Versão revista do manuscrito: MELANOMA MALIGNO CUTÂNEO: ESTUDO RETROSPETIVO

Resposta às revisões solicitadas:

**Revisor A**

**Comentário 1:** Título: incompleto. Deve ser acrescentado o local do estudo (H. São
João, no Porto) e os anos do estudo (2006-2012)

**Resposta:** O título foi alterado para: “Melanoma Maligno Cutâneo: estudo retrospetivo de 7 anos (2006-2012) no Centro Hospitalar de S. João, Porto”

**Comentário 2:** Resumo: tem de estar de acordo com a reformulação do artigo.

**Resposta:** Na secção “Resultados” foram acrescentadas as 3 últimas linhas, com informação adicional referente aos parâmetros: ulceração, estadio do melanoma e número de doentes que evoluíram com metastização.

**Comentário 3:** Introdução: muito longa. Retirar o parágrafo 5, página 4 e 5, dos
tipos clinico-patológicos de melanoma.

**Resposta:** Foi retirado o parágrafo 5 referente aos tipos clínico-patológicos de melanoma.

**Comentário 4:** Métodos: falta a descrição detalhada dos métodos estatísticos.

**Resposta:** Foi efetuada descrição mais detalhada relativa à análise estatística.

**Comentário 5:** Resultados: necessidade de reformular e juntar novos quadros e tabelas.

**Resposta:** Foi efetuada reformulação dos Resultados de acordo com a introdução de novas figuras e tabelas:

* Foi adicionada a figura 2 – “Distribuição do melanoma maligno cutâneo de acordo com o subtipo histológico e localização anatómica”.
* Foi adicionada a figura 3- “Distribuição do melanoma maligno cutâneo de acordo com o subtipo histológico e grupo etário”.
* Reformulação da Tabela 1: “Características clínico-patológicas dos doentes com melanoma cutâneo”, baseada nas Tabelas dos artigos de Nagore
* Foi adicionada a Tabela 2: “Características clínico-patológicas do melanoma de acordo com a espessura tumoral”, também baseada no artigo de Nagore (“Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. Acta Derm Venereol. 2006; 86 (1): 50-6”)

**Comentário 6:** Discussão: este trabalho só se justifica se comparado com estudos
semelhantes de incidência de prevalência de melanoma nos Países do Sul
da Europa como Espanha e Itália.

**Resposta:** Foram efetuadas as seguintes comparações:

* Pág. 14, parágafo 2.: Incidência do melanoma em Portugal relativamente a outros países do Sul da Europa
* Pág.14, parágrafo 5: São introduzidas referências a artigos Portugueses, relativamente ao predomínio do melanoma no sexo feminino.
* Pág.15, parágrafo 3: Feita referência a artigo Português, relativamente às localizações anatómicas mais frequentemente envolvidas de acordo com o género.
* Pág.15, parágrafo 4: Foram realizadas comparações com séries nacionais/internacionais referentes à prevalência do melanoma do tipo acrolentiginoso encontrada neste estudo.

**Comentário 7:** Conclusão: necessitam de reformulação.

**Resposta:** Nas conclusões foram acrescentados os 2 últimos parágrafos (pág. 19).

**Comentário 8:** Referências: grandes falhas. É necessário incluir os artigos de
Portugal, Espanha e Itália como:

• Revista da SPDV 2007; 65(4): 495-502 Márcia Ferreira e Manuela Selores. Revisão de melanomas do H. Santo António do Porto (1996 - 2006)

 • Acta Derm Venereol 2006; 86: 50-56 Eduardo Nagore. Clinicopathological  Analysis of 1571 Cutaneous Malignant melanomas in Valencia, Spain.

 • Actas  Dermosifiliogr. 2013 Nov;104 (9):789-99. Ríos L, Nagore E.
 Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous. Melanoma Registry: 15 years of experience.

 • J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012  Feb; 26(2): 194-9. Chiarugi
A(1), Nardini P. Familial and sporadic  melanoma: different clinical
and histopathological features in the Italian population – a multicentre epidemiological study - by GIPMe (Italian Multidisciplinary Group on Melanoma).

 • J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar 31. Ambrosini-Spaltro A(1), Dal Cappello T, Deluca J, Carriere C, Mazzoleni G, Eisendle K. Melanoma incidence and Breslow tumour thickness development in the central Alpine region of South Tyrol from 1998 to  2012: a population-based study.

**Resposta:** Foram incluídas referências de artigos de Portugal, Itália e Espanha, conforme sugestões (referências nº: 15-16, 19, 21-22).

**Comentário 9:** Tabelas / Figuras: utilizar o mesmo tipo de variáveis que o trabalho de
Nagore.
**Resposta:** Foi efetuada reformulação das tabelas/figuras de acordo com o trabalho de Nagore.

