Melanoma cutâneo: doença curável? Revisão de literatura e apresentação de um organograma de investigação e tratamento

Cutaneous melanoma: curable disease? Literature review and presentation of an organogram of investigation and treatment

ANTÔNIO CARLOS MILANO DO CANTO – Professor Adjunto da Faculdade de Medicna da PUCRS – Disciplina de Cirurgia. Médico-Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral e Aparelho Digestivo do Hospital São Lucas – PUCRS. Médico-Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Ernesto Dornelles.
JEFERSON OLIVEIRA – Cirurgião do Aparelho Digestivo. Médico-Cirurgião do Hospital São Lucas – PUCRS.

Hospital São Lucas – PUCRS.

✉ Endereço para correspondência:
Jeferson Oliveira
Avenida Carlos Gomes, 141/402
91480-003 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3328-6942
jeferson@via-rs.net

RESUMO

O melanoma cutâneo é hoje o tumor que mais cresce em incidência no mundo. Representa cerca de 4% dos tumores cutâneos. Apresenta prognóstico bem mais reservado em relação ao carcinoma basocelular e epidermóides. Tem fatores de risco bem estudados, como, por exemplo, a história familiar e a exposição solar demasiada. Apresenta como fator prognóstico principal a presença de linfonodos comprometidos nas respectivas cadeias de drenagem. A primeira linha de tratamento é a cirúrgica, destacando-se na área de tratamento medicamentoso o uso de drogas biológicas, como interferon e a interleucina. Seu prognóstico geral de sobrevida em 10 anos varia entre 85% em países desenvolvidos, até 56% em países em desenvolvimento. Os autores realizam uma revisão bibliográfica criteriosa, além de proporem um organograma de investigação e tratamento baseado em dados de literatura internacional.

UNITERMOS: Melanoma Cutâneo, Linfonodo-Sentinela, Tumores Cutâneos, Tratamento Cirúrgico do Melanoma.

ABSTRACT

At the present time the incidence of cutaneous melanoma is growing very fast and it has the highest rising rates in the world. It is responsible for approximately 4% of the cutaneous tumors, and has a worse prognosis when compared to basocelular or epidermoidis. Some risk factors are well studied, like the family history and excess of sun exposure. The most important prognostic factor is the lymph nodes involvement. The gold standard treatment, when possible, is surgery. The pharmacologic treatment is based on the use of biologic drugs like interferon and interleukins. The general prognosis varies from a survival of 56% in 10 years in underdeveloped countries to 85% in developed ones. The authors perform a careful review of the literature and propose a diagnosis and treatment protocol for these patients.

KEYWORDS: *Cutaneous Melanoma, Sentinel Lymph Node, Cutaneous Tumors, Surgical Treatment of Melanoma.*

INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é hoje o tumor que mais cresce em incidência no mundo, correspondendo a aproximadamente 4% dos tumores cutâneos (1, 11). Sua prevalência nos Estados Unidos aumentou de 7 casos para cada 100 mil habitantes em 1973 para 27 casos para cada 100 mil habitantes em 2003 (4). Dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (NCI) estimaram o aparecimento de 33 mil novos casos masculinos e 26 mil novos casos femininos para o ano de 2006 (4). No Brasil, os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) revelam 2.710 novos casos em homens e 3.050 novos casos em mulheres para o mesmo período. As maiores taxas estão na região Sul (6).

Sua letalidade vem caindo ao longo dos anos, passando de aproximadamente 60%, nos anos 60, para menos de 11% nas séries mais recentes (2).

Seu tratamento, embora continue apoiado na cirurgia, tem sofrido mudanças substanciais, com o aparecimento da pesquisa de linfonodos sentinela, uso de interferon e, mais modernamente, pesquisa de vacinas (3).

FATORES DE RISCO

O melanoma desenvolve-se como resultado de anormalidades no processo genético do melanócito. Essas modificações levam à inibição do caminho natural de apoptose do melanócito, em resposta ao dano do DNA (2).

Dentre os principais fatores de suscetibilidade a tais alterações genéticas, destacam-se a história familiar positiva (três ou mais parentes em primeiro grau), presença de múltiplos nevus melanocíticos benignos(> 100), história de tumor cutâneo prévio (melanoma ou não), presença de pele clara, olhos claros e cabelos loiros ou ruivos, e exposição solar demasiada, principal-

Recebido: 3/10/2006 – Aprovado: 20/11/2007

20-40-melanoma cutâneo_doença curável.pmd312 9/1/2008, 10:40

mente aos raios ultravioleta tipo A (UV-A) (2). Este último corresponde a um dos dois principais tipos de radiação que o sol emite, sendo a outra principal a ultravioleta tipo B (UV-B).

