


Análise de sobrevida no melanoma infantojuvenil

Survival analysis of children and adolescents with melanoma

KÁTIA SHEYLLA MALTA PURIM¹ ; MURILO VALANDRO DE-PRÁ¹; DEBORA CAVASIN BAHR¹; GABRIEL SEIJI HAYAKAWA¹; GIULIA HEREK ROSSI¹; LUCAS DE PAULA SOARES¹.

R E S U M O

Objetivos: analisar a sobrevida no Melanoma Infantojuvenil. **Métodos:** estudo retrospectivo realizado mediante revisão de prontuários e registros hospitalares de câncer, de pacientes na faixa etária de 0 a 19 anos, com melanoma comprovado histologicamente e atendidos entre 1997 e 2017 no Hospital Erasto Gaertner em Curitiba-PR. **Resultados:** amostra composta por 24 pacientes, sexo feminino (62,5%), média de 14,12 ± 4,72 anos de idade, com melanoma em cabeça e pescoço (37,5%), tórax (25%) e extremidades (20,8%). Os sinais e sintomas ao diagnóstico foram aumento do tamanho da lesão (25%), sangramento (20,8%) e prurido (16,6%). Ocorreu Índice de Breslow II e IV e Nível de Clark IV, com tendência estatística entre Breslow IV e óbito ($p=0,127$) e significância entre Clark V e óbito ($p=0,067$). Nove (37,5%) pacientes apresentaram metástases, seis (25%) com metástases à distância morreram ($p=0,001$), cinco eram meninas (20,8%). A cirurgia foi o tratamento padrão e a quimioterapia o adjuvante mais utilizado (37,5%). A média de tempo entre diagnóstico e óbito foi de 1,3 ± 1,2 anos e de sobrevida foi 3,7 ± 3,2 anos. **Conclusão:** houve atraso no diagnóstico, alta morbimortalidade e média de sobrevida menor do que cinco anos.

Palavras chave: Melanoma. Crianças. Linfonodo Sentinela. Análise de Sobrevida.

INTRODUÇÃO

Atualmente o melanoma corresponde a menos de 3% dentre todas as malignidades em menores de 20 anos, mas é considerado o tumor sólido mais comum entre 15 e 29 anos^{1,2}. O desenvolvimento é influenciado por fatores individuais (sexo masculino, nevos displásicos atípicos, congênitos, grandes, numerosos ou de crescimento rápido, xeroderma pigmentoso, pele e olhos claros, histórico de câncer ou lesões pré-malignas cutâneas, transplantes de órgãos sólidos ou de células hematopoiéticas, HIV/AIDS e histórico familiar de melanoma) e ambientais ou modificáveis (bronzamento artificial, morar próximo à linha do Equador, exposição inadequada à radiação solar e queimaduras solares)^{2,3}.

Crianças podem desenvolver melanoma sem preencher critérios convencionais do ABCDE (A = assimetria, B = borda irregular, C = coloração variada, D = diâmetro > 6mm, E = elevação)³ e sem correlação forte com queimaduras solares⁴.

O melanoma Infantojuvenil, classificado em extensivo superficial (mais frequente), nodular, lentigo maligno e acral^{5,6}, possui tendência a formas e localizações atípicas^{1,3,5}. Crescimento da lesão, irregularidade das bordas e das cores, inflamação e exsudação indicam a

suspeita^{3,5}. O diagnóstico requer biópsia de pele e estudo histopatológico para diferenciar de lesões pigmentadas benignas e malignas, analisar espessura (Índice de Breslow e Nível de Clark), fazer estadiamento e instituir terapêutica.

Na faixa etária pré-puberal (idade ≤ 11 anos) a positividade de linfonodo sentinela é mais frequente, o Índice de Breslow e Nível de Clark são maiores, porém os indicadores de sobrevida são melhores quando comparados com os adolescentes (idade ≥ 11 anos)^{1,3,6}. Independente da faixa etária, o melanoma possui potencial de agressividade e metástases para sistema linfático, pele, cérebro e pulmões¹.

