

CONDUTA PARA O MELANOMA CUTÂNEO

MANAGEMENT OF CUTANEOUS MELANOMA

Alberto J. A. Wainstein, TCBC-MG ¹

Francisco A. Belfort ²

RESUMO: A incidência do melanoma cutâneo vem aumentando significativamente de 1:1500 em 1935 para cerca de 1:75 no ano 2000. Contudo, atribuído a um diagnóstico cada vez mais precoce, têm-se observado uma melhora da sobrevida em cinco anos com diminuição da taxa de mortalidade geral entre 70 a 80% desde a década de 30. É o câncer mais prevalente na faixa etária entre 25 e 35 anos nos EUA. O Brasil ocupa a 15^o posição com relação à incidência do tumor no mundo.

O estadiamento inicial é baseado na pesquisa de sinais e sintomas que podem indicar doença metastática. Especial atenção deve ser dada à palpação de linfonodos regionais. A espessura e a ulceração são os principais fatores de risco independentes, em pacientes com melanoma primário com linfonodos livres. Já naqueles com metástases linfonodais, a presença de ulceração, de metástase detectada macroscopicamente e o número de linfonodos acometidos, são os principais índices de impacto na sobrevida.

Pacientes com metástases para o pulmão possuem melhor prognóstico no primeiro ano de sobrevida em comparação àqueles com metástases para outros órgãos. A dosagem de DHL é fator prognóstico poderoso, sendo incluída no último estadiamento publicado, em pacientes com estágio IV da doença. A pesquisa do linfonodo sentinela já é técnica incorporada à conduta de pacientes com melanoma com reconhecido impacto no estadiamento, prognóstico e programação terapêutica.

Devido à falta de padronização para o tratamento do melanoma, muitos pacientes ainda evoluem com um prognóstico reservado devido a uma conduta inicial inadequada. Os tratamentos vêm mudando significativamente e a proposta deste trabalho visa apresentar uma revisão com ênfase nas condutas preconizadas para o melanoma.

Descritores: Melanoma; Linfonodo sentinela; Terapia combinada; Protocolos clínicos; Imunoterapia.

INTRODUÇÃO

Melanoma cutâneo é um tumor de origem neuroectodérmica pouco comum. Forma-se a partir dos melanócitos que, por sua vez, migram da crista neural para toda a epiderme durante a embriogênese. Em consequência desse fato, o tumor apresenta grande capacidade de metastatização mesmo em fases iniciais já, que a característica de invadir e disseminar poderiam ser consideradas uma prerrogativa inata deste tipo celular. Na maioria das vezes se origina na

pele, embora possa surgir a partir de mucosas ou em outros locais para os quais migram as células da crista neural. Sua patogênese ainda não está totalmente esclarecida, mas, sabidamente, está relacionada com exposição à radiação solar. Uma linha de pesquisa interessante busca a identificação de polimorfismos no receptor da melanocortin-1. Estes trabalhos visam distinguir os pacientes com melanomas decorrentes de exposição solar abundante, daqueles que se desenvolvem a partir de nevos ou áreas não expostas ao sol. Podem desvendar dois mecanismos distintos

1. Cirurgião Oncológico e Coordenador do Programa de Vacinas contra o Câncer, Hospital das Clínicas, Instituto Alfa, Universidade Federal de Minas Gerais.
2. Cirurgião Geral do Hospital Sírio Libanês e Responsável pelo Setor de Tumores Cutâneos e Sarcomas do IBCC, São Paulo, Diretor Científico do Grupo Brasileiro de Melanoma, São Paulo.

Recebido em 21/02/2004

Aceito para publicação em 07/05/2004

Trabalho realizado no Instituto Alfa - Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais.

de carcinogênese e possível comportamento biológico e resposta clínica individuais.