DIAGNÓSTICO

O sucesso no tratamento dos pacientes com melanoma cutâneo é baseado, principalmente, no reconhecimento precoce de lesões com potencial maligno (2). Para tal, utiliza-se a regra do ABCD, em que A corresponde à assimetria da lesão, B à irregularidade de borda, C à variação de cor e D ao diâmetro da lesão superior a 6 mm^2. Quando, adotando-se os critérios acima citados, existe a suspeita clínica de que se trate de melanoma, esta lesão deve ser avaliada por dermatologista, visando à realização de exame chamado dermatoscopia. Esta última consiste na visualização ampliada da lesão com aparelhagem especial. A partir daí, o dermatologista, através de índices específicos, determina se aquela lesão melanocítica é, ou não, passível de biópsia excisional. Mais modernamente, o mercado conta com os *dermatoscópios digitais*, capazes de fazerem o controle de múltiplas lesões cutâneas ao mesmo tempo, além de, através de *software* específico, auxiliar o dermatologista na determinação dos índices supracitados.

Em relação à variação de cor, aproximadamente 5% dos melanomas superficiais e até 50% dos melanomas nodulares, são não pigmentados (2).

Quando as características da lesão não são claras, deve-se recorrer à *biópsia excisional diagnóstica*, que, idealmente, deve conter uma margem mínima de 2 mm (2).

ESTADIAMENTO

O melanoma cutâneo teve seu estadiamento revisado em 2002 pelo American Joint Commitee of Cancer (AJCC) (Figura 1), sendo levado em consideração, atualmente, a presença de ulceração ou não, os níveis de Clark (Figura 2) e a espessura da lesão (Breslow) (Figura 2) (1, 2, 3).

Os níveis de Clark, propostos em 1969 por Wallace Clark Jr., levam em consideração o nível de invasão da lesão melanocítica, iniciando-se na epiderme e estendendo-se até a hipoderme cutânea. O nível I corresponde à epiderme. O nível II corresponde à invasão parcial da derme papilar (camada mais superficial da derme). O nível III corresponde à invasão definitiva da derme papilar, estendendo-se à interface derme papilar – derme reticular. O nível IV corresponde à invasão definitiva da derme reticular (camada mais profunda e densa da derme), e o nível V corresponde à invasão do tecido subcutâneo.

Em relação à espessura de Breslow, proposta na primeira metade da década de 70 por Alexander Breslow, é complementar aos níneis de Clark e determina diferentes prognósticos em relação à espessura máxima da lesão maligna, variando entre abaixo de 0,75 mm, entre 0,76 mm a 1,5mm, entre 1,5mm a 3mm, e acima de 3 mm.

TRATAMENTO

O tratamento do melanoma cutâneo continua sendo baseado na cirurgia (2,3,6). Muito tem se discutido nos últimos 25 anos sobre a margem adequada de excisão primária. Vários estudos foram conduzidos nas décadas de 80 e 90 analisando as variáveis envolvidas na determinação de margem, sendo a espessura da lesão a principal delas (6).

Sendo assim, apesar de ainda existirem dúvidas, o consenso mais aceito é de que para lesões com invasão de até 1mm, a margem de 1cm é adequada. Para lesões com invasão superior, a margem de 2cm é a mais aceita (2, 3).

