

Medicina Baseada em Evidências

MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO

Método de coleta de evidências

As bases de dados mais utilizadas nesta revisão foram: "American Academy of Dermatology" - "Guidelines of Care for Primary Cutaneous Melanoma" (EUA -2001)¹ (D), American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma (EUA-2001)²(D) e National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (EUA-2002)³(D).

Graus de recomendação e força de evidência

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

O melanoma cutâneo primário (MC) é definido como qualquer lesão primária, com confirmação histopatológica, sem evidências clínicas ou histológicas que caracterizem doença metastática.

Condutas na lesão primária

Após a devida avaliação clínica e exame dermatoscópico, procede-se:

Biópsia e avaliação anatomopatológica

Biópsia excisional, que é a remoção completa da lesão, com margens da 1 a 2 mm, incluindo tecido celular subcutâneo, é a forma recomendada para confirmação da suspeita diagnóstica.

Recomendações

A biópsia incisional, que é a remoção parcial da lesão, é aceitável quando a suspeita para melanoma for remota, ou a lesão for muito extensa, procurando-se retirar a amostra da área com aspecto clínico de maior profundidade. Repetir a biópsia, se o material obtido na primeira for inadequado para uma apropriada avaliação anatomopatológica. Não utilizar diagnóstico por citologia oncológica, através da técnica de biópsia aspirativa por agulha fina, na abordagem da lesão primária. Laudo anatomopatológico deve ser realizado por especialista com experiência na análise de lesões pigmentadas.

Comentário

Pacientes com lesões suspeitas de melanoma primário devem ser submetidos à biópsia. Apesar de haver evidências clínicas demonstrando que a biópsia incisional não prejudica a sobrevida^{4,5}(B), é recomendável a biópsia excisional com margens pequenas, no sentido da obtenção de material adequado para avaliação anatomopatológica completa⁶(C). Na ocorrência de situações em que a suspeita para melanoma é baixa, ou lesões muito extensas, quando é impraticável uma biópsia excisional (por exemplo, no leito ungueal), a biópsia incisional é aceitável, desde que seja representativa do processo como um todo⁷(D). Caso a avaliação anatomopatológica considere este material inadequado para um correto diagnóstico e

estadiamento, é indicada a repetição da biópsia^{1,2,3}(D). A biópsia aspirativa por agulha fina para obtenção de material citológico é contra-indicada no tumor primário¹(D)⁸(C).

A biópsia, sempre que possível, deve ser feita com a incisão orientada no sentido da drenagem linfática, a fim de facilitar eventuais ampliações futuras, tentando manter o melhor resultado cosmético-funcional⁹(D).

Pela dificuldade inerente ao exame anatomopatológico do melanoma, exame por congelação não é efetuado de rotina e recomenda-se um patologista com experiência na análise de lesões pigmentadas¹(D).

Laudo anatomopatológico (AP)

Recomendações

A requisição do exame anatomopatológico, de uma lesão com suspeita de melanoma primário, deve conter: idade do(a) paciente; cor da pele; sexo; local anatômico de retirada da lesão; antecedentes pessoais e familiares de interesse específico (ex: familiares com melanoma).

O laudo anatomopatológico para melanoma cutâneo deverá informar: idade do paciente; sexo; local anatômico da lesão; descrição macro e microscópica; diagnóstico; espessura tumoral em milímetros (Critérios de Breslow); nível de Clark; ausência ou presença de ulceração; envolvimento de margens (com medida das mesmas); presença ou não de sinais de regressão; taxa mitótica; presença de infiltração linfocitária; presença de crescimento vertical; invasão angiolinfática; microsatelitose; neurotropismo; subtipo histológico.

Comentário

Existem controvérsias no que se refere ao valor da idade, sexo e local anatômico como fatores prognósticos^{8-15,16}(B)¹⁷(A), sendo recomendada a inclusão destes dados no laudo AP com finalidade de identificação. A descrição macroscópica é usada para o registro de detalhes do material recebido, enquanto que a descrição microscópica (histológica) é realizada na forma tradicional ou acompanhada de uma imagem. Os critérios de Breslow^{8-16,18-20}(B)¹⁷(A) e presença ou não de ulceração (com envolvimento da derme)^{13,20}(B)¹⁷(A), para fins de prognóstico, devem ser incluídos no laudo AP, assim como o nível de Clark, para fins de estadiamento²(D). O comprometimento de margens deve ser informado para a notificação da necessidade de avaliação completa do tumor e para nortear uma subsequente ampliação¹(D).