A primeira descrição que se refere ao melanoma surgiu durante o período 460 a 375 a.C. nas escrituras de Hipócrates. Mas o termo “melanoma” foi originalmente empregado em 1838 por Robert Carswell, que o utilizou para descrever lesões malignas pigmentadas da pele. Já em 1858, Pemberton realizava e advogava a excisão ampla e profunda como tratamento da doença. Pouco depois, em 1907, Handley recomendava a ressecção em blocos com margens amplas. Nas décadas de 50 e 60 vários pesquisadores como Allen, Spitz, Petersen e Bodenhan já tentavam identificar os fatores prognósticos relacionados ao melanoma. Em 1969 Clark e colaboradores aprimoraram o sistema de microestadiamento utilizando como critério os níveis de invasão da pele, e em seguida, Breslow demonstrou a importância da espessura do melanoma primário. Finalmente em 1992 Morton introduziu o rastreamento linfático per-operatório e a linfadenectomia seletiva do(s) linfonodo(s) marcado(s) (linfonodo sentinela), técnica que atualmente foi incorporada como procedimento de rotina na maioria dos grandes centros especializados em câncer.

Portanto, nestes últimos anos ocorreram avanços importantes no estadiamento cirúrgico e tratamento primário e adjuvante, que mudaram definitivamente a abordagem desta neoplasia, resultando em arsenal diversificado para o tratamento do melanoma. Assim, a constatação de doença sistêmica não significa falta de recursos terapêuticos.

Através de ressecções do tumor com margens de alguns milímetros, o material é submetido à análise anátomo-patológica, e depois de confirmada a doença e definida suas características, é realizado segundo tempo cirúrgico com ampliação para margens adequadas e pesquisa de linfonodo sentinela quando indicado¹. Esta técnica de detecção do linfonodo sentinela avalia se há disseminação linfática do tumor e a necessidade de linfadenectomias radicais. Exames laboratoriais e de imagem, cada vez mais precisos, permitem que o estadiamento e acompanhamento do doente sejam feitos com mais segurança, resultando em intervenções mais precoces e precisas.

Num futuro não distante, a descoberta de predisposição genética para o desenvolvimento de câncer vai nos permitir atuar numa etapa precoce da doença, e com isso, melhorar as chances de cura deste tumor considerado como um dos mais agressivos.

Vários marcadores como o Ki67, p16(INK4a), p21(CIP1) e BCL-6 estão sendo estudados por técnicas de *microarray* em busca de validação para que seja possível pré-determinar um modelo de evolução de cada tumor e possa orientar quanto à melhor conduta para cada paciente². Existem também diversos protocolos clínicos experimentais baseados em técnicas de imunologia e biologia molecular, com alguns resultados promissores que podem, em breve, fazer parte de nosso arsenal terapêutico.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

O tumor apresenta, na maioria das vezes, duas fases distintas: a fase inicial ou de crescimento radial, no qual a lesão ainda é plana, pequena e possui comportamento mais benigno, e a fase de crescimento vertical, com pior prognóstico, apresentando células malignas profundamente localizadas na derme reticular ou mesmo invadindo o subcutâneo.

A impressão clínica é de que aproximadamente metade dos melanomas surge em associação com nevos preexistentes. Sinais precoces em um nevo que podem sugerir malignidade incluem variações de cor, prurido, aumento do tamanho, irregularidade das bordas e desenvolvimento de satelitose. Ulceração e sangramento são sinais tardios.

A avaliação se inicia com inspeção minuciosa da cadeia linfática que drena a área suspeita. Na ausência de sinais clínicos de metástases, não é recomendada, por alguns autores, a pesquisa sistemática através de cintilografia, TC, radiografias ósseas, RNM ou PET-CT, como abordagem imediata inicial³.

Após a ressecção cirúrgica de uma lesão suspeita e a confirmação histológica, procede-se à complementação do estadiamento para se definir a proposta terapêutica⁴.

ESTADIAMENTO CLÍNICO

Requer uma avaliação cuidadosa da lesão primária, da pele adjacente, das cadeias linfonodais e de órgãos freqüentemente envolvidos por metástases (fígado, pulmão, ossos e cérebro).

A classificação de Breslow para a medida da espessura da lesão primária em milímetros tornou-se mais prática que a classificação de Clark, que se baseia em níveis de invasão, por apresentar maior reprodutibilidade e melhor correlação com o prognóstico. O índice mitótico por mm² parece ser um fator

Tabela 1 - Classificação TNM do Melanoma Cutâneo. Novo Sistema de estadiamento para o Melanoma⁶. 2002 AJCC/UICC.

