

# MELANOMAS METASTÁTICOS INTRACRANIANOS

## ANÁLISE DE 13 CASOS

JOÃO FLÁVIO MATTOS ARAÚJO\*, ALEXANDER SPERLESCU\*\*,  
EDUARDO BARROS MELACCI\*\*\*, ROQUE JOSÉ BALBO\*\*\*\*

---

**RESUMO** - Os autores apresentam análise retrospectiva de 13 pacientes com o diagnóstico de melanoma metastático intracerebral. A lesão primária foi detectada em 9 pacientes. A idade dos pacientes variou entre 28 e 84 anos. O tempo transcorrido entre o diagnóstico da lesão primária e a metástase cerebral variou entre 6 e 60 meses. Todos os pacientes foram submetidos a craniotomia, com remoção da lesão. A mortalidade nos primeiros 30 dias foi zero. A sobrevida dos pacientes variou entre 2 e 55 meses. O tempo médio de sobrevida de todo o grupo foi 14 meses. Embora o tratamento cirúrgico não seja curativo, a sobrevida é significativamente prolongada. Os critérios para a indicação da cirurgia, radioterapia e quimioterapia são discutidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** metástase cerebral, melanoma maligno, tratamento cirúrgico.

### **Malignant melanoma brain metastases: analysis of 13 cases**

**ABSTRACT** - The authors present a retrospective review of 13 patients with the diagnostic of intracranial metastatic malignant melanoma. Their ages ranged from 28 to 84 years. The time interval from diagnosis of primary tumor to development of cerebral metastases ranged from 6 to 60 months. There was preoperative evidence of extracranial disease in 9 patients. All patients underwent craniotomy, and the 30-day mortality was zero. The patients survived 2 to 55 months after surgery. Medium survival time for all patients was 14 months. The excision of metastatic melanoma from the brain, although not curative, may increase survival in patients with this metastatic cancer. The criteria for consideration of surgery, radiotherapy and chemotherapy are discussed.

**KEY WORDS:** cerebral metastasis, malignant melanoma, surgical management.

---

O melanoma maligno cutâneo não pode ser atualmente considerado tumor raro, pois sua incidência dobra a cada década nestes últimos 30 anos<sup>1</sup>. Segundo a Sociedade Americana de Câncer, 32000 novos casos desta neoplasia surgiram em 1993<sup>18</sup>. Projeções realizadas por essa mesma sociedade estimaram que, nesse mesmo ano, 100000 novos casos de metástases cerebrais seriam diagnosticados. Dados de autópsia mostram que 50% dos pacientes que falecem devido a câncer apresentavam metástases cerebrais<sup>1,6,18</sup>. O melanoma maligno metastático assume papel importante dentre as lesões metastáticas do sistema nervoso central (SNC), devido a algumas de suas características, principalmente sua resistência à radioterapia, pouca resposta frente a quimioterápicos e velocidade de crescimento e disseminação.

Analizamos nossa experiência baseada em 13 pacientes com melanomas metastáticos intracranianos.

---

Departamento de Neuro-Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas e Departamento de Neurologia do Hospital Vera Cruz, Campinas: \*Neurocirurgião, \*\*Professor Assistente, \*\*\*Médico Residente, \*\*\*\*Professor Adjunto. Accite: 16-dezembro-1996.

Dr. João Flávio Mattos Araújo - Departamento Neurologia do Hospital Vera Cruz - Avenida Andrade Neves 402 - 13013-900 Campinas SP - Brasil.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes operados

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Tumor primário	Local da metástase
1	41	M	desconhecido	parietal
2	43	M	cutâneo	frontal
3	20	M	cutâneo	parietal
4	41	F	desconhecido	frontal
5	55	M	desconhecido	parietal
6	40	F	cutâneo	frontal
7	84	M	desconhecido	parietal
8	30	M	cutâneo	parietal
9	56	F	cutâneo	frontal
10	54	M	cutâneo	occipital
11	67	M	cutâneo	frontal
12	36	F	cutâneo	temporal
13	70	M	intestinal	parietal

## CASUÍSTICA

Foram analisados retrospectivamente 13 pacientes com diagnóstico confirmado histologicamente de melanoma metastático cerebral; destes, 9 já apresentavam diagnóstico da lesão primária. A forma cutânea foi diagnosticada em 8 pacientes e um paciente apresentava lesão intestinal (Tabela 1). Em 4 pacientes, não havia o diagnóstico da lesão primária. O tempo transcorrido entre o diagnóstico da lesão primária e a lesão cerebral variou entre 6 e 60 meses. O diagnóstico pré-operatório foi realizado através de tomografia computadorizada crânio-encefálica (Fig 1), ressonância eletromagnética (Fig 2) e, em apenas um paciente através de angiografia cerebral.