Existem evidências de que, fase de crescimento¹⁸(B), infiltrado linfocitário tumoral¹⁴(B), índice mitótico e regressão¹⁵(B) apresentam valor prognóstico; estes dados devem ser descritos, apesar dos questionamentos acerca da consistência da aplicação destas medidas e da definição dos seus atributos entre os patologistas, podendo contribuir com um melhor entendimento no processo da doença. Recomenda-se também a descrição de microsatelitose, invasão angiolinfática, neurotropismo e subtipo histológico^{1,3,21}(D).

Estadiamento inicial e seguimento

Recomendações

Os resultados do exame físico, associado à história clínica, na abordagem inicial e no seguimento do paciente, poderão indicar a necessidade de exames laboratoriais e/ou investigação por imagem. Raio X de tórax, dosagem de

dehidrogenase láctica e fosfatase alcalina. Seguimento de rotina, com retorno ao consultório/ambulatório médico para exame físico, é recomendável com periodicidade máxima anual (dependendo do estadiamento).

É recomendada educação ao paciente para auto-exame da pele e linfonodos.

Comentário

Ao contrário de nossa recomendação, o "Guidelines of Care for Primary Cutaneous Melanoma - 2001" da AAD considera que os testes laboratoriais de rotina e métodos de investigação por imagem não são necessários na abordagem inicial de pacientes assintomáticos com MC primário com espessura menor ou igual a 4 mm¹(D). A história clínica, associada ao exame físico, poderá indicar a necessidade de exames complementares nesta fase¹(D).

Alguns estudos sugerem que o Raio X de tórax e a dosagem sérica de dehidrogenase láctica (DHL) poderiam ser úteis na detecção de metástases ocultas, podendo assim alterar a abordagem clínica^{22,23}(C). No entanto, em um estudo envolvendo mais de 800 pacientes assintomáticos com melanoma localizado, avaliados através de Raio X de tórax, metástases ocultas foram reveladas em apenas um paciente e o resultado falso-positivo foi de aproximadamente 15%, levando a um aumento de custo na abordagem clínica e piora da ansiedade do paciente²⁴(C). Considerando que o diagnóstico inicial por imagem e/ou DHL apresentam baixa sensibilidade e especificidade na detecção de doença subclínica à distância, além do impacto psicossocial no diagnóstico inicial de melanoma, a AAD recomenda que estes testes sejam opcionais na abordagem de pacientes assintomáticos com MC de espessura menor ou igual a 4 mm¹(D).

Uma vez que outros autores indicam Raio X de tórax, dosagem de dehidrogenase láctica e fosfatase alcalina na abordagem inicial de pacientes, classificados como estágio I e II (AJCC)²(D), independente da presença ou ausência de sinais e sintomas relacionados com os referidos exames^{2,25}(D), isto é recomendado para o completo estadiamento desses pacientes.

A finalidade do seguimento de pacientes com melanoma é a de reduzir a morbidade e a mortalidade através da detecção precoce de metástases assintomáticas e de um eventual segundo melanoma primário.

Não existem evidências que determinem um intervalo exato de seguimento, mas recomenda-se o acompanhamento de acordo com a espessura da lesão e dos fatores de risco²⁶(D). Os protocolos sugerem seguimento de 1, 2, 3 e até 4 vezes ao ano dependendo do estadiamento¹(D), sendo esta periodicidade influenciada pelos seguintes fatores: espessura tumoral; paciente com múltiplos melanomas; presença de nevos atípicos; história familiar de melanoma; estado emocional do paciente (ansiedade); conscientização do paciente/habilidade em reconhecer os sinais e sintomas da doença. Além da história, exame físico e exames laboratoriais/imagem mencionados e/ou outros eventualmente indicados, as consultas de seguimento devem incluir a educação e o conhecimento do paciente em relação ao melanoma, como o auto-exame, a atenção para sinais e sintomas associados com a doença e foto-proteção. A educação deve estender-se aos familiares¹(D).