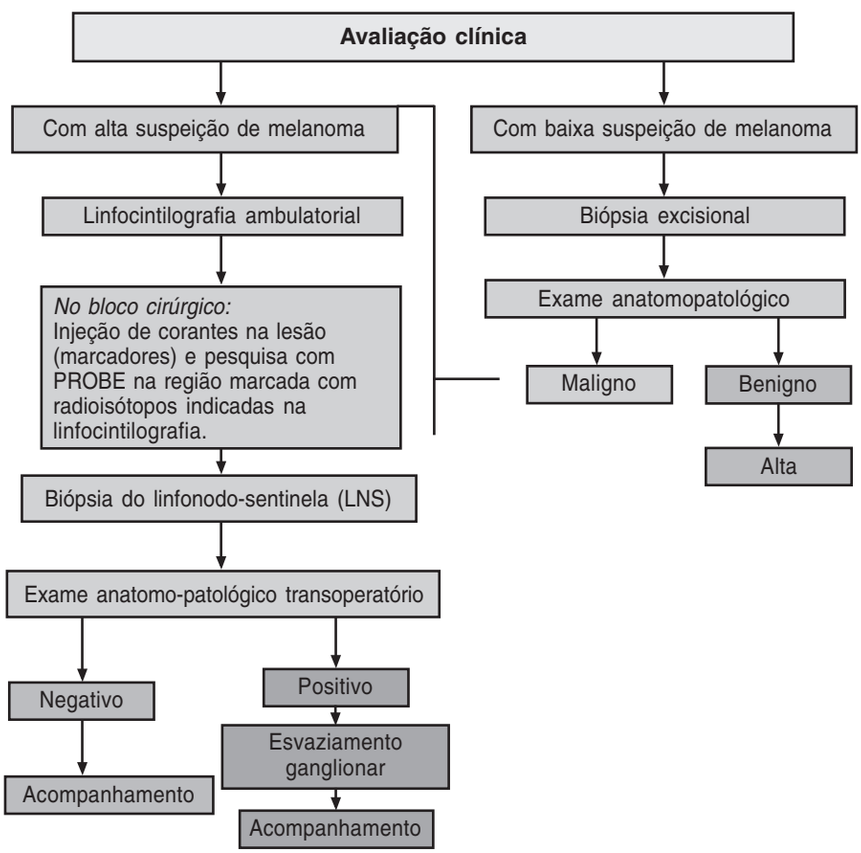


Figura 1 – Pacientes com lesões cutâneas.

20-40-melanoma cutâneo_doença curável.pmd313 9/1/2008, 10:40

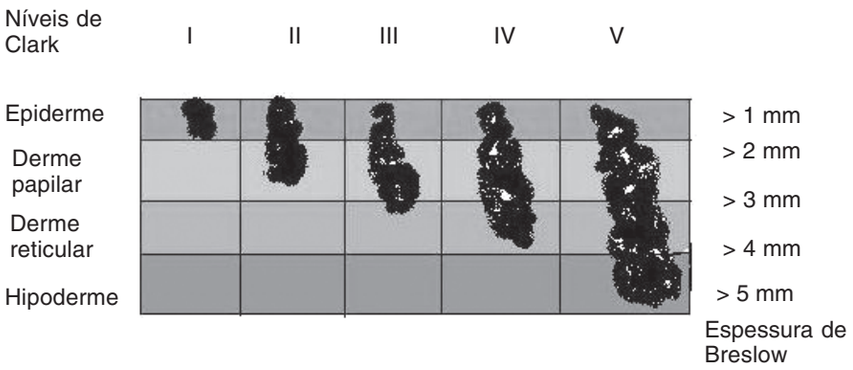


Figura 2 – Correlação entre Níveis de Clark e Espessura de Breslow

Outra questão muito em voga é o *mapeamento linfático*. Proposto desde o século XIX, com os trabalhos de Sappey, a disseminação linfática das diversas lesões cutâneas era considerada previsível e a imensa maioria dos pacientes com melanoma cutâneo era tratada com excisão cirúrgica e esvaziamento ganglionar extensos (6). Essa "verdade" começou a ser questionada com o advento da *linfocintigrafia cutânea* na década de 70, quando foi verificada uma margem de erro de 30% na previsão da drenagem linfática (6, 7), acrescentando-se, assim, morbidade cirúrgica desnecessária em um grande número de pacientes e passando-se a trabalhar sob o conceito de *linfonodo sentinela,* que consiste no primeiro linfonodo de drenagem de uma cadeia linfática.

A técnica de mapeamento linfático e biópsia do linfonodo-sentinela foi primeiramente descrita por Morton et al. em 1992 (3, 8) e, desde então, as indicações incluem lesões entre 1-4 mm de espessura, ou menores que 1mm, mas que apresentem alto risco para disseminação linfática, a saber, presença de ulceração, número aumentado de mitoses e níveis de Clark IV ou V (2, 3, 6).

Essa técnica consiste na aplicação epidérmica perilesional de material colóide. Esse material migra pela rede linfática e dirige-se para a cadeia de drenagem correspondente. Baseado nesse conceito, o Dr. Donald Morton iniciou seus estudos aplicando o corante **azul patente** ao redor da lesão, e atingindo a identificação do gânglio, sentinela em 80 – 90% das vezes. Mais tarde, ainda na década de 90, foram publicados os primeiros estudos em que o corante azul era substituído por colóide com radiocontraste (Tecnécio 99m ou Fitato), sendo atingidos, então, índices de identificação do linfonodo, sentinela próximos a 100%.