Classificação T	Espessura	Ulceração
T1	≤ 1,0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T2	1,01-2,0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T3	2,01-4,0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T4	> 4,0 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
Classificação N	Número de linfonodos acometidos	Massa linfonodal metastática
N1	1	a: micrometástases* b: macrometástases**
N2	2-3	a: micrometástases* b: macrometástases** c: metástases em trânsito e/ou satelitoses sem linfonodo metastático
N3	= 4 ou metástases em trânsito e/ou satelitose com linfonodo metastático	
Classificação M	Local	DHL sérico
M1a	Pele, subcutâneo ou linfonodos distantes	Normal
M1b	Metástase pulmonar	Normal
M1c	Outras metástases viscerais Qualquer metástase à distância	Normal Elevado

*Micrometástases são diagnosticadas após linfadectomia eletiva ou exérese do linfonodo sentinela.

**Macrometástases são definidas como linfonodos metastáticos detectados clinicamente e confirmado após linfadectomia terapêutica ou quando metástases nodais possuem grande extensão.

para prever o acometimento metastático do linfonodo sentinela, mas é de difícil reprodutibilidade e ainda não foi validado⁵.

Um novo sistema de estadiamento para o melanoma da AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging) e da UICC (União Internacional Contra o Câncer) pode ser visto nas Tabelas 1 e 2.

O estadiamento completo inclui avaliação de linfonodos loco-regionais através do linfonodo sentinela, avaliação de metástases hepáticas, pulmonares e no sistema nervoso central.

São recomendados para o estadiamento inicial, em pacientes sem linfadenomegalia clínica, após competente exame físico geral e loco-regional, os seguintes exames: RX de Tórax (Frente e perfil E), DHL/Fosfatase alcalina e ultra-som hepático. Os exames podem variar de acordo com as facilidades de

cada serviço. Em casos selecionados, TC do tórax, ressonância nuclear magnética de cérebro, TC de abdome, cintilografia óssea e o PET -TC podem ser indicados.

Todos estes exames basais devem ser arquivados para futuras comparações.

CONDUTA

Ressecção da lesão primária

A abordagem cirúrgica para a lesão melanocítica é feita em duas etapas. A primeira consiste em estabelecer o diagnóstico e obter o microestadiamento, ou seja, determinar a espessura do tumor e ter acesso a outros achados histopatológicos⁷. Isso é feito através de uma excisão completa com 1-2mm de margem, incisando-se no sentido longitudi-

Tabela 2 - Grupo de estadiamento – AJCC/ UICC.

	Estádio Clínico			Estádio Patológico		
	T	N	M	T	N	M
O	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III		N1	M0			
		N2				
		N3				
IIIA				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N1a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				T1-4b	N2c	M0
				Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer T	Qualquer N	M1

Deve haver confirmação histológica da doença.

As categorias N e M são definidas por exame físico e métodos de imagem.

nal em membros, isto é, no sentido da corrente linfática. Pode ser feito por qualquer médico que saiba as técnicas básicas de cirurgia cutânea. Biópsia incisional eventualmente pode ser realizada em lesões de grande diâmetro, porém pode resultar em falso microestadiamento por erro de amostragem. Nestes casos deve-se biopsiar a parte mais espessa. Após o diagnóstico de melanoma com espessura acima de 1 mm deve-se estender a propedêutica para estadiar o paciente.

O segundo passo para as lesões que foram confirmadas como sendo melanoma, requer uma excisão mais extensa, permitindo a retirada de possível tumor residual. Em tumores com espessura menor do que 1mm, a margem de segurança de 1cm parece suficiente. Entre 1 e 2 mm de espessura a margem seria de 2 cm e acima de 3mm, margem la-

