

Melanoma Maligno

Malignant Melanoma

José Zago Pulido*

Resumo

O autor faz uma revisão didática sobre o melanoma maligno, abordando a prevenção, o rastreamento, diagnóstico, estadiamento clínico e comenta sobre os fatores prognósticos. Analisa o papel da pesquisa do linfonodo sentinela e dá ênfase na discussão sobre as alternativas de tratamento sistêmico sustentado em evidências científicas.

Palavras-chave

Melanoma maligno, câncer de pele, melanoma cutâneo.

Abstract

The author makes a review of malignant melanoma, addressing the prevention, screening, diagnosis, clinical staging and commented on the prognostic factors. Analyse the role of sentinel lymph node and focuses the discussion on alternatives to systemic treatment sustained on scientific evidence.

Key words

Malignant melanoma, skin cancer, cutaneous melanoma

A incidência do melanoma cutâneo vem aumentando nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, só no ano de 2006, foram diagnosticados 62.190 casos novos e 7.910 mortes; no Brasil, em 2006, a expectativa foi de 2.710 casos novos em homens e 3.050 casos novos em mulheres. Embora represente apenas 5% no número de casos novos de câncer de pele, o melanoma é responsável pela maioria das mortes por câncer de pele, devido a propensão a metastatizar e a pobre resposta a terapêuticas disponíveis.

O melanoma cutâneo origina-se dos melanócitos, células responsáveis pela pigmentação nos humanos. Ele afeta principalmente a população adulta jovem de pele clara. Pelo fato de um de seus fatores de risco, a exposição solar, ser um fator mutável, esta patologia tem chamado a atenção de médicos e provedores de saúde, no sentido de prevenir e diagnosticar precocemente esta doença em populações de alto risco.

PREVENÇÃO E RASTREAMENTO

Como previamente descrito, exposição solar é um fator de risco para desenvolvimento de melanoma, e é mutável. Assim, recomenda-se evitar a exposição solar entre 10h e 15h (se a exposição for necessária, proteger-se com uso de roupas e chapéu). O uso de protetores contra a irradiação ultravioleta (protetor solar), com fator 15 ou maior também é recomendado. No entanto, até o momento, sabe-se que protetores solares evitam queimaduras agudas, mas ainda é incerto se protegem contra o surgimento de melanoma. Desta forma, a exposição solar excessiva, principalmente em

horários inadequados deve ser evitada (1, 2, 3).

Auto-exame de lesões de pele: estar atento a alterações na cor, forma, tamanhos e bordas de lesões cutâneas existentes (ABCD – Assimetria, Bordas, Cor, Diâmetro). Aproximadamente metade dos casos de melanoma podem ser detectados pelo paciente ou membros da sua família. Toda lesão com características suspeitas deve ser removida e enviada a exame histopatológico. Apenas 25 a 50% dos melanomas esporádicos crescem em nevos; a maioria surgem em áreas da pele com aparência normal. O uso da dermatoscopia (microscopia epiluminescente), por mãos experientes, comprovadamente melhora a acurácia na análise de lesões pigmentadas de difícil diferenciação diagnóstica.

DIAGNÓSTICO

Se o diagnóstico de melanoma for feito em uma fase inicial de sua história natural, a excisão cirúrgica usualmente é curativa. O melanoma cutâneo pode ocorrer em qualquer parte do corpo, mas é mais comum no tronco (nos homens) e nas extremidades inferiores (nas mulheres). Os sinais clássicos de melanoma cutâneo são alterações em lesões pigmentadas (como tamanho e coloração), ou na sua superfície (nodularidade, ulceração, sangramento) e prurido, tanto em lesões antigas como em lesões mais recentes. Menos comumente, aproximadamente 1% dos melanomas podem ser desprovidos de pigmentos e são considerados melanomas amelanóticos. Há 5 diferentes apresentações clínicas de melanoma: melanoma lentigo maligno; melanoma de disseminação superficial; melanoma maligno nodular; melanoma lentiginoso acral e melanoma lentiginoso de mucosas.

* Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital Evangélico de Cachoeiro do Itapemirim – ES.

Quadro 1

Características clínicas dos diferentes tipos de melanoma

Tipo de Melanoma	Localização comum	Idade Média	História natural e características do crescimento radial
Melanoma lentigo maligno	Áreas de exposição solar, mais comumente cabeça e pescoço	70 anos	Geralmente são lesões grandes (3 a 4 cm), achatadas, de coloração bronzeado para preto, geralmente com lesão precursora (lentigo maligno) por 5 a 10 anos. Hipopigmentação do tecido ao redor. Representa 10% dos melanomas.
Melanoma de disseminação superficial	Toda a superfície corporal	56 anos	Comumente associado com a síndrome do nevus displásico. Tipicamente, o diagnóstico é feito por mudança em uma lesão pré-existente. Inicialmente vão desde lesões achatadas a levemente elevadas, margens irregulares, coloração marron, preta e rosa. Representa 70% dos melanomas.
Melanoma nodular maligno	Toda a superfície corporal	49 anos	Mais comumente cresce no tronco. A lesão é usualmente escura e freqüentemente de coloração uniforme. É notável a completa ausência de anormalidades dos melanócitos na epiderme adjacente. Geralmente não tem uma fase de crescimento radial e é associado com rápido crescimento vertical. Representa 10 a 15% dos melanomas.
Melanoma lentiginoso Acral	Palma das mãos, sola dos pés e subungueal	59 anos	Na maioria dos casos são lesões grandes, com bordas irregulares, usualmente de coloração marron. O subungueal mais comumente ocorre no 1º quirodáctilo ou pododáctilo.
Melanoma lentiginoso de mucosa	Oral, ocular, de mucosa genital	56 anos	Semelhante ao melanoma lentiginoso acral, ocorrendo em uma variedade de tecido mucoso.

Adaptado do Holland

FATORES DE RISCO

De uma maneira geral, os fatores de risco para melanoma caem dentro de duas categorias: suscetibilidade para desenvolvê-lo e exposição a radiação ultravioleta.

Indivíduos suscetíveis possuem pele clara, cabelo loiro ou vermelho, olhos azuis ou verdes e uma tendência a queimadura solar e não ficam bronzeados com facilidade. Mais raramente, existe uma síndrome autossômica dominante de nevos atípicos, com penetrância variável. Indivíduos portadores desta síndrome apresentam aproximadamente 100% de risco de desenvolver melanoma ao longo da vida. A presença de nevo congênito gigante também é um fator de risco para melanoma e sua excisão na fase inicial da vida é recomendada sempre que possível. Indivíduos com uma história pessoal de melanoma tem aproximadamente 5% de risco de desenvolver um novo melanoma ao longo da vida.

Em relação à irradiação ultravioleta, vários estudos tem comprovado a relação entre exposição solar, principalmente na fase inicial da vida, e um risco aumentado para melanoma em alguns indivíduos. Estima-se um aumento no risco de desenvolver melanoma de 2 a 3 vezes em indivíduos que tem queimadura solar facilmente, dificilmente ficam bronzeados e que já tiveram pelo menos uma queimadura solar antes dos 18 anos de idade. Como exposição solar é um fator mutável, recomenda-se minimiza-la o máximo possível, especialmente em indivíduos jovens (1, 2, 3).

ESTADIAMENTO

Pacientes com diagnóstico de melanoma estadios clínico I e II devem realizar pelo menos RX de tórax e dosagens de DHL e fosfatase alcalina. Outros exames não são recomendados, a não ser se houver sintomas ou sinais que necessitem investigação. Para pacientes com estadio III deve-se solicitar hemograma, provas de função hepática, DHL e TC de tórax e abdome (incluir TC de pelve em casos de metástases abaixo da cicatriz umbilical). RNM é opcional (deve ser realizada em pacientes candidatos a terapia adjuvante). Cintilografia óssea deve ser realizada somente se houver sintomas. PET scan é recomendado, se disponível. Para o estadio IV, além dos exames do estadio III, incluir RNM do crânio, principalmente se o paciente for candidato a tratamento com agentes biológicos. Em pacientes com estadio I a III com lesões suspeitas de metástases (principalmente lesão única), a realização de uma biópsia ou excisão com comprovação histológica é fortemente recomendada antes de considerar o paciente estadio IV (4).