Hoje em dia, na maioria dos grande centros que tratam melanoma maligno cutâneo, é realizada uma composição entre as duas técnicas, sendo o paciente submetido a *linfocintigrafia pré-operatória* e mapeamento com *azul patente no transoperatório*.

Alguns autores têm proposto a ultra-sonografia de alta resolução como alternativa para a detecção de linfonodos comprometidos, em substituição à técnica linfocintigráfica. Em um estudo publicado por Thompson et al., com 304 pacientes, o índice de detecção de linfonodos metastáticos foi muito baixo, sobretudo em tumores com diâmetro inferior a 4mm, não sendo, por tanto, recomendado (9).

Uma vez indentificado o linfonodo-sentinela, o mesmo é encaminhado para análise anatomopatológica. Nesse ínterim, tem-se abandonado o exame transoperatório pelo método da congelação, devido à alta incidência de falsos-negativos e preferindo-se a confirmação pelo H&E (3).

Com o resultado da biópsia sendo positivo, é programado esvaziamento ganglionar locorregional eletivo (3).

Ainda sobre o exame anatomopatológico, a imuno-histoquímica tem auxiliado os médicos patologistas na identificação de micrometástases ganglionares através de painéis que incluem a proteína S-100 e o antígeno de melanoma humano (HMB-45). Em algumas séries tem se identificado em torno de 30-52% de linfonodos positivos (3,1), antes considerados negativos pelos métodos tradicionais.

Em relação ao tratamento não-cirúrgico dos melanomas, a terapia adjuvante tem demonstrado bons resultados. Entre os vários estudos já publicados, a única substância que comprovou afetar decisivamente o comportamento da doença foi o interferon-alfa, administrado em altas doses (3x/semana durante 2 anos) (3). Uma metanálise realizada entre tais estudos comprovou um ganho de 10 a 20% de intervalo livre de doença, sem, no entanto, influenciar na sobrevida em 5 anos (3). Outras drogas vêm sendo testadas, destacando-se a interleucina-2. Esta, no entanto, da mesma forma que o interferon, não tem conseguido influenciar decisivamente na sobrevida.

Para o melanoma metastático, no entanto, pouco progresso tem sido feito. O tratamento cirúrgico persiste sendo a primeira linha. A adição de radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia ainda não se mostrou definitivamente benéfica e continua sendo motivo de controvérsia (3).

Modernamente, estudos baseados no entendimento do sistema linfocitário do hospedeiro contra antígenos de diferenciação melanocítica (MDA) vêm sendo desenvolvidos, e visam à criação de terapia gênica mediada por vírus. Tais estudos já vêm apresentando resultados positivos no que concerne à recorrência de doença. A aplicação de tal técnica em lesões benignas, visando a evitar o desenvolvimento de melanoma futuro, ainda apresenta resultados pouco expressivos (10).

20-40-melanoma cutâneo_doença curável.pmd314 9/1/2008, 10:40

PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes diagnosticados como portadores de melanoma cutâneo é influenciado, basicamente, pela espessura do tumor primário e pela presença de metástases linfáticas (3, 7). O mais importante fator prognóstico isolado é o estado dos linfonodos regionais que drenam o tumor (3).

Oitenta por cento dos pacientes com melanoma cutâneo não-metastático acabarão indo a óbito por outras causas que não o tumor primário (3).

Para os pacientes com lesão metastática restrita aos linfonodos regionais, a sobrevida média é de 12 meses (3). Já para aqueles com metástase visceral a sobrevida média fica em torno de 4 a 6 meses (3).

A sobrevida geral em cinco anos é em torno de 85% em países desenvolvido e 56% em países em desenvolvimento, sendo distribuída em 95% para os pacientes em Estágio I, 68% para os pacientes do Estágio II, 49% para o Estágio III e em torno de 10% para os pacientes em Estágio IV (2, 3, 7).

Sendo assim, percebe-se que o melanoma maligno cutâneo é um tumor perfeitamente curável, desde que reconhecido e tratado antes que atinja os gânglios linfáticos e, principalmente, tenha metastatizado para sítios viscerais.