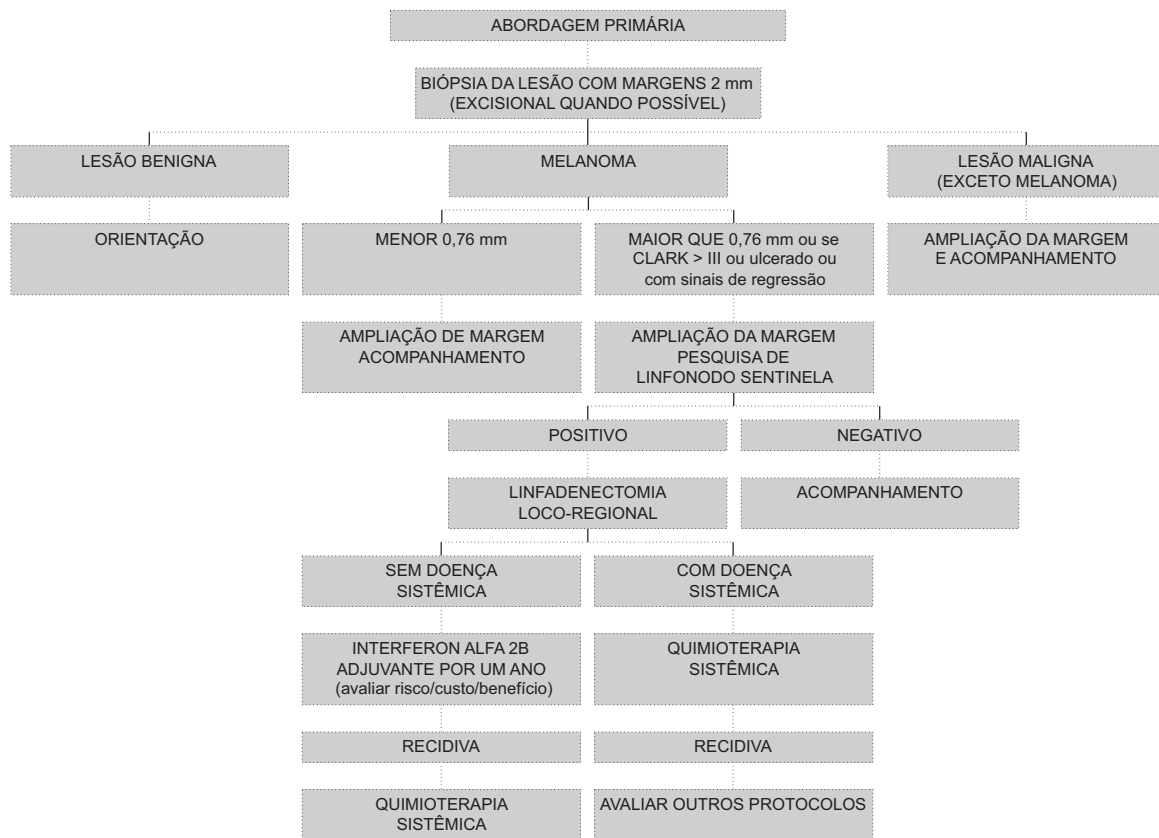
teral de 2 a 3 cm, dependendo da localização anatômica. Isto diminui as taxas de recorrência e deve ser feito ao mesmo tempo da pesquisa do linfonodo sentinela quando indicado⁸ (Algoritmo 1).

Há poucos trabalhos comparativos que definam estas margens, mas é consenso de que ressecções mutilantes como as que englobam fáscia muscular não estão mais indicadas por não trazerem benefícios adicionais ao paciente^{9,10}.

Tratamento linfonodal

Linfonodo Sentinela

A partir dos anos 90 surgiu uma nova opção no tratamento e estadiamento dos doentes com melanoma sem linfonodos clinicamente acometidos. A chance de desenvolver doença linfática oculta é

Algoritmo 1 - Abordagem do melanoma.

Em pacientes com tumores com evidência clínica macroscópica de acometimento linfonodal, a linfadenectomia regional radical está indicada sem a pesquisa de linfonodo sentinela após confirmação de metástase por punção biópsia deste linfonodo. Alguns raros pacientes podem apresentar linfadenomegalias reacionais secundárias a processos infecciosos ou inflamatórios no tumor primário.

relacionada, principalmente, à espessura do melanoma primário. O acompanhamento clínico dos linfonodos loco-regionais é a melhor conduta para pacientes com lesões menores que 0,76 mm. Para as lesões maiores está indicada a pesquisa do linfonodo sentinela.

Linfonodo sentinela (LS) é o primeiro linfonodo de drenagem na área entre tumor primário e cadeia linfática¹¹. Tal conceito é baseado na hipótese de que a drenagem linfática ocorre de maneira ordenada a partir do tumor primário para um primeiro linfonodo, o LS, e então para o resto da rede linfática¹².

A biópsia do linfonodo sentinela é uma opção para pacientes com melanoma sem linfonodos clinicamente evidentes que têm risco significativo para micrometástases, tais como: lesões primárias de 0,76 mm ou mais de espessura ou menores do que 0,76mm, porém, associadas a nível IV de Clark, e/ou regres-

são e/ou ulceração. Embora pacientes com lesões maiores de 4mm de diâmetro apresentem grande risco para doença sistêmica, biópsia do LS está indicada por ser de grande ajuda na definição da terapia adjuvante e na definição anatômica da drenagem linfática do tumor primário.