A idade dos pacientes variou entre 28 e 84 anos; 9 pacientes eram do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Quanto ao quadro clínico, cefaléia estava presente em 77% dos pacientes, déficit motor em 77% dos pacientes, alterações do estado mental em 30%, disfasias em 15%, sinais meningorradiculares em 15% e crise convulsiva em 7% (Tabela 2).

A lesão cerebral era única em 11 pacientes. Um paciente apresentava duas lesões e outro apresentava três lesões. Os pacientes foram avaliados segunda a escala de Karnofsky, realizada no período pré-operatório, quando da admissão do paciente, e no período pós-operatório. Foram realizadas um total de 14 craniotomias;

apenas um paciente foi reoperado por recidiva local da neoplasia. Apenas dois apresentaram piora neurológica pós-operatória; os restantes apresentaram melhora ou permaneceram com o quadro neurológico inalterado (Tabela 3).

Quanto a topografia da lesão operada, em 6 pacientes a lesão acometia o lobo parietal; em 5 pacientes, o lobo frontal; em um, o lobo temporal; outro paciente apresentava lesão do lobo occipital.

Nenhum paciente faleceu nos primeiros 30 dias após a cirurgia; o tempo médio de sobrevida foi 14 meses. Além da cirurgia, 6 pacientes foram submetidos

Tabela 2. Apresentação clínica das metástases intracranianas do melanoma

Cefaléia	77%
Hemiparesia	77%
Confusão mental	30%
Disfasia	15%
Sinais meningorradiculares	15%
Crise convulsiva	7%

**Tabela 3. Função pré-operatória e pós-operatória dos pacientes pela escala de Karnofsky.**

Paciente	Pré-operatório	Pós-operatório
1	50	60
2	60	70
3	60	60
4	30	60
5	50	60
6	60	60
7	60	50
8	70	70
9	60	60
10	60	60
11	60	50
12	50	60
13	50	60

**Tabela 4. Tratamento empregado nos pacientes com metástase de melanoma.**

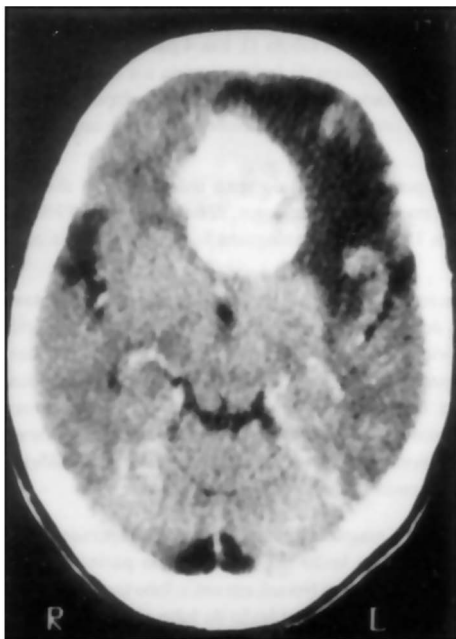
Cirurgia	6
Radioterapia	0
Cirurgia + Radioterapia	6
Cirurgia + Quimioterapia	1

a radioterapia pós-operatória e um paciente foi submetido a quimioterapia (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

A incidência de melanoma maligno cutâneo aumenta a cada ano, existindo projeções que mostram que, até o ano 2000, uma em cada 150 pessoas de cor branca apresentarão este câncer, dentre essas de 30 a 50% apresentarão metástases cerebrais<sup>1,6,7,19</sup>. A razão deste incremento na incidência desta neoplasia, pode ser atribuído à maior exposição às radiações ultravioleta, decorrente das alterações climáticas do planeta e às alterações do estilo de vida da população que ocorreram nestas últimas décadas<sup>1</sup>.