Metástases estão associadas ao atraso diagnóstico e redução na curva de sobrevida para até 10% em cinco anos⁷. O tratamento cirúrgico deve remover o tumor e margens previamente definidas, conforme estadiamento. A biópsia do linfonodo sentinela é indicada para Índice de Breslow ≥ 0,75mm, Nível de Clark IV - V, índice mitótico ≥ 5/mm² e ausência de regressão do tumor^{3,6,7}.

O estadiamento TNM considera Índice de Breslow, presença de ulcerações, acometimento linfonodal e localização das metástases à distância^{2,8}. O prognóstico tende a ser melhor nos pacientes com

1 - Universidade Positivo, Curso de Medicina - Curitiba - PR - Brasil

tumores *in situ*, ausência de ulcerações e metástases, Índice de Breslow e Nível de Clark baixos e negatividade na pesquisa do linfonodo sentinela^{1,6,8}. A literatura nacional é escassa quanto ao melanoma Infantojuvenil.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo para analisar perfil do melanoma e a sobrevida de pacientes na faixa etária de 0 a 19 anos, atendidos entre janeiro de 1997 e outubro de 2017, no Hospital Erasto Gaertner em Curitiba-PR. Projeto realizado mediante revisão de prontuários e registros hospitalares de câncer, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner (CEP HEG - CAAE: 89962518.0.0000.0098).

Os critérios de inclusão foram possuir diagnóstico comprovado histologicamente de melanoma e ter menos de 19 anos. Foram excluídos aqueles que não apresentavam os dados completos (exceto tipo histológico, Índice de Breslow e Nível de Clark). Para traçar o perfil epidemiológico dos pacientes foram avaliados: sexo, idade, Índice de Breslow, Nível de Clark, presença de ulceração, história familiar de melanoma, ocorrência de metástase, sítio de metástase e tipo histológico. Para a construção da curva de sobrevida, utilizou-se como definição de desfecho as datas de óbito constantes no prontuário.

O Índice de Breslow², classicamente, é usado como fator determinante para estadiamento, prognóstico e tratamento, e avalia a profundidade do tumor (T) em milímetros classificando como: Tis (tumor *in situ*); T1 (<0,75mm); TII (0,75 mm até 1,5 mm); TIII (1,5 até 3,0 mm); TIV (3,0 mm até 4,0 mm) e TV (>4,0 mm). O Nível de Clark² descreve a invasão neoplásica da pele em níveis: I (somente a epiderme); II (epiderme e parte da derme papilar); III (derme papilar); IV (derme reticular); V (hipoderme).

As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão e comparadas com os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher, conforme apropriado, com auxílio do programa SPSS, considerado $p < 0,05$. O Método de Kaplan-Meier foi utilizado na produção das curvas de sobrevivência, seguidos de análise univariável para fatores prognósticos empregando os testes de Log Rank, Breslow e Tarone-Ware.

RESULTADOS

Foram atendidos 29 casos de melanoma em menores de 19 anos no período do estudo. Cinco prontuários encontravam-se inadequados para coleta. A amostra foi composta por 24 pacientes, sexo feminino (62,5%), na faixa etária média de $14,12 \pm 4,72$ anos, com lesão em cabeça e pescoço (41,7%). Havia um portador de Xeroderma Pigmentoso e um com história familiar de melanoma cutâneo. Síndrome do nevo displásico e nevo melanocítico congênito não foram observados. Não havia dados sobre fotoexposição e queimaduras solares.

Biópsia do Linfonodo Sentinela foi realizada em 16 pacientes (66,8%) e ampliação de margens em 14 (58,3%). Sete pacientes (31,8%) apresentaram ulceração da lesão primária, cinco (20,8%) infiltração linfocitária peritumoral e três (13,6%) comprometimento de margens.

Os sinais e sintomas ao diagnóstico foram aumento do tamanho da lesão em 9 (37,5%) casos, sangramento em 5 (20,8%), prurido em 4 (16,6%), mudança de cor da lesão em 2 (8,3%), dor em 2 (8,3%) e outras manifestações em 25 (astenia, emagrecimento, etc).