PROTOCOLO

Baseados nos dados de literatura internacional, os autores propõem o seguinte organograma de investigação e tratamento para o melanoma cutâneo.

Tal protocolo vem sendo ulilizado pelo *Programa de Tratamento do Melanoma Maligno Cutâneo do Hospital São Lucas da PUCRS*:

Tumor primário (T)

Tx: tumor primário não pode ser acessado.

T0: sem evidência de tumor primário.

T is: melanoma in situ.

T1: melanoma com espessura < ou = 1 mm, com ou sem ulceração.

T1 a: melanoma com espessura < ou = 1mm e nível II ou III, sem ulceração.

T1b: melanoma com epessura < ou = 1mm e nível IV ou V ou com ulceração.

T2: melanoma com 1- 2 mm espessura, com ou sem ulceração.

T2a: melanoma com 1- 2 mm espessura, sem ulceração.

T2b: melanoma com 1- 2 mm espessura, com ulceração.

T3: melanoma com 2-4 mm de espessura, com ou sem ulceração.

T3a: melanoma com 2-4 mm de espessura, sem ulceração.

T3b: melanoma com 2-4 mm de espessura, com ulceração.

T4: melanoma com > 4mm de espessura com ou sem ulceração.

T4a: melanoma com > 4mm de espessura, sem ulceração.

T4b: melanoma com > 4mm de espessura, com ulceração.

Linfonodos regionais (N)

Nx: Linfonodos regionais não podem ser acessados.

N0: Sem metátases para linfonodos regionais.

N1: Metástase em um linfonodo.

N1a: Metástase linfática microscópica

N1b: Metástase linfática macroscópica.

N2: Mestástases em 2 ou 3 linfonodos regionais ou metástase intralinfática regional, sem metástase nodular.

N2a: Metástase microscópica

N2b: Metástase macroscópica.

N3: Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais ou nódulo metastático palpável ou metástase em trânsito ou satélite, com metástases em linfonodos regionais.

Metástase à distância (M)

Mx: Metástase não pode ser acessada.

M0: Ausência de metástase à distância.

M1: Metástase à distância.

M1a: Metástase para pele, tecido subcutâneo ou linfonodo à distância.

M1b: Metástase para o pulmão.

M1c: Metástase a todos os outros sítios viscerais, ou metástase à distância de qualquer localização com elevado LDH.

Agrupamento por estágio

E0: Tis N0 M0
EIA: T1a N0 M0
EIB: T1b N0 M0
T2a N0M0
EIIA:T2b N0 M0
T3 a N0M0
EIIB: T3b N0M0
T4 a N0 M0
EIIC:T4 bN0 M0
EIII: Qualquer T N1 M0
Qualquer T N2 M0
Qualquer T N3 M0
EIV: Qualquer T Qualquer N M1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Essner R, Belhocine T, Scott AM, et al. Novel Imaging Techniques in Melanoma; Surg Oncol Clin N Am, 15(2006): 253-283.
2. Thompson JF, Scalyer RA, Kefford RF. Cutaneous Melanoma, Lancet (2005) Feb 19, v. 365: 687- 701.
3. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel Node Biopsy for Early-Stage Melanoma- Accuracy and Morbidity in MSLT-1, an International Multicenter Trial, Ann Surg v. 242 (3) Sep 2005: 302-313.
4. Disponível em http://www.nci.nih.gov
5. Disponível em http://www.inca.gov.br
6. Thompson JF, Uren RF. Lymphatic Mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma;Lancet Oncol, Nov 2005, v.6: 877-885.

20-40-melanoma cutâneo_doença curável.pmd315 9/1/2008, 10:40

7. Brady MS. Sentinel Lymph Node Mapping in Patients With Cutaneous Melanoma, Dermatol. Surg, 2004 Feb; 30(2 pt 2): 272-278.
8. Morton D, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992; 127:392-399.
9. Starrit EC, Uren RF, Thompson JF, et al. Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma; Ann Surg Oncol, 2005 Jan; 12 (1): 18-23.
10. Cassarino DS, Miller WJ, Auerbach A, et al. The effects of gp 100 and tyrosinase peptide vaccinations on nevi in melanoma patients, J Cutan Pathol 2006; 33: 335-342.
11. Miller A, Mihm MC. Mechanisms of Disease: Melanoma, NEJM v.355(1). July 6, 2006: 51-65.

20-40-melanoma cutâneo_doença curável.pmd316 9/1/2008, 10:40