**Revisor B**

**Comentário 1:** Na secção material e métodos – No estudo estatístico não se
refere o teste de Welch depois referido nos resultados.

**Resposta:** Foi efetuada descrição mais detalhada da análise estatística, incluindo o teste de Welch.

**Comentário 2:** Para melhor precisão dos dados, seria melhor referir os valores de
idades e tempos de evolução e seguimento, espessura do tumor, etc..., não
simplesmente como média, mas como a média (mean) e desvio padrão.
**Resposta:** Efetuada reformulação, com acréscimo dos valores dos desvios padrão.

**Comentário 3:** Na descrição de outros parâmetros histológicos seria importante
referir dados referentes à ulceração que depois é definida como marcador
de prognóstico.

**Resposta:** Efetuada reformulação: foram introduzidos dados referentes à ulceração (pág. 10, parágrafo 5).

**Comentário 4:** Seria importante definir os graus de Breslow/espessura dos doentes que no presente estudo foram submetidos a gg sentinela.

**Resposta:** A informação referente aos doentes submetidos a pesquisa do gânglio sentinela, foi complementada com os índices de Breslow (pág. 11, parágrafo 4.)

**Comentário 5:** A relação entre ulceração e metastização não pode ser analisada
de forma isolada, mas deveria haver uma análise multivariada para avaliar
se a ulceração (que ocorre sobretudo nos tumores mais espessos) deixa de
ter significado qdo a espessura é tb considerada. O mesmo, ou distinto,
poderá ocorrer para a localização anatómica.

**Resposta:** Efetuando a análise multivariada, a ulceração manteve-se como fator de risco independente para metastização OR 5,5 (IC 95%: 1,5-20,8). (pág.12, parágrafo 2).

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre a localização anatómica do melanoma e a ocorrência de metástases.

**Comentário 6:** Na definição do risco seria importante calcular OR com um determinado intervalo de confiança

**Resposta:** Na secção resultados foram definidos riscos acrescidos de metastização para os doentes com melanomas ulcerados, bem como para os doentes com gânglio sentinela positivo. Faltavam os IC. A cada uma das definições de risco referidas foram acrecentados os respetivos IC95% (pág. 12, parágrafos 2 e 3).

**Comentário 7:** Seria importante caracterizar a população dos 15 doentes que faleceram– tempo após diagnóstico, bem como espessura do tumor original.
**Resposta:** Foi efetuada reformulação, tendo sido acrescentados dados referentes à espessura do tumor e ao período de tempo que decorreu entre o diagnóstico de melanoma e o óbito (pág.13).

**Comentário 8:** O fototipo dos pacientes não foi avaliado?

**Resposta:** Consideramos importante a caracterização dos doentes relativamente ao fototipo, no entanto, não foi possível obter essa informação (limitação inerente aos estudos retrospetivos). Dos 148 processos clínicos, apenas um ou outro, faziam referência ao fototipo do doente.

**Comentário 9:** O subgrupo de pacientes com basaliomas e queratoses actínicas poderia ser caracterizado em termos de sexo e idade.

**Resposta:** Completou-se a informação com dados referentes ao sexo e idade dos doentes com cancro cutâneo não melanoma e queratoses actínicas (pág. 9, parágrafo 2).

**Comentário 10:** Além da localização aos pés no caso do acromelanoma, poderia comentar tb a sua frequência relativa em comparação a outras séries, Portuguesas,
Europeias, Japonesas. Como parece haver diferenças neste tipo de melanoma
seria de caracterizar, além do sexo, a idade destes pacientes e, eventualmente, a espessura do tumor e a percentagem de formas periungueais e acrómicas.
**Resposta:** Foram acrescentados dados relativos à idade dos doentes e índice de Breslow médio, e comparada a frequência do acromelanoma no nosso estudo (elevada) com outras séries portuguesas/europeias (Itália, Espanha) e Japão. (pág. 15, último parágrafo)

No que concerne às percentagens de formas periungueais e acrómicas, não nos foi possível obter essa informação.

**Comentário 11:** Além do sexo, a diferença de idades nos diferentes tipos principais de
melanoma tb poderia ser abordada.

**Resposta:** Foi adicionada a figura 3-“Distribuição do melanoma maligno cutâneo de acordo com o subtipo histológico e grupo etário”

**Outros comentários:**

* Em vez de Breslow – usar “índice de Breslow” – Ex.: - Pg 9 – Substituir (média Breslow:5,4 mm) por: (índice de Breslow médio 5,4 mm ±
... desvio padrão).

**Resposta:** Efetuada correção em conformidade.

* Pag. 16 – penúltimo parágrafo – Não diria que os melanomas finos são
de “bom” prognóstico, mas de “melhor” prognóstico. Alguns tb são
fatais.

**Resposta:** Efetuada correção.