Ocorreu Índice de Breslow II (35,3%) e IV (29,4%), Nível de Clark IV (43,8%), com tendência entre Breslow IV e óbito ($p=0,127$) e significância entre Clark V e óbito ($p=0,067$). Em 7 laudos (29,1%) não constavam Breslow e Clark e em 11 (47,8%) faltava a classificação do melanoma. Dos 12 casos com registro do tipo histológico, 6 (26,08%) eram melanoma extensivo superficial (Tabela 1).

Nove pacientes (37,5%) apresentaram doença metastática ($p=0,001$), em dois casos apenas o linfonodo foi acometido. Os sítios de metástases foram linfonodos em 7 (29,2%) pacientes, pulmão em 3 (12,5%), sistema nervoso central em 3 (12,5%), e fígado (4,2%), baço (4,2%) e ossos (4,2%) com um caso cada. Todos os 6 casos com metástases na região cefálica (25%) foram a óbito ($p=0,001$), 5 eram meninas.

Quimioterapia foi o tratamento adjuvante em 9 casos (37,5%), em 2 pacientes associou-se radioterapia e em um a imunoterapia. A média de tempo entre diagnóstico e óbito foi de $1,3 \pm 1,2$ anos. A média de sobrevida foi de $3,70 \pm 3,24$ anos, considerando a data

de óbito.

A distribuição de sobrevida (Kaplan-Meier) teve significância estatística ($p=0,01$) de acordo com o Nível de Clark (Figura 1), diferentemente do que ocorreu com Índice de Breslow (Figura 2) e presença de ulceração (Figura 3).

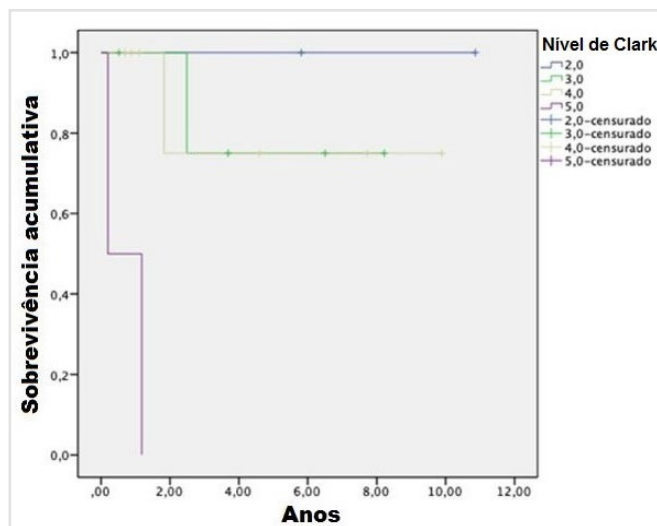


Figura 1. Análise da sobrevida e Nível de Clark.

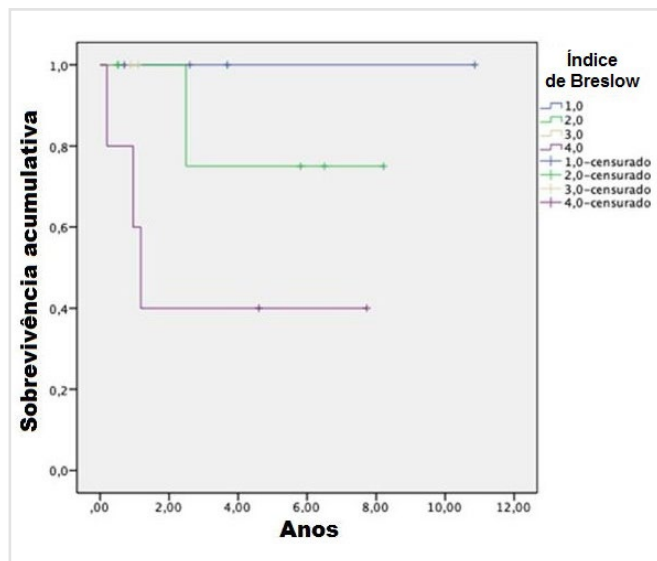


Figura 2. Análise de sobrevida e Índice de Breslow em melanoma infantojuvenil.