O envolvimento do SNC é desastroso para estes pacientes; seu comprometimento é a principal causa de óbito<sup>1,13</sup>. Entre todos os tipos de neoplasia que envolvem o sistema nervoso secundariamente, o melanoma é considerado o terceiro mais comum, seguindo o carcinoma broncogênico e o da mama<sup>6,13,15,16,18,19,21</sup>. O período de tempo que decorre entre o diagnóstico inicial e o surgimento da lesão secundária cerebral varia de acordo com a distância existente entre a lesão primária e o tecido cerebral: 28 meses quando a lesão inicial está situada na cabeça, 27 meses quando no pescoço, 36 meses quando nos membros superiores, 45 meses quando no tronco e 78 meses quando nos membros inferiores<sup>13</sup>. Baseados nestes fatos, 29% dos pacientes apresentarão metástase cerebral nos primeiros 12 meses a partir do diagnóstico da lesão primária, 42% em 24 meses e 78% em 48 meses. Há relatos, entretanto, em que o período de latência foi de 14 anos após o diagnóstico da lesão primária<sup>5,20</sup>. Analisando-se algumas casuísticas, a incidência de lesões múltiplas variou entre 20 e 84% dos casos, fato este complicador, quando se discute o tratamento<sup>1,9,12,15</sup>.



**Fig 1. Aspecto tomográfico da melanoma metastático cerebral. Presença de nódulo frontal, captante de contraste, com intenso edema perilesional.**

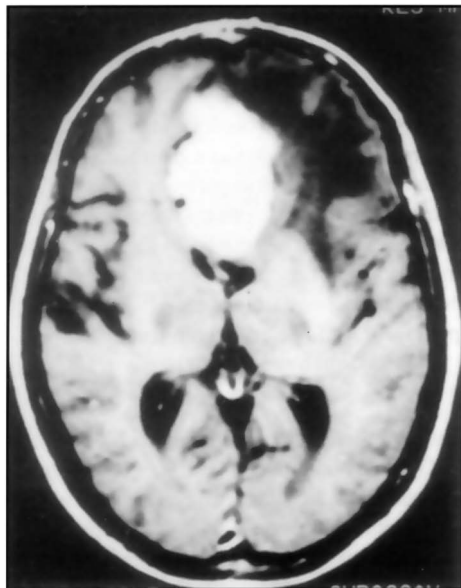


Fig 2. Aspecto na ressonância eletromagnética de lesão metastática cerebral de melanoma. Lesão com sinal hiperintenso em T1, com captação de contraste, notando-se também a presença de edema perilesional.

Nossa casuística mostra maior incidência no sexo masculino, o que está de acordo com a literatura, pois os homens apresentam maior incidência de lesões primárias na cabeça e pescoço. Estas, devido a sua proximidade, acometem o SNC com maior facilidade<sup>5,16</sup>. Na análise dos nossos casos, em 30% destes, não se detectou a lesão primária, fato este também confirmado pela análise da casuística de outros autores, em que de 12 a 30% dos casos também não foi identificada a presença da lesão primária<sup>1,9,12,15,21</sup>. Quanto à topografia das lesões, houve nítido predomínio de acometimentos dos lobos parietal e frontal, não havendo lesões infratentoriais, achado idêntico ao de casuísticas de outros autores<sup>1,13,16,20</sup>.

O quadro clínico mostra predomínio de manifestações decifitárias motoras, cefaléia e alterações do estado mental. A hemorragia tumoral foi detectada em 15% dos casos por nós operados, o que está abaixo dos dados encontrados em casuísticas de outros autores, em que a hemorragia foi detectada entre 24 e 40% dos casos analisados<sup>5,20</sup>.

O tratamento desses pacientes ainda hoje é considerado um desafio, pois é conhecido que as células do melanoma maligno produzem fatores de crescimento próprio; na urina de pacientes portadores de neoplasia, é identificada uma proteína de baixo peso molecular, que competitivamente se liga a receptores de crescimento epidérmico, estimulando a proliferação fibroblástica<sup>9,13</sup>. Alterações cromossômicas, também já foram detectadas em pacientes com metástases cerebrais de melanoma. Morse e col. descreveram que 6 entre 8 pacientes estudados apresentavam anormalidades nos cromossomos 11 e/ou 17<sup>14</sup>.