NÍVEIS DE CLARK

Nível I – lesão envolvendo apenas a epiderme (melanoma in situ)

Nível II – Invasão da derme papilar mas não alcança a interface da derme papilar-reticular

Nível III – Invasão preenche e expande a derme papilar mas não penetra a derme reticular

Nível IV – Invasão penetra a derme reticular mas não penetra o tecido subcutâneo

Nível V – Invade através da derme reticular e penetra o tecido

ESTADIAMENTO TNM

Tumor primário (T)

Tx: tumor primário não pode ser acessado

T0: sem evidência de tumor primário

Tis: melanoma in situ

T1: 0,1-1,0 mm espessura

T1a: sem ulceração e nível II/III; T1b: com ulceração ou nível IV/V

T2: 1,01-2,0 mm espessura
 T2a: sem ulceração; T2b: com ulceração
 T3: 2,01-4,0 mm espessura
 T3a: sem ulceração; T3b: com ulceração
 T4: > 4,0 mm espessura
 T4a: sem ulceração; T4b: com ulceração
 Nx: linfonodo não pode ser acessado

Linfonodos regionais (N)

N0: sem metástase para linfonodo regional
 N1: metástase para um linfonodo
 N1a: micrometástase (cl clinicamente oculta)
 N1b: macrometástase (cl clinicamente aparente)
 N2: metástase para 2 a 3 linfonodos ou metástase em trânsito sem metástase nodal
 N2a: micrometástase
 N2b: macrometástase
 N2c: metástase satélite em trânsito e sem metástase nodal
 N3: metástase em 4 ou mais linfonodos ou metástase em trânsito com metástase nodal

Metástases à distância (M)

Mx: metástase não pode ser acessada
 M0: sem metástase à distância
 M1: metástase à distância
 M1a: pele, subcutâneo, metástase para linfonodo à distância
 M1b: metástase pulmonar
 M1c: todas as outras metástases viscerais, ou qualquer metástase à distância com elevação da desidrogenase láctica.

GRUPOS DE ESTADIAMENTO CLÍNICO:

Estágio 0: TisN0M0
 Estágio IA: T1aN0M0
 Estágio IB: T1bN0M0 e T2aN0M0
 Estágio IIA: T2bN0M0 e T3aN0M0
 Estágio IIB: T3bN0M0 e T4aN0M0
 Estágio IIC: T4bN0M0
 Estágio IIIA: T1-4aN1aM0 e T1-4aN2aM0
 Estágio IIIB: T1-4bN1aM0; T1-4bN2aM0; T1-4aN1bM0; T1-4aN2bM0; T1-4a/bN2cM0
 Estágio IIIC: T1-4bN1bM0; T1-2bN2bM0; Qualquer TN3M0
 Estágio IV: QualquerT, Qualquer N, M1

FATORES PROGNÓSTICOS

Fatores como espessura, ulceração e metástase para linfonodos influenciam negativamente o prognóstico de melanoma. A figura 1 mostra a curva de sobrevida em 15 anos de pacientes com melanoma estadiado de I a IV.

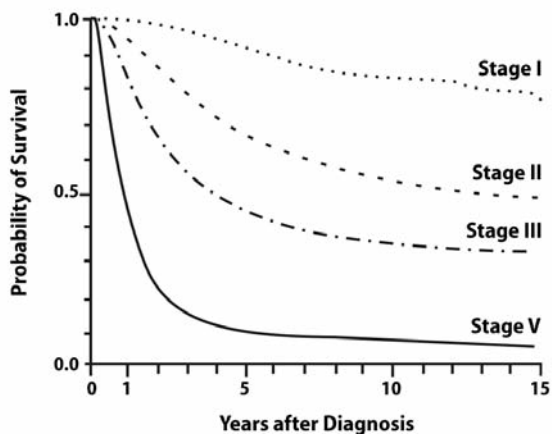


Figura 1. Curva de sobrevida em 15 anos de pacientes com melanoma estadiado I a IV (Adaptado do New Engl J Med 2004; 351:998-1012.)