Todo paciente portador de melanoma deve ser classificado no denominado estadiamento clínico (EC),

conforme proposição da "American Joint Committee on Cancer" ²(D). Devemos salientar que o novo estadiamento incorpora informações obtidas pela técnica da pesquisa do linfonodo sentinela, adaptada para o melanoma ²⁷(C) como alternativa à linfadenectomia eletiva e com o intuito de se indicar uma linfadenectomia terapêutica o mais precoce possível. A metodologia da referida técnica de pesquisa do linfonodo sentinela foge ao escopo desta diretriz, mas quando indicada, após uma discussão multidisciplinar que deve nortear o tratamento do paciente portador de melanoma cutâneo, deve ser efetuada antes da ampliação de margens ^{2,28}(D).

Tratamento cirúrgico (Margens)

Recomendações

As margens de ampliação são indicadas, fundamentalmente, baseando-se na espessura de Breslow ³(D).

É recomendável que outros fatores prognósticos, tais como presença ou ausência de ulceração, microsaturilose e localização anatômica, sejam considerados como auxiliares nesta decisão (como exemplo, pode-se aceitar que uma lesão ulcerada situada na face receba margem de 1cm, com a mesma espessura, porém no dorso seria ampliada em 2 cm) ³(D):

Espessura tumoral	Margens de ampliação*
In situ	0,5 – 1,0 cm
= 1,0 mm	1,0 cm
> 1,0 – < 2,0 mm	1,0 - 2,0 cm
= 2,0 mm	2,0 cm

*Baseadas na confirmação histológica de margens livres.

Comentário

As células tumorais no MC têm a capacidade de migrar localmente para além do sítio primário do tumor. O MC pode se estender lateralmente e verticalmente além da lesão clinicamente visível. Estes motivos levam à recomendação da remoção de uma margem de pele clinicamente normal ao redor do tumor para garantir sua remoção completa ¹(D).

As margens podem ser modificadas para acomodar situações anatômicas individuais ou por considerações cosméticas e devem ser preferencialmente orientadas paralelamente à direção da drenagem linfática ^{2,3}(D).

É importante, antes de se efetuar a ampliação das margens, que se analise os critérios de risco da lesão primária, definindo a indicação ou não da biópsia do linfonodo sentinela, em atenção à recomendação proposta no novo estadiamento clínico da AJCC ²(D). Este procedimento é fortemente recomendável para pacientes com melanoma primário com espessura igual a 1,0 mm ou, quando Breslow for menor que 1,0mm, mas associado a Clark IV, e/ou presença de ulceração, e/ou regressão ²⁸(D). Mitoses acima de 5/mm² e fase de crescimento vertical são fatores para recomendação ainda em menor aceitação.

Estudos estatisticamente bem elaborados e grandes ensaios clínicos relacionam as margens de ressecção tumoral com recidiva e sobrevida no MC: estudo da SMSG, com longo tempo de seguimento, mostrou não haver diferenças estatisticamente significativas para sobrevida e recidiva, entre pacientes submetidos a margens de ampliação de 2 cm comparados a margens de 5 cm, para melanomas de espessuras entre 0,8 mm

até = 2mm ²⁹(A). Outro estudo, da WHO-MSG, mostrou não haver diferenças estatísticas para sobrevida e recidiva entre margens de 1cm comparadas a 3 cm, para lesões com espessura = 2 mm ³⁰(A). Nestes estudos, a localização anatômica das lesões era limitada ao tronco e extremidades proximais ²⁹(A), ou não possuíam localização definida ³⁰(A).

Em um estudo prospectivo e multicêntrico, coordenado por Balch, com 742 pacientes, portadores de melanoma com espessura de 1 - 4 mm, a comparação de margens entre 2 cm e 4 cm revelou não haver diferenças estatisticamente significativas para recidiva local e sobrevida ³¹(A).

Publicação de Hudson et al para melanoma estadio I, localizado na face, não mostrou diferenças estatísticas significativas para sobrevida e recidiva entre pacientes com margens de ampliação < 1cm, de 1-2cm, ou > 2 cm ³²(B).

Um ensaio clínico incluindo pacientes com tumores de espessura >4mm, mostrou que margens de até 2 cm comparadas a margens maiores que 2 cm, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas para sobrevida e recidiva ³³(B).

Para o melanoma cutâneo primário in situ, margens de 5 mm a 10 mm são recomendadas ^{3,34}(D).