A quimioterapia, incluindo drogas como a vinblastina, cisplatina e BCNU, pouco atuam quando há lesões no SNC<sup>1</sup>. Fletcher e col.<sup>7</sup> afirmam que o uso combinado de cisplatina e dacarbazina é ativo no tratamento de melanomas malignos disseminados, em que não há indicação para o tratamento cirúrgico. Entretanto, toxicidade renal e hematopoiética limita a utilização desse protocolo. Outra alternativa quimioterápica foi a utilização de cisplatina, dacarbazina e vinblastina, com remissão das lesões cerebrais em dois pacientes<sup>10</sup>.

A imunoterapia, com a utilização associada de ciclofosfamida e interleucina 2, determinou resposta positiva apenas em casos com metástases extracranianas<sup>1</sup>. O interferon-alfa também foi utilizado, ocorrendo resposta positiva entre 20-25% dos casos<sup>1,17</sup>, comprovando que a utilização destas terapias apresenta futuro promissor para o tratamento do melanoma metastático.

A remoção cirúrgica da lesão, é atualmente o tratamento paliativo de maior eficácia, havendo relatos de sobrevida de até 21 anos após a cirurgia<sup>4</sup>. Entretanto, de maneira geral a sobrevida varia entre 3 e 10 meses após a cirurgia<sup>1,6,11,13,15,16,18-21</sup>. Pacientes não operados apresentam sobrevida média de 3 a 6 semanas<sup>5,15,19</sup>.

Brega e col.<sup>1</sup> recomendam os seguintes critérios para se considerar o tratamento cirúrgico nesses pacientes: 1) expectativa de vida maior que dois meses; 2) lesão cirurgicamente acessível; 3) lesão metastática solitária, sem evidência de doença extracraniana; 4) lesão metastática solitária,

com evidência de doença extracraniana; 5) metástase sintomática em paciente com outra metástase intracraniana e/ou sistêmica; 6) lesão com maior risco potencial de vida para o paciente, com outras metástases cranianas e/ou sistêmicas.

O papel da radioterapia no pós-operatório ainda é questionável, pois a célula do melanoma maligno apresenta uma série de mecanismos que interagem, determinando sua radiorresistência<sup>7,13,22</sup>. Segundo Mendez e Del Maestro, a radioterapia não traz qualquer benefício para o paciente no pós-operatório<sup>13</sup>. Entretanto, Hagen e col.<sup>8</sup> mostram que pacientes irradiados no pós-operatório apresentam melhor evolução. Segundo estes autores, deve-se irradiar o paciente por três razões: evitar a recorrência no local da cirurgia, devida à presença de doença microscópica residual; ser a radioterapia pós-cirúrgica mais eficaz; evitar a disseminação para locais distantes da lesão inicial. Estes autores recomendam a dose de 4000 a 5000 cGy, no pós-operatório<sup>8</sup>. Em pacientes com lesões múltiplas, esses mesmos autores relatam sobrevida de 10 semanas, realizando-se apenas tratamento radioterápico<sup>8</sup>.

Como alternativa, Choi e col.<sup>2</sup> propuseram esquema radioterápico de curta duração, com uma semana; o paciente recebe doses fracionadas de 3-3,75 Gy, com número total de 10 frações. Segundo esses autores, a sobrevida média dos pacientes com este esquema foi 285 dias. Em pacientes submetidos a esquema radioterápico de duas semanas de duração, recebendo doses de 1,88-2,4 Gy, com número total de 20 frações, a sobrevida média foi 187 dias. Em pacientes submetidos a craniotomia e radioterapia pós-operatória, com esquema radioterápico menor, a sobrevida foi significativamente melhor, 57% alcançaram um ano de sobrevida e apenas 11% dos pacientes com esquema radioterápico de duas semanas alcançaram um ano de sobrevida. Estes autores atribuem esse achado ao rápido crescimento de tumor residual, em esquemas de maior duração.

A radiocirurgia também está sendo utilizada para o tratamento dessas lesões, pois usualmente estas são relativamente pequenas (menores que 3,5 cm), esféricas e apresentam limitada invasão para o tecido cerebral adjacente<sup>3</sup>. Somaza e col.<sup>19</sup> relatam sua casuística de 23 pacientes, com um total de 32 tumores, submetidos a radiocirurgia estereotáxica, utilizando unidade Gama. Todos os pacientes apresentavam lesões com diâmetro menor que 3 cm, obtendo-se sobrevida média de 9 meses a partir do diagnóstico. Segundo esses autores, em lesões com diâmetro maior que 3 cm, não há indicação para realização de radiocirurgia, devido à redução de sua eficácia, sendo então indicada a remoção cirúrgica, seguida da radioterapia convencional.