Quanto às comorbidades associadas, um paciente apresentava asma e sobreviveu; uma com cardiopatia congênita associada à hipertensão arterial sistêmica e outra com leucemia linfóide aguda tiveram desfecho letal.

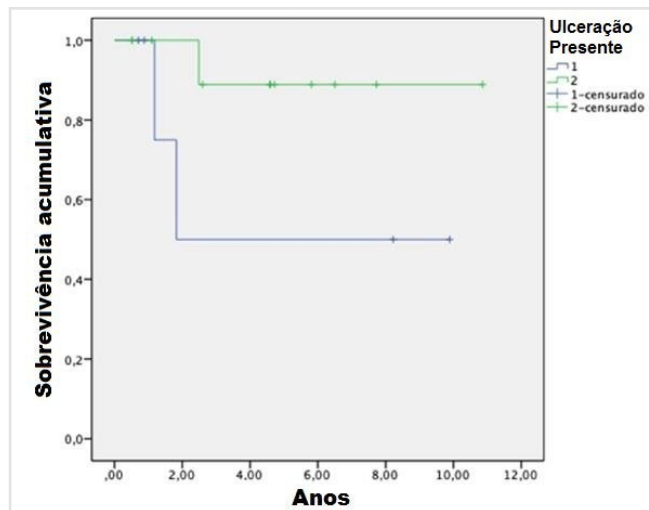


Figura 3. Análise de sobrevida e presença de ulceração em melanoma infantojuvenil.

DISCUSSÃO

Embora a incidência de melanoma em crianças e adolescentes tenha aumentado nas últimas décadas^{8,9} é considerado raro nessas faixas etárias, especialmente entre pré-púberes⁷⁻¹¹. Essa primeira série histórica brasileira de melanoma infantojuvenil (1997-2017) confirma tal raridade pois apenas 4 casos ocorreram na primeira década de vida.

A casuística da neoplasia acometendo meninas (62,5%) e localizada em cabeça e pescoço (41,7%), membros (25,%) e tronco (20,8%) contrasta com a literatura que aponta incidência semelhante entre meninos e meninas e maior frequência em membros (40%), tórax (35%) e cabeça e pescoço (17%)⁹.

Manifestações clínicas como aumento da lesão, prurido e sangramento se assemelharam a literatura⁸, entretanto, podem passar despercebidos ou ocultos. Profissionais de saúde e pais/responsáveis devem se manter atentos a lesões de pele em crianças e adolescentes com tais características, ou com aspectos incomuns³, para não retardar a detecção e tratamento de um possível câncer.

Quanto à classificação histológica, dentre os tipos tumorais especificados, predominou melanoma extensivo superficial, seguido do nodular e do acral/mucoso (Tabela 1), corroborando com estudos na população pediátrica^{4,11-13} e geral^{2,14}.

Tabela 1. Características do melanoma infantojuvenil.

		Frequência relativa (%)
Índice de Breslow	I	4 (23,5)
	II	6 (35,3)
	III	2 (11,8)
	IV	5 (29,4)
		P=0,127
Nível de Clark	I	0
	II	2 (12,5)
	III	5 (31,3)
	IV	7 (43,8)
	V	5 (12,5)
	P=0,067	
Ulceração	Sim	7 (35)
	Não	13 (65)
		P=0,270
Tipo histológico	Acral/Mucosa	3 (12,5)
	Extensivo superficial	6 (25)
	Nodular	3 (12,5)
Segmento corporal	Cabeça	10 (41,7)
	Tronco	5 (20,8)
	Membros	6 (25)
	Mãos e pés	3 (12,5)

O grau de invasão prevalente no diagnóstico foi Índice de Breslow II e IV e Nível de Clark IV (Tabela 1). Pesquisas nessa faixa etária demonstram maior frequência de diagnóstico da lesão ao nível IV de Clark^{4,11} enquanto na população geral ocorre tendência ao Nível de Clark menor que III¹³. Esses dados apontam para possibilidade de diagnóstico mais tardio de melanoma em crianças e adolescentes em comparação com adultos¹⁵.