LUÍS FERNANDO REQUEJO TOVO

FRANCISCO APARECIDO BELFORT

JOSÉ ANTÔNIO SANCHES JUNIOR

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Referências

1. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2001; 45:579-86.
2. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol 2001; 19:3635-48.
3. The National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 1. 2002.
4. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. Br J Surg 1991; 78:1108-10.
5. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy influence survival in clinical stage I melanoma. J Am Acad Dermatol 1985; 13:983-7.
6. Austin JR, Byers RM, Brown WD, Wolf P. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. Head Neck 1996; 18:107-17.
7. Ho VC, Sober AJ, Balch CM. Biopsy Techniques. In: Balch CM, Houghton NA, Sober AJ, Soong SJ, editors. Cutaneous melanoma. 3rd ed. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. p. 135-40.
8. Halpern AC, Schuchter LM. Prognostic models in melanoma. Semin Oncol 1997; 24:S2-7.
9. Sahin S, Rao B, Kopf AW, Lee E, Rigel DS, Nossa R, et al. Predicting ten-year survival of patients with primary cutaneous melanoma. Corroboration of a prognostic model. Cancer 1997; 80:1426-31.
10. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. Cancer 1996; 78:427-32.
11. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, Zurrada S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. Cancer 1996; 77:1303-10.
12. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, Guerry D, Elder DE, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. Ann Intern Med 1996; 125:369-75.
13. Corona R, Scio M, Mele A, Ferranti G, Mostaccioli S, Macchini V, et al. Survival and prognostic factors in patients

with localized cutaneous melanoma observed between 1980 and 1991 at the Instituto Dermopatico dell'Immacolata in Rome, Italy. Eur J Cancer 1994; 30A:333-8.

14. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1893-1904.

15. Mansson-Brahme E, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlof B, Ringborg U, Rutqvist LE, et al. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. Cancer 1994; 73:2324-32.

16. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te VC, Franceschi S. Prognostic factors for cutaneous melanoma in Vaud, Switzerland. Int J Cancer 1998; 78:315-9.

17. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. Longterm results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Ann Surg Oncol 2000; 7:87-97.

18. Thorn M, Bergstrom R, Hedblad M, Lagerlof B, Ringborg U, Adami HO. Predictors of late mortality in cutaneous malignant melanoma—a population-based study in Sweden. Int J Cancer 1996; 67:38-44.

19. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, Kopf AW, Bart RS. Breslow thickness and Clark level in melanoma. Cancer 2000; 88:589-95.

20. Massi D, Borgognoni L, Franchi A, Martini L, Reali UM, Santucci M. Thick cutaneous melanoma: a reappraisal of prognostic factors. Melanoma Res 2000; 10:153-64.

21. Slominski AS, Wortsman J, Carlson AJ, Matsuoka LY, Balch CM, Mihm MC. Malignant Melanoma an update. Arch Pathol Lab Med 2001; 125:1295-306.

22. Khansur T, Sanders J, Das SK. Evaluation of staging work-up in malignant melanoma. Arch Surg 1989; 124:847-9.

23. Iscoe N, Kersey P, Gapski J, Osoba D, From L, DeBoer G, et al. Predictive value of staging patients with clinical stage I malignant melanoma. Plast Reconstr Surg 1987; 80:233-9.

24. Zartman GM, Thomas MR, Robinson WA. Metastatic disease in patients with newly diagnosed malignant melanomas. J Surg Oncol 1987; 35:163-4.

25. Buzaid AC, Belfort F. Como estadiar seus pacientes. Melanoma Bol Inf Grupo Bras Melanoma, 1998; 3:1-2.

26. Coit DG. Patient Surveillance, and follow up. In: Balch CM et al. Cutaneous Melanoma. 3rd ed. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. p. 313-23.

27. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127:392-9.

28. Brady MS, Thayer D. Review of published experience. In: Cody III HS. Sentinel node biopsy. London: Martin Dunitz Ltd; 2002. p. 161-73.

29. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long-term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2 cm versus 5 cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. Cancer 2000; 89:1495-501.

30. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. Semin Surg Oncol 1998; 14:272-5.

31. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: longterm results of the multinstitutional randomized surgical trial. Ann Surg Oncol 1996; 3:446-52.

32. Hudson DA, Krige JE, Grobbelaar AO, Morgan B, Grover R. Melanoma of the face: the safety of narrow excision margins. Scand J Plast Reconstr Hand Surg 1998; 32:97-104.

33. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, Lee JE, Reintgen DS, Mansfield PF, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. Ann Surg Oncol 1998; 5:322-8.

34. NIH Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA 1992; 268:1314-9.