Uma terapêutica alternativa, ainda experimental, foi desenvolvida por Matalka e col.<sup>12</sup>, baseada na captura de nêutrons de bório enriquecido.

Este estudo baseia-se na condição de que células normais pouco captam o bório enriquecido, enquanto nas células neoplásicas ocorre grande acúmulo deste, surgindo o efeito tumoricida.

A despeito da sobrevida considerada pequena, é importante reconhecer que alguns subgrupos de pacientes, notadamente aqueles em que houve ressecção total da lesão cerebral, pacientes com lesão cerebral única e ausência de lesão extracraniana disseminada, apresentam melhor prognóstico.

## REFERÊNCIAS

1. Brega K, Robinson WA, Winston K, Wittenberg W. Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer* 1990;66:2105-2110.
2. Choi KN, Withers R, Rotman M. Metastatic melanoma in brain: rapid treatment or large dose fractions. *Cancer* 1985;56:10-15.
3. Davey P, O'Brien P. Disposition of cerebral metastases from malignant melanoma: implications for radiosurgery. *Neurosurgery* 1991;28:8-14.
4. Dolan RA. Successful removal of solitary metastatic cerebral malignant melanoma: case report. *Surg Neurol* 1993;39:466-468.
5. Fell DA, Leavens ME, McBride CM. Surgical versus nonsurgical management of metastatic melanoma of the brain. *Neurosurgery* 1980;7:238-242.
6. Fernandez E, Maira G, Puca A, Vignati A. Multiple intracranial metastases of malignant melanoma with long-term survival. *J Neurosurg* 1984;60:621-624.

7. Fletcher WS, Daniels DS, Sondak VK, Dana B, Townsend R, Hynes HE, Hutchins LF, Pancoast JR. Evaluation of cisplatin and DTIC in inoperable stage III and IV melanoma. *Am J Clin Oncol* 1993;16:359-362.
8. Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, DeAngelis LM. The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990;40:158-160.
9. Kim MK, Warren TC, Kimball ES. Purification and characterization of a low molecular weight transforming growth factor from the urine of melanoma patients. *J Biol Chem* 1985;260:9237-9243.
10. Legha S, Ring S, Plager C. Evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and DTIC in patients with metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:250.
11. Madajewicz S, Karakousis C, West CR, Caracandas J, Avellanosa AM. Malignant melanoma brain metastases: review of Roswell Park Memorial Institute experience. *Cancer* 1984;53:2550-2552.
12. Matalka KZ, Bailey MQ, Barth RF, Staubus AE, Soloway AH, Moeschberger ML, Coderre JA, Rofstad EK. Boron neutron capture therapy of intracerebral melanoma using boronophenylalanine as a capture agent. *Cancer Res* 1993;53:3308-3313.
13. Mendez IM, Del Maestro RF. Cerebral metastases from malignant melanoma. *Can J Neurol Sci* 1988;15:119-123.
14. Morse HG, Moore GE, Ortiz LM, Gonzalez R, Robinson WA. Malignant melanoma: from subcutaneous nodule to brain metastasis. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;72:16-23.
15. Oredsson S, Ingvar C, Stromblad LG, Jonsson PE. Palliative surgery for brain metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:451-456.
16. Pimenta LHM, Benabou S, Pimenta AL. Melanoma maligno cerebral: a respeito de 15 casos. *Seara Med Neurocir* 1981;10:177-188.
17. Robinson WA, Mughal TI, Thomas MR, Johnson M, Spiegel RJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alfa 2. *Immunobiology* 1982;172:275-282.
18. Routh A, Khansur T, Hickman BT, Bass D. Management of brain metastases: past, present and future. *Southern Med J* 1994;87:1218-1226.
19. Somaza S, Kondziolka D, Lundsford LD, Kirkwood JM, Flickinger JC. Stereotatic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg* 1993;79:661-666.
20. Sperlescu A, Balbo RJ, Lofgren J. Melanomas metastáticos intracranianos. *Rev Paul Med* 1974;83:217-220.
21. Stevens G, Firth I, Coates A. Cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1992;23:185-191.
22. Stridsklev IC, Hagen S, Klepp O. Radiation therapy for brain metastases from malignant melanoma. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:231-235.