Relacionando a sobrevida com grau de invasão, estudo clássico de Saenz *et al.* (1999)⁸ demonstrou que todos os pacientes com melanomas de espessura ≤ 1 mm tiveram sobrevida maior que 10 anos. Na pesquisa de Averbook *et al.* (2013)⁵, jovens com melanomas medindo ≤ 1 mm de espessura tiveram prognóstico favorável, porém quando mediam >1 mm a 2mm, mesmo que semelhante, ocorreu queda na taxa de sobrevida.

Espessura e ulceração do tumor são fortes preditores de metástases de linfonodo sentinela em crianças^{6,16,17}. Jovens portadores de melanoma com Índice

de Breslow maior do que I com análise de linfonodo sentinela negativa tiveram sobrevida de 100% enquanto naqueles com análise positiva a sobrevida caiu para 89%, indicando que linfonodo sentinela positivo está associado a prognóstico desfavorável¹⁷.

Na presente investigação, observou-se tendência estatística de menor taxa de sobrevida a partir do nível IV de Clark e forte relação ao nível V. Não foi possível encontrar relação estatística entre redução da sobrevida e Índices de Breslow maiores e nem com presença de ulceração devido pequeno tamanho amostral e ausência desses registros.

Todos os pacientes dessa amostra realizaram biópsia excisional. Em 9 casos (37,5%) foi identificada metástase regional ou à distância, condizente com investigações nessa faixa etária^{1,11}. Pesquisa revelou que em pacientes com metástases à distância¹¹ a maioria envolvia mais de um sítio, sendo os pulmões, o sistema nervoso central, os ossos e o fígado os locais acometidos. No presente estudo verificou-se padrão similar de metástases e em adição ainda houve acometimento do baço.

Embora não existam diretrizes específicas para o tratamento do melanoma em crianças¹², a abordagem cirúrgica foi complementada com quimioterapia, radioterapia e imunoterapia adjuvante, quando pertinentes. Em concordância com a literatura¹, pacientes com metástases à distância morreram durante o acompanhamento. Estudo analisando sobrevida no melanoma pediátrico⁶ mostrou que nos casos metastáticos o tempo médio de sobrevida foi inferior a um ano e a sobrevida global em 5 anos foi menor que 12%.

A recidiva da doença em 4 casos (16,6%), da presente amostra, se assemelha à pesquisa de Ferrari *et al.* (2014)¹¹ em que 10 dos 54 pacientes (18,5%) tiveram recorrência relacionada com formas metastáticas de melanoma. Estudos demonstram variação de mortalidade global de melanoma de 10% até 41%, nas populações até 21 anos de idade^{1,8}.

Na presente investigação, 6 pacientes (25%) morreram ao longo do acompanhamento com pior sobrevida em meninas e portadores de comorbidades (cardiopatia congênita/hipertensão arterial e leucemia linfóide aguda). Subtipo tumoral, biologia, influência hormonal, status linfonodal, entre outros, são fatores

prognósticos importantes no melanoma na infância e adolescência^{18,19}. Provavelmente as taxas significativas de insucesso no tratamento da neoplasia metastática ocorreram pelo avanço da doença, influenciada por características populacionais e recursos disponíveis^{7,18}.

Este estudo possui limitações pelo delineamento retrospectivo e registros incompletos. Contudo, contribui com conhecimentos sobre o perfil epidemiológico e patológico do melanoma infantojuvenil, alerta sobre a necessidade da detecção

precoce para melhorar prognóstico, maximizar qualidade de vida e minimizar complicações e custos, e incentiva encaminhamento adequado ao serviço de oncologia.

CONCLUSÃO

Detectou-se melanoma no sexo feminino, faixa etária 14,12 ± 4,72 anos, Índice de Breslow II e IV, Nível de Clark IV, com alto potencial metastático e sobrevida média de 3,7 ± 3,2 anos.