Biópsia do LS não deve ser indicada em pacientes onde a drenagem linfática pode ter sido alterada, como em caso de cirurgia prévia no local reparadas por rotação de retalhos. A técnica também não está indicada em pacientes previamente submetidos à ressecção alargada do tumor primário. Deve ser mencionado que se a excisão inicial houver sido feita com margens de até 2,0 cm, com sutura direta, no sentido do maior eixo do membro e ou colocação de enxerto, pode-se efetuar a pesquisa do LNS. A decisão de realizar ou não a pesquisa do LS deve ser feita antes da excisão local para ampliação de margens.

Em pacientes com evidência clínica macroscópica de acometimento linfonodal e/ou com punção aspirativa positiva para melanoma, a linfadenectomia regional radical está indicada sem a pesquisa de linfonodo sentinela.

Linfocintilografia (LCG) pré-operatória fornece um valioso mapa para o cirurgião já que a drenagem linfática é bastante imprevisível¹³. Entre 6% e 58% dos melanomas há drenagem para mais de uma cadeia linfonodal, dependendo da localização do tumor. Muitas cadeias linfáticas têm mais de um LS, assim a LCG é realizada a fim de identificar a cadeia com maior risco para lesões metastáticas, e para identificar todos os LS em potencial. É capaz de mostrar também metástases em trânsito.

Técnica da pesquisa do LNS

Linfocintilografia pré-operatória seis a 18 horas antes da cirurgia, é realizada através de injeção intradérmica de Fitato (ou outro carreador), marcado com tecnécio-99, em quatro pontos ao redor do tumor primário. O Fitato radiomarcado é drenado pelos mesmos linfáticos que drenam o local do tumor até os principais grupos de linfonodos que drenam a região. A cintilografia mostra o trajeto da cadeia linfática que drena a região, a presença de lesões suspeitas em trânsito e a localização e número de linfonodos. Através de um contador gama o LS é localizado. O paciente é então encaminhado para o bloco cirúrgico, em momento posterior, onde é injetado, por via intradérmica, o corante (Azul Patente) ao redor da lesão primária. Este corante, bem como o radiotraçador, seguem a mesma drenagem que uma célula tumoral metastática seguiria. Procedem-se a dissecação do LS com a ajuda do contador gama para direcionar a mesma. Uma das grandes vantagens da técnica é que a mesma pode ser realizada com anestesia local e com morbidade mínima. Os linfonodos corados de azul devem ser removidos mesmo que não demonstrem radiação. A ampliação de margens do tumor primário é então feita, dando-se uma margem de segurança de 1 a 3cm, dependendo do local e espessura da lesão primária.

A peça linfonodal é analisada com cortes seriados em parafina e submetida a imunohistoquímica. Não é feito exame de corte e congelação, já que este detecta apenas 55% dos LS positivos. Exame de rotina inclui dois cortes corados com hematoxilina/eosina (HE). O método do HE não visualiza micrometástases em 15% a 50% dos casos. HE detecta uma célula

metastática em 100.000 células normais, enquanto a imunohistoquímica pode detectar uma metástase em um milhão. Cortes seriados corados com HE e análise por imunohistoquímica (HMB-45, MELAN-A, S-100) detectam micrometástases e estadiam corretamente a eventual infiltração linfática.

Biópsia do LS não é apenas menos lesivo ao paciente do que a linfadenectomia regional, mas também estadia melhor a doença, uma vez que após uma linfadenectomia radical, os patologistas devem examinar em torno de 20 linfonodos e na biópsia do LS, a informação está potencialmente concentrada em alguns poucos linfonodos; assim, o examinador pode usar métodos mais detalhados de procura de células tumorais.

Havendo tumor metastático em algum linfonodo sentinela, o paciente é então submetido à linfadenectomia regional radical da cadeia acometida.

Alguns autores sugerem que a pesquisa do LS pode ser empregada em pacientes com recorrência local ou subcutânea. São trabalhos com pequenas casuísticas principalmente porque este não é o modo de recorrência habitual deste tumor¹⁴.