TRATAMENTO

TRATAMENTO CIRÚRGICO: Ampla excisão local é o tratamento de escolha para o tratamento do melanoma. Vários estudos randomizados têm sido realizados para determinar a margem ideal de ressecção baseando-se na espessura do tumor primário (5). Para melanoma “in situ”, margens de 0,5 a 1 cm ao redor da lesão visível ou cicatriz da biópsia é recomendado. Para melanomas com 1 mm de espessura ou menos, 1 cm de margem é o recomendado. Para melanomas com espessura entre 1,01 a 2 mm, recomenda-se 2 cm de margem, se anatomicamente possível. Para melanomas com espessura de 2,01 mm ou mais recomenda-se uma margem de 2 a 3 cm (6, 7). Melanomas em locais não usuais (orelha, dedos, região subungueal e sola dos pés) são incomuns e requerem tratamento cirúrgico especial, obtendo-se a melhor margem cirúrgica com a menor seqüela possível.

Quadro 2

Taxa de recidiva e sobrevida global em estudos randomizados para a margem de excisão

Estudo	Espessura tumor (mm)	Margem cirúrgica (cm)	Número de pacientes	Taxa de recidiva %	Sobrevida Global %
World Health Organization	< ou = 2,0	1	305	RL 2,6 em 12a	87,2 em 12a
		3	307	RL 0,98 em 12a	85,1 em 12a
French Cooperative Trial	< ou = 2,0	2	161	RL 0,62 em 10a	87 em 10a
		5	165	RL 2,4 em 10a	86 em 10a
Swedish Melanoma Trial Group	< ou = 2,0	2	476	RL 0,6 em 10a	79 em 10a
		5	513	RL 1 em 10a	76 em 10a
United States Intergroup Trial	1,0 - 4,0	2	238	RL 2,1 em 10a	70 em 10a
		4	230	RL 2,6 em 10a	77 em 10a
United Kingdom Melanoma Study Group Trial	> 2,0	1	453	RL 3,3 em 5a RLR 37 em 5a	68,2 em 5a
		3	447	RL 2,8 em 5a RLR 31* em 5a	70 em 5a

RL – Recidiva local; RLR – Recidiva locoregional.

* p=0,05

ANÁLISE DOS LINFONODOS REGIONAIS

O interesse em dissecação eletiva dos linfonodos regionais veio da hipótese de que as células do melanoma se disseminarão para os linfonodos regionais antes de metastatizar amplamente. Quatro estudos randomizados testaram a hipótese de dissecação eletiva e todos foram negativos. No início da década

de 90, foi desenvolvida a técnica de pesquisa do linfonodo sentinela usando azul de metileno, com uma taxa de resultados falso-negativo menor do que 1%. Protocolos correntes utilizam o tecnecio-99m e o *gamma probe* em adição ao azul de metileno, para maximizar a acurácia na localização do linfonodo sentinela. O linfonodo sentinela deve ser fixado e analisado pelo método de hematoxilina-eosina (HE) e por imunohistoquímica (S-100, HMB-45, MATR-1), visto que o HE sozinho tem uma taxa de resultados falso-positivo de 12%. A probabilidade de detecção de metástase no linfonodo sentinela é baseada na espessura da lesão: lesões menores de 0,8mm (1%); 0,8 a 1,49mm (8%); 1,5 a 3,99mm (23%); 4,0mm ou maior (36%). A positividade do linfonodo sentinela é considerado um fator prognóstico com impacto negativo maior do que o Breslow e a presença de ulceração, e possibilita a identificação de pacientes que podem vir a se beneficiar de uma intervenção terapêutica precoce. Recomenda-se a sua pesquisa para todos os pacientes com melanoma > 1mm e para pacientes com melanoma < 1mm e ulceração ou Clark IV (8). Pacientes com linfonodo sentinela positivo devem ser submetidos a linfadenectomia radical (9).