ABSTRACT

Objectives: to analyze the survival in juvenile melanoma. **Methods:** retrospective study conducted by hospital record review and cancer records of patients aged 0 to 19 years, with histologically proven melanoma and treated between 1997 and 2017 at the Erasto Gaertner Hospital in Curitiba-PR. **Results:** the sample comprised 24 patients, female (62.5%), mean 14.14 ± 4.72 years old, with head and neck melanoma (37.5%), chest (25%) and extremities (20.8%). Signs and symptoms at diagnosis were increased lesion size (25%), bleeding (20.8%) and pruritus (16.6%). There was a Breslow II and IV index and Clark IV level, with a statistical tendency between Breslow IV and death ($p = 0.127$), and significance between Clark V and death ($p = 0.067$). Nine (37.5%) patients had metastases, six (25%) with distant metastases died ($p = 0.001$), five were girls (20.8%). Surgery was the standard treatment and chemotherapy the most used adjuvant (37.5%). The average time between diagnosis and death was 1.3 ± 1.2 years and survival were 3.7 ± 3.2 years. **Conclusion:** there was a delay in diagnosis, high morbidity and mortality and average survival less than five years.

Keywords: Melanoma. Child. Sentinel Lymph Node. Survival Analysis.

REFERÊNCIAS

1. Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernández S, Kantrow SM, Diwan AH, Herzog C, et al. Prognostic factors for melanoma in children and adolescents: a clinicopathologic, single-center study of 137 Patients. *Cancer*. 2010;116(18):4334-44.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA) [Internet]. [Brasília, DF]. Câncer de pele me-lanoma; 2018 [citado 2020 Jan 08]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>.
3. Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(6):913-925.
4. Xu JX, Koek S, Lee S, Hanikeri M, Lee M, Beer T, Saunders C. Juvenile melanomas: Western Australian Melanoma Advisory Service experience. *Australas J Dermatol*. 2017;58(4):299-303.
5. Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, Gow KW, Zager JS, Sondak VK, et al. Pediatric melanoma: Analysis of an international registry. *Cancer*. 2013;119(22):4012-4019.
6. Saiyed FK, Hamilton EC, Austin MT. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther*. 2017;8:39-45.
7. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol*. 2005; 23(21):4735-474.
8. Saenz N, Saenz-Badillos J, Busam K. Childhood melanoma survival. *Cancer*. 1999;85(3):750-754.
9. Wong JR, Harris JK, Rodriguez-Galindo C, Johnson KJ. Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States: 1973-2009. *Pediatrics*. 2013;131(5):846-854.
10. Brecht IB, De Paoli A, Bisogno G, Orbach D, Schneider DT, Leiter U, et al. Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(6):e26974.
11. Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G, Santinami M,

- Maurichi A, Bono A, et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: the Italian rare tumors in pediatric age project experience. *J. Pediatr.* 2014;164(2):376-382.
12. Stefanaki C, Chardalias L, Soura E, Katsarou A, Stratigos A. Paediatric melanoma. *J EADV.* 2017;31(10):1604-15.
 13. Moscarella E, Zalaudek I, Cerroni L, Sperduti I, Catricalà C, Smolle J, et al. Excised melanocytic lesions in children and adolescents - a 10 - year survey. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):368-373.
 14. Dean PH, Bucevska M, Strahlendorf C, Verchere C. Pediatric Melanoma: A 35-year Population-based Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(3):1252-58.
 15. Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: An epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *J Pediatr Surg.* 2013;48(11):2207–2213.
 16. Eggen CAM, Durgaram VVL, van Doorn R, Mooi WJ, Pardo LM, Pasmans SGMA, et al. Incidence and relative survival of melanoma in children and adolescents in the Netherlands, 1989-2013. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):956-961.
 17. Kim J, Sun Z, Gulack BC, Adam MA, Mosca PJ, Rice HE, et al. Sentinel lymph node biopsy is a prognostic measure in pediatric melanoma. *J Pediatr Surg.* 2016;51(6):986-990.
 18. Al-Himdani S, Naderi N, Whitaker IS, Jones NW. An 18-year Study of Malignant Melanoma in Childhood and Adolescence. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;30;7(8):2338-41.
 19. Neves JM, Duarte B, Paiva Lopes MJ. Pediatric Melanoma: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Management. *SPDV [Internet].* 2020Jul.14 [cited 2020Oct.22];78(2):107-14. Available from: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/1197>

Recebido em: 16/01/2020

Aceito para publicação em: 01/04/2020

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Kátia Sheylla Malta Purim

E-mail: kspurim@gmail.com