Conduta Terapêutica em casos avançados

Ressecção de metástases à distância

Está recomendada em alguns casos selecionados. Baseia-se em relatos de séries de pacientes com metástases pulmonares, hepáticas e cerebrais únicas que, após a ressecção cirúrgica, apresentaram maior sobrevida em comparação com casos não tratados. Existem também relatos de casos com longas sobrevidas e mesmo cura em pacientes submetidos a ressecções de metástases isoladas tardias¹⁵. A intenção de uma ressecção curativa de metástase deve ser aplicada para pacientes com estado geral preservado, longo tempo de evolução livre de recidivas e tumores com comportamento biológico menos agressivo que possibilitam ressecções de menor morbi/mortalidade.

Quimioterapia

A modalidade terapêutica baseada na infusão de drogas citotóxicas é ainda hoje a forma primária de abordagem do melanoma metastático; no entanto, apesar do uso difundido, infelizmente os resultados encontrados nesta abordagem são bastante decepcionantes na maioria dos casos. As drogas mais utilizadas atualmente são representadas pela

Dacarbazina (DTIC), Cisplatina (CDDP), Nitrosouréias (Carmustina e Lomustina) e agentes que atuam sobre os microtúbulos (Alcalóides da Vinca e Taxanes). O principal e mais ativo quimioterápico no tratamento do melanoma é representado pela Dacarbazina, agente alquilante que isoladamente proporciona taxas de resposta de 14 a 20% com duração mediana de resposta de quatro a seis meses. Estudos clínicos mostram que somente 2% dos pacientes que recebem quimioterapia com DTIC isolado estarão vivos em seis anos e a associação de drogas (Poliquimioterapia) não mostrou benefício adicional na taxa de sobrevida. A temozolamida, um metabólito ativo do DTIC que apresenta maior penetração no SNC não mostrou ser melhor em estudos clínicos. Não há indicação para uso adjuvante de drogas citotóxicas.

Interferon alfa 2b

Esta é uma das drogas com maior controvérsia para o uso adjuvante em pacientes com melanoma. Apesar de não existir consenso, trabalhos recentes de Kirkwood têm demonstrado que o Interferon alfa 2b administrado em altas doses pode aumentar o tempo livre de doença bem como proporcionar um discreto aumento de sobrevida^{16,17}. Esta é a única droga que mostra benefícios reproduzíveis quanto a tempo livre de doença e sobrevida em pacientes com alto risco, ou seja, com 40 a 50% de risco de recidiva e morte¹⁸. Não existem evidências que suportem qualquer benefício do Interferon alfa 2b administrado em baixas doses.

Bioquimioterapia

Indicada também no melanoma estágio IV, a bioquimioterapia associa a quimioterapia clássica descrita acima, com drogas imunoterápicas [Interferon (IFN – alfa) e Interleucina 2 (IL2)]. Vários esquemas foram desenvolvidos na tentativa de aumentar as taxas de resposta e sobrevida encontradas com o uso isolado de quimioterápicos, mas apesar de maior taxa de resposta, a taxa de sobrevida manteve-se inalterada em vários estudos. Toxicidade significativamente alta, comum a todos os estudos de bioquimioterapia, exige que a realização do tratamento ocorra em centros especializados e capacitados com a utilização de protocolos rígidos de manejo de complicações. Tentativa de minimizar a toxicidade reduzindo as doses de IL-2 mostraram redução concomitante da eficácia do tratamento. Outro fator complicador ao uso desse tratamento está relaciona-

do com o custo bastante elevado, mesmo em países desenvolvidos.

Interleucina-2 em altas doses

A IL-2, antigamente chamada de Fator de Crescimento de Células T foi identificada em 1976 e utilizada com ação anti-tumoral em 1985. Através de mecanismo de imunomodulação, ocorre a estimulação de células T e “natural killer” que destroem as células malignas através de vários mecanismos imunológicos. O uso isolado de IL2 em altas doses é uma alternativa terapêutica nos casos de pacientes portadores de melanoma metastáticos que apresentam bom estado geral, pois como mencionado no caso da Bioquimioterapia, a toxicidade aguda observada durante o tratamento é freqüente e muito grave (semelhante a um quadro de choque séptico com todas as suas complicações). Vários esquemas terapêuticos foram estudados variando a via de administração, EV “bolus”, EV Infusão Contínua e SC, esta última comprovadamente menos efetiva apesar de menos tóxica. É administrada em associação com Interferon ou não, e em doses que variam de 600.000 a 720.000 UI/Kg. Estudos clínicos evidenciaram 6% de resposta completa, com sobrevida livre de doença mediana de cinco anos. Apesar da baixa taxa de resposta completa, observa-se que uma parcela muito significativa destes pacientes permanece livre de doença por longo período de tempo.