TERAPIA ADJUVANTE

O uso de interferon (INF-2b) adjuvante em altas doses mostrou melhora na sobrevida livre de recidiva em três estudos cooperativos e melhora na sobrevida global em dois deles, levando a aprovação desta terapia para pacientes com melanomas com mais de 4mm de espessura (IIB ou IIC) ou envolvimento de linfonodos regionais (III), sem patologias sérias pré-existente e com uma expectativa de vida maior do que 10 anos (10). Esta terapia com altas doses causa muitos efeitos colaterais (fadiga, sintomas constitucionais, cefaléia, náuseas, perda de peso, mielossupressão, depressão) freqüentemente requerendo redução de doses e por isso deve ser administrada por profissional que seja familiarizado com a sua toxicidade. As críticas ao uso do INF-2b estão relacionadas ao fato de ser um tratamento tóxico e sem evidências de vantagem consistente na sobrevida a longo prazo. A despeito da toxicidade, modesta eficácia e custo elevado do INF-2b, análises retrospectivas mostram que o uso deste agente é associado com melhora na qualidade de vida e apresenta um custo-benefício favorável.

Várias vacinas têm sido investigadas como terapia adjuvante potencial para pacientes com melanoma de alto risco. Poucos estudos de fase III testaram a eficácia das vacinas. Apesar de alguns resultados animadores, estudos prospectivos confirmando estes resultados são necessários para que a terapia com vacinas possa ser considerada como uma opção de terapia adjuvante.

Radioterapia adjuvante deve ser considerada em pacientes com envolvimento extranodal, presença de linfonodos coalescentes e no envolvimento linfonodal em pacientes com melanoma de cabeça e pescoço.

Em pacientes com metástases em trânsito ou satélite, para os casos com pouca doença e com possibilidade de ressecção, a excisão completa com margens negativas é o tratamento preferido; paciente com metástase em trânsito única completamente ressecada realizar análise do linfonodo sentinela pela alta probabilidade de metástase linfonodal; paciente com um número finito de metástases em trânsito que não seja possível excisão completa as opções são injeção intralesional com BCG ou Interferon, perfusão isolada hipertérmica de membro com melfalan, radioterapia (baixa eficácia) e terapia sistêmica (particularmente após falha de terapia local e/ou regional) podem ser consideradas.

Tabela 1
Sobrevida livre de recidiva e sobrevida global em estudos que usaram interferon adjuvante para melanoma em estadio III

Estudo	Número de pacientes	Sobrevida Livre de Recidiva em 5 anos %	p	Sobrevida Global em 5 anos %	p
ECOG 1684					
Interferon	143	37	0,002	46	0,02
Altas doses					
Observação	137	26	0,07	37	
ECOG 1690					
Interferon	203	44	0,12	52	0,74
Altas Doses					
Interferon	203	40		53	0,67
Dose Baixa					
Observação	202	35		55	
ECOG 1694					
Interferon	385	62 em 2	0,002	78 em	0,009
Altas Doses		anos		2 anos	
Vacina GMK	389	49 em 2		73 em	
		anos		2 anos	

TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

A abordagem terapêutica dos pacientes com melanoma estágio IV (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia) varia de acordo com a localização da metástase, o número de lesões e sítios envolvidos, as condições clínicas e a idade do paciente.

Pacientes com metástase única no cérebro ou metástases pulmonares (neste caso não necessariamente metástase única), devem ser considerados para tratamento cirúrgico. Após tratamento cirúrgico da metástase cerebral recomenda-se radioterapia de todo o cérebro. Pacientes com metástase cerebral não candidatos a cirurgia, cuja lesão seja menor do que 3 cm são candidatos a tratamento radiocirúrgico, seguido de radioterapia total do cérebro.

Para pacientes com metástases cerebral e metástases sistêmica concomitantes, além de radioterapia de todo o cérebro, é necessário tratamento sistêmico. A fotemustina atravessa a barreira hematoencefálica e demonstrou modesta resposta em estudos clínicos fase II e III em melanoma metastático, embora sem impacto na sobrevida. Recomenda-se fotemustina 100mg/m² D1, D8 e D15 concomitante com a radioterapia do cérebro com 4 semanas de repouso. Após, reavaliação e se obtiver resposta continua o tratamento com 100mg/m² a cada 21 dias. Outra opção a considerar para potencializar o efeito da radioterapia no cérebro é administrar temozolomida 75mg/m² VO/dia durante 6 semanas concomitantes.

Para pacientes com doença sistêmica sem metástases para o cérebro, considerar tratamento com bioquimioterapia ou quimioterapia. Embora a recomendação de terapia sistêmica seja amplamente aceita, deve-se salientar que os ensaios clínicos randomizados realizados até o momento não apresentaram vantagem significativa na sobrevida para nenhuma droga ou combinação específica, incluindo a dacarbazina e a interleucina-2 em altas doses, ambas aprovadas para uso. Na decisão sobre o uso de quimioterapia ou bioquimioterapia, deve pesar alguns pontos: a bioquimioterapia induz toxicidade severa e por isso deve ser reservada para pacientes selecionados e administrada por profissional

habitado com os efeitos tóxicos; ela mostrou-se superior a quimioterapia em apenas um estudo randomizado; a bioquimioterapia induz resposta duradoura acima de 3 anos em 5-10% dos pacientes (11, 12, 13).

Vários estudos randomizados também analisaram se a combinação de quimioterapia com dacarbazina seria superior a monoterapia. Estes estudos falharam em mostrar benefício na sobrevida, no entanto há uma tendência para o aumento da resposta global. Recomenda-se considerar tratamento com bioquimioterapia em casos isolados, para pacientes jovens, com desempenho clínico normal (PS 0, pelo ECOG) e sem doença renal, cardíaca, pulmonar ou hepática. Este tratamento deve ser realizado em centros capacitados para atender as intercorrências da bioquimioterapia. Para pacientes que não preenchem critérios para o uso de bioquimioterapia, considerar tratamento com quimioterapia (combinação ou droga única) ou encaminhar para participar de estudo clínico.

SEGUIMENTO

Estágio 0 (In situ) – pelo menos exame anual da pele 1 x ao ano ao longo da vida. Ensinar o paciente a fazer um auto-exame mensal.

Estágio IA – História clínica e exame físico a cada 3 a 12 meses com ênfase nos linfonodos e pele. Ensinar o paciente para auto-exame da pele e linfonodos.

Estágio IB a III – História clínica e exame físico com ênfase em linfonodos e pele a cada 3 a 6 meses por 3 anos, depois a cada 4 a 12 meses por 2 anos e depois anualmente. Rx de tórax, hemograma, LDH, provas de função hepática a cada 3 a 12 meses é opcional. Tomografia será realizado conforme indicação clínica. Considerar auto-exame mensal da pele e linfonodos.

REFERÊNCIAS

1. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, et al.: Risk of cutaneous melanoma in relation to the number, types and sites of naevi: a case control study. *Br J Cancer* 1996 (73) :1605-11.
2. Elwood JM, Jopson J.: Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997 ; 73:198.
3. Dennis L, Beare Freeman LE, Vanbeek MJ.: Sunscreen use and risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med* 2003 ;139:966.
4. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al.: Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001 (19) 3635-48.
5. Hensin T, Michael B, Atkins MD, et al.: Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004 (351) : 998-1012.
6. Thomas JM, Newton-Bishop J, AHern R, et al.: Excision margins in high risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004 (350) : 757-66.
7. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al.: Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow versus wide excision. *Arch Surg* 2002 (137) :1101-15.
8. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, et al.: Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999 (86) :617-27.
9. Bleicher RJ, Essner r, Foshag LJ, et al.: Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2003; 21:1326-31.
10. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al.: High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma:

results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001 (19) : 2370-80.

11. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al.: Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 968-75.
12. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al.: Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (5): 1743-51.
13. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al.: High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000 (6) (Suppl 1): S11-4.