Limitações do estudo: Falta de dados relativos a algumas variáveis e ausência de correlação ótima entre a análise dermatoscópica e o exame anatomopatológico.

Conclusão: O padrão vascular atípico relaciona-se com uma espessura > 1 mm, auxiliando na escolha do melhor local para a realização de biópsia incisional, no caso de biópsia excisional impraticável.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. 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.2021.12.002>[☆] Como citar este artigo: Silva ARC, Vieira RJDC. Predictive factors of melanoma thickness. An Bras Dermatol. 2022;97:601–5.^{☆☆} Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

* Autor para correspondência.

E-mail: arita.carreirosilva@gmail.com (A.R. Silva).

Introdução

Um dos principais fatores de prognóstico do melanoma é a espessura do tumor primário, medida em milímetros desde a camada granulosa da epiderme ou base de uma úlcera superficial até a localização mais profunda das células malignas, excluindo a invasão folicular e com aproximação de 0,1 mm.^{1,2} Quanto maior a espessura, maior o risco de metastização.³ Para uma espessura < 1,0 mm, na ausência de ulceração e de um número de mitoses > 1 mm², a taxa de positividade do linfonodo sentinela é inferior a 6%, sendo de pelo menos 14% para espessuras > 1,0 mm, pelo que, neste último caso, está recomendado realizar a biópsia de linfonodo sentinela.⁴ Além da decisão acerca da pesquisa do linfonodo sentinela, a espessura influencia também a extensão das margens de ressecção cirúrgica.^{3,5} A biópsia de uma lesão suspeita de melanoma deve ser, tanto quanto possível, excisional, de modo a que a decisão terapêutica esteja fundamentada em parâmetros de estadiamento precisos.² As biópsias incisionais podem subvalorizar a espessura em 5 a 22% dos casos,⁶ baseando-se numa colheita por amostragem que nem sempre representa a zona de maior espessura tumoral.

A dermatoscopia é técnica que permite aumentar a acuidade diagnóstica no melanoma.⁷ Alguns estudos evidenciaram sua capacidade de inferir características histológicas, nomeadamente a espessura, o índice mitótico e a presença de ulceração.⁸⁻¹² Porém, a literatura mais recente é pouco abundante nesse contexto, e a aplicação concreta dos resultados é pouco explorada.

Desse modo, este trabalho tem como objetivo primário estudar a relação entre a espessura do melanoma e as variáveis dermatoscópicas e, em segundo lugar, entre a espessura e as variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas, procurando identificar fatores preditivos da espessura do melanoma.

Material e métodos

Realizou-se estudo analítico, observacional e transversal numa amostra de doentes diagnosticados com melanoma cutâneo, no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2017.

Para a seleção, teve-se em conta os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico definitivo de melanoma cutâneo localizado na cabeça e pescoço, tronco, membro superior, mão, membro inferior ou pé, e presença de dados clínicos relativos ao exame dermatoscópico e anatomopatológico.

Consultou-se o processo clínico dos doentes selecionados para coleta de variáveis demográficas (idade e sexo), epidemiológicas (fototipo, cor dos olhos, cor dos cabelos aos 18 anos, presença de efélides, presença de lentigos solares, história de queimadura solar com eritema e bolhas, número de nevos melanocíticos de dimensão > 2 mm segundo a definição da International Agency Research on Cancer, presença de nevos atípicos segundo os critérios do ABCDE e presença de queratoses actínicas), clínicas (localização do melanoma, assimetria, bordo, coloração, mudança de dimensão nos últimos 12 meses e mudança de coloração nos últimos 12 meses), dermatoscópicas (padrão dermatoscópico, presença

Tabela 1 Caracterização demográfica e clínica da amostra

Variável, % (n)	(n = 119)
<i>Idade</i>	
< 40 anos	5,9 (7)
≥ 40 anos	94,1 (112)
<i>Sexo</i>	
Homem	48,7 (58)
Mulher	51,3 (61)
<i>Localização</i>	
Tronco	35,3 (42)
Cabeça e pescoço	27,7 (33)
Membro inferior (exceto pé)	16,0 (19)
Pé	11,8 (14)
Membro superior (exceto mão)	5,9 (7)
Mão	3,4 (4)
<i>Espessura</i>	
≤ 1 mm	49,6 (59)
> 1 mm	50,4 (60)

de rede ou pseudo-rede pigmentada atípica, presença de rede negativa, presença de pontos ou glóbulos irregulares, presença de hipopigmentação, presença de estrias ou pseudópodes, presença de véu azul-acinzentado, presença de vasos atípicos e presença de linhas brancas brilhantes) e anatomopatológicas (espessura ou índice de Breslow).

A análise estatística foi realizada com recurso ao Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®), versão 25, com um nível de significância definido de 0,05. As variáveis foram representadas por meio de sua frequência relativa e absoluta. O teste do Qui-Quadrado e o teste de Fisher foram usados para estabelecer associações entre as variáveis recolhidas. A regressão logística binária univariada e multivariada possibilitou determinar fatores preditivos de uma espessura > 1 mm.

O estudo foi realizado de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque da Organização Mundial da Saúde e aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências públicas, privadas ou sem fins lucrativos.

Resultados

Foram diagnosticados 314 doentes com melanoma maligno cutâneo no período temporal referido. Foram excluídos 195 casos por ausência de registo das variáveis dermatoscópicas em estudo, tendo sido incluídos os restantes 119 casos.

As características demográficas e clínicas dos indivíduos incluídos estão representadas na [tabela 1](#). A maioria dos doentes (94,1%; n = 112) tinha pelo menos 40 anos à época do diagnóstico e era do sexo masculino (51,3%; n = 61). Os melanomas malignos estavam localizados principalmente no tronco (35,3%; n = 42). Registaram-se frequências semelhantes relativamente à espessura do melanoma.

O padrão dermatoscópico multicomponente (54,2%) esteve associado a uma espessura > 1 mm, enquanto o padrão reticular (52,5%) foi o mais frequente em melanomas com espessura < 1 mm (p < 0,001). A presença

Tabela 2 Associação entre espessura e variáveis dermatoscópicas em doentes com melanoma maligno

Variáveis	Espessura, % (n)		Valor p
	≤ 1 mm (n = 59)	> 1 mm (n = 60)	
<i>Padrão</i>			< 0,001
Homogêneo	0,0 (0)	6,8 (4)	
Multicomponente	27,1 (16)	54,2 (32)	
Reticular	52,5 (31)	10,2 (6)	
Paralelo das cristas	3,4 (2)	5,1 (3)	
Outro	16,9 (10)	23,7 (14)	
<i>Rede/pseudo-rede pigmentar atípica</i>	86,4 (51)	51,7 (31)	< 0,001
<i>Rede pigmentar negativa</i>	8,6 (5)	0,0 (0)	0,027
<i>Pontos e/ou glóbulos irregulares</i>	40,7 (24)	36,7 (22)	0,653
<i>Despigmentação/hipopigmentação</i>	27,6 (16)	26,7 (16)	0,911
<i>Estrias/pseudópodos</i>	22,4 (13)	15,0 (9)	0,301
<i>Véu azul-acinzentado</i>	28,8 (17)	41,7 (25)	0,142
<i>Padrão vascular atípico</i>	18,6 (11)	65,0 (39)	< 0,001
<i>Linhas brancas brilhantes</i>	1,7 (1)	18,3 (11)	0,003

Tabela 3 Associação entre espessura e variáveis demográficas e epidemiológicas em doentes com melanoma maligno

Variáveis	Espessura, % (n)		Valor p
	≤ 1 mm (n = 59)	> 1 mm (n = 60)	
<i>Sexo</i>			0,312
Masculino	44,1 (26)	53,3 (32)	
Feminino	55,9 (33)	46,7 (28)	
<i>Idade</i>			0,049
< 40 anos	10,2 (6)	1,7 (1)	
≥ 40 anos	89,8 (53)	98,3 (59)	
<i>Fototipo</i>			0,320
I	1,7 (1)	1,7 (1)	
II	16,9 (10)	30,5 (18)	
III	64,4 (38)	57,6 (34)	
IV	16,9 (10)	10,2 (6)	
<i>Cor dos olhos</i>			0,724
Verde	18,6 (11)	20,3 (12)	
Castanho	61,0 (36)	54,2 (32)	
Azul	18,6 (11)	20,3 (12)	
Preto	1,7 (1)	5,1 (3)	
<i>Cor dos cabelos aos 18 anos</i>			0,592
Loiro	10,2 (6)	18,6 (11)	
Grisalho	11,9 (7)	8,5 (5)	
Preto	22,0 (13)	20,3 (12)	
Castanho	55,9 (33)	52,5 (31)	
<i>Eférides</i>	13,6 (8)	1,7 (1)	0,032
<i>Lentigos solares</i>	55,9 (33)	52,5 (31)	0,854
<i>Queimadura solar prévia</i>	62,1 (36)	42,1 (24)	0,032
<i>Número de nevos melanocíticos</i>			0,447
< 20	79,7 (47)	88,1 (52)	
20-50	13,6 (8)	8,5 (5)	
> 50	6,8 (4)	3,4 (2)	
<i>Nevos atípicos</i>	13,6 (8)	6,8 (4)	0,223
<i>Queratoses atípicas</i>	22,0 (13)	28,8 (17)	0,398

Tabela 4 Associação entre espessura e variáveis clínicas em doentes com melanoma maligno

Variáveis	Espessura, % (n)		Valor p
	≤ 1 mm (n = 59)	> 1 mm (n = 60)	
<i>Localização</i>			0,147
Cabeça e pescoço	28,8 (17)	26,7 (16)	
Tronco	39,0 (23)	31,7 (19)	
Membro superior (exceto mão)	6,8 (4)	5,0 (3)	
Mão	3,4 (2)	3,3 (2)	
Membro inferior (exceto pé)	18,6 (11)	13,3 (8)	
Pé	3,4 (2)	20,0 (12)	
<i>Assimetria</i>			0,725
Simétrico	11,5 (6)	9,4 (5)	
Assimétrico	88,5 (46)	90,6 (48)	
<i>Bordo</i>			0,810
Regular	13,0 (7)	14,5 (8)	
Irregular	87,0 (47)	85,5 (47)	
<i>Coloração</i>			< 0,001
Não pigmentado	0,0 (0)	17,5 (10)	
Pigmentado	100,0 (56)	82,5 (47)	
<i>Mudança de cor recente</i>	58,3 (28)	59,6 (31)	0,896
<i>Crescimento recente</i>	74,5 (38)	83,9 (47)	0,229

Tabela 5 Fatores preditores da espessura >1 mm em doentes com melanoma maligno

Dimensão	Análise univariada		Análise multivariada	
	RR (95% IC)	Valor p	RR (95% IC)	Valor p
Idade ≥ 40 anos	6,679 (0,779-57,298)	0,083	NA/NC	
Efélides	0,110 (0,013-0,909)	0,041	NA/NC	
Queimadura solar prévia	0,444 (0,211-0,938)	0,033	0,626 (0,244-1,610)	0,331
Rede/pseudo-rede pigmentar atípica	0,168 (0,068-0,413)	< 0,001	0,168 (0,058-0,491)	0,001
Padrão vascular atípico	8,104 (3,488-18,828)	< 0,001	6,621 (2,462-17,807)	< 0,001
Linhas brancas brilhantes	13,020 (1,623-104,445)	0,016	7,005 (0,682-71,939)	0,101

NA/NC, não aplicável ou calculável; RR, risco relativo; 95% IC, intervalo de confiança a 95%.

de rede/pseudo-rede pigmentar atípica (86,4%; $p < 0,001$) e de rede pigmentar negativa (8,6%; $p = 0,027$) esteve associada a uma espessura ≤ 1 mm, enquanto a presença de um padrão vascular atípico (65,0%; $p < 0,001$) e de linhas brancas brilhantes (18,3%; $p = 0,003$) foi mais frequente nos melanomas com espessura > 1 mm (tabela 2).

A tabela 3 compara a distribuição de variáveis demográficas e epidemiológicas entre pacientes com melanoma maligno de diferentes espessuras. A frequência de indivíduos com mais de 40 anos (98,3%; $p = 0,049$) foi significativamente superior quando a espessura era > 1 mm, e essa característica esteve associada a uma menor frequência de efélides (1,7%; $p = 0,032$) e de queimaduras solares prévias (42,1%; $p = 0,032$). Sexo, fototipo, cor dos olhos, cor do cabelo, presença de lentigos solares, número de nevos melanocíticos e presença de nevos atípicos e queratoses actínicas não diferiu significativamente de acordo com a espessura do melanoma.

A ausência de pigmentação (melanoma amelanótico) associou-se a espessura > 1 mm (17,5%; $p < 0,001$). Não

se observaram diferenças significativas relativamente à localização do melanoma, assimetria, bordo, mudança de cor e crescimento recente em função da espessura (tabela 4).

A tabela 5 representa os resultados da regressão logística univariada e multivariada sobre fatores preditivos de uma espessura > 1 mm em doentes com melanoma maligno. Na análise univariada, a presença de efélides, queimadura solar prévia e de rede/pseudo-rede pigmentar atípica foram preditivos de espessura < 1 mm, mas a presença de padrão vascular atípico ou de linhas brancas brilhantes relacionou-se com espessura > 1 mm. O modelo de regressão multivariado permitiu explicar 49,7% da variância associada à espessura ($R^2 = 0,497$) e identificou o padrão vascular atípico (risco relativo de 6,621; $p < 0,001$) como fator preditivo independente de espessura > 1 mm. Ao contrário, a rede/pseudo-rede pigmentada atípica (risco relativo de 0,168; $p = 0,001$) foi identificada como um fator preditivo de espessura < 1 mm.

Discussão

Das variáveis clínicas e epidemiológicas estudadas, apenas a presença de efélides e a história de queimadura solar prévia foram identificadas como fatores preditivos de melanomas finos, fatos não relatados consistentemente em estudos prévios.¹³ Este resultado poderá ser explicado pelo reconhecimento das efélides e de queimaduras solares como fatores de risco para desenvolvimento de neoplasias cutâneas e consequente adoção de medidas de prevenção secundária, como o recurso ao autoexame regular da pele.

Estudos prévios comprovaram a existência de uma associação entre a rede/pseudo-rede pigmentar atípica e melanomas finos, bem como uma associação entre o padrão vascular atípico e linhas brancas brilhantes com melanomas de maior espessura.^{8,9} Contudo, ao contrário de outras séries, a presença de véu azul-acinzentado e de estrias não mostrou relação com melanomas de espessura > 1 mm.⁸⁻¹⁰

Após a regressão multivariada, apenas o padrão vascular atípico e a rede/pseudo-rede pigmentada atípica se distinguiram respectivamente como fatores preditivos independentes de melanomas mais espessos que 1 mm e de melanomas com 1 mm ou menos de espessura. Essas associações sugerem que melanomas mais invasivos têm maior neovascularização, representada ao dermatoscópio por vasos atípicos, e que melanomas com espessura ≤ 1 mm mantêm a junção dermoepidérmica intacta, já que a rede pigmentada atípica corresponde à proliferação melanocítica atípica junctional.¹⁴

Salientam-se limitações como a falta de dados relativos a algumas das variáveis estudadas e a ausência de correlação ótima entre a análise dermatoscópica, feita num plano horizontal, e o exame anatomopatológico, realizado por meio de biópsia vertical. Para além disso, no futuro, será relevante realizar estudos de coorte prospectivos para confirmação dos resultados obtidos.

Conclusões

A biópsia incisional acarreta o risco de subestimar a espessura, levando a um subestadiamento e a eventuais imprecisões na definição das margens apropriadas de excisão e na indicação da biópsia de linfonodo sentinela. A dermatoscopia é uma técnica potencialmente útil para a redução dos erros de subestadiamento, pois possibilita a escolha do local mais adequado para a realização da biópsia incisional – deve-se evitar zonas onde exista apenas rede pigmentada atípica (relacionadas com espessuras tumorais mais baixas) e incidir de preferência em zonas onde se observem vasos atípicos (associadas a espessuras mais elevadas).

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ana Rita Silva: Análise estatística; concepção e planeamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

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

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol.* 2018;93:19–26.
2. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnosis - Update 2019. *Eur J Cancer.* 2020;126:141–58.
3. Group W, Swetter SM, Tsao H. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Dermatology.* 2018;80:208–50.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599–609.
5. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. *Eur J Cancer.* 2020;126:159–77.
6. Etkorn J, Sharkey J, Grunyk J, Shin T, Sobanko J, Miller C. Frequency of and risk factor for melanoma upstaging after wide local excision of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:341–8.
7. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3:159–65.
8. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, Giorgi V, Delfino M. Clinical and dermatoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:61–8.
9. Stante M, Giorgi V, Cappugi P, Giannotti B. Non-invasive analysis of melanoma thickness by means of dermoscopy: a retrospective study. *Melanoma Res.* 2001;11:147–52.
10. Martínez-Piva MM, Vacas AS, Kowalczyk MVR, Gallo F, Vasconcelos MR, Mazzuocolo LD. Dermoscopy as a Tool for Estimating Breslow Thickness in Melanoma. *Actas dermosifiliográficas (Engl Ed).* 2021;112:434–40.
11. Ribero S, Argenziano G, Lallas A, Moscarella E, Benati E, Raucci M, et al. Dermoscopic features predicting the presence of mitoses in thin melanoma. *J Dermatol Sci.* 2017;86:158–61.
12. Deinlein T, Arzberger E, Zalaudek I, Massone C, Garcias-Ladaria J, Oliveira A, et al. Dermoscopic characteristics of melanoma according to the criteria, ulceration and mitotic rate of the AJCC 2009 staging system for melanoma. *PLoS One.* 2017;12:1–9.
13. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea J. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanoma in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:50–6.
14. Kasuya A, Aoshima M, Fukuchi K, Shimauchi T, Fujiyama T, Tokura Y. An intuitive explanation of dermoscopic structures by digitally reconstructed pathological horizontal top-down view images. *Sci Rep.* 2019;9:1–7.