Perfusão isolada de membro (PIM)

Está indicada em pacientes que apresentam disseminação maciça em membros superiores ou inferiores sem disseminação sistêmica. Nestes casos são feitas perfusões hipertérmicas ou não com circuitos fechados. Conseguem-se altas concentrações das drogas nos membros onde o tumor está restrito com baixa toxicidade sistêmica¹⁹. O Melfalan associado a hipertermia local é a droga mais utilizada. Recentemente a associação do Fator de Necrose Tumoral (TNF) otimizou os resultados com o inconveniente de ter aumentado muito o custo deste tratamento.

O valor da PIM adjuvante não está reconhecida. Estudos da Organização Européia para Tratamento do Câncer, OMS e Organização Norte Americana de Estudos de Perfusão sugerem que pacientes com melanomas de 1,5 a 3,0 mm de espessura que não serão submetidos à linfadenectomia podem se beneficiar com controle locorregional usando PIM. Porém, enquanto o aumento na sobrevida com PIM

não é demonstrado, tal tratamento não parece estar indicado nestes pacientes.

O valor da PIM profilática após ressecção de melanoma recorrente em membros está ainda sem confirmação científica. Potencial prevenção de futura recorrência por um período limitado de tempo, como demonstrado em um estudo suíço, não justifica o uso rotineiro de PIM nestes pacientes. Um grande estudo multicêntrico internacional será necessário para avaliar o quanto a PIM poderia proporcionar ganho em sobrevida.

Para pacientes com melanoma inoperável nos membros, PIM parece ser o tratamento de escolha, pois pode levar ao desaparecimento completo da doença macroscópica em grande número de pacientes, deixando-os assim livres da amputação e proporcionando alívio dos sintomas. Entretanto a alta taxa de recorrência e a pequena duração da resposta precisam ser otimizados.

Radioterapia

O melanoma é um tumor resistente à radioterapia e esta pode ser empregada para tratamentos paliativos sendo suspensa se não apresentar resultados em curto prazo. Pacientes com metástases cerebrais se beneficiam da radiocirurgia guiada. Trabalhos baseados em evidências mostram que até 23% dos pacientes com melanoma poderiam se beneficiar da radioterapia, mas esta é aplicada em 1 a 13% dos pacientes em diferentes países²⁰.

Existe um protocolo clínico multi-institucional, ainda em andamento, que deve mostrar que a radioterapia com feixe de elétrons em leito pós-linfadenectomia, em particular cervical, aumenta o intervalo livre de doença regional.

Tratamentos experimentais

Com grande frequência nos deparamos com pacientes jovens com melanoma metastático disseminado em ótimo estado geral e que já falharam em todas as opções terapêuticas disponíveis. Para estes pacientes não existia outra opção além de aguardar a inexorável evolução deste tumor. Por estas peculiaridades, o melanoma, juntamente com o tumor renal, são os tumores onde as novas opções terapêuticas foram mais estudadas e apresentam os resultados mais promissores. É preciso enfatizar que ainda se tratam de protocolos experimentais e ainda não sabemos quais se mostrarão efetivos e seguros o suficiente para fazerem parte de nossa prática clínica.

Imunoterapia com células dendríticas

Nestes protocolos é coletado sangue do paciente, e através de monócitos ou outros precursores são geradas células apresentadoras de antígenos ou células dendríticas (DC). Estas são as células mais importantes do sistema imunológico porque são elas que “ensinam” aos linfócitos quais antígenos devem ser reconhecidos e quais células devem ser destruídas²¹. Estas células são então produzidas aos milhares “in vitro”, onde são pulsadas com antígenos tumorais que podem ser lisados tumorais, corpos apoptóticos, peptídeos, DNA tumoral, etc. A seguir são reinfundidas no paciente com o intuito de apresentarem ao sistema imunológico o tumor como algo que deva ser reconhecido e destruído.

Peptídeos tumorais

A grande maioria dos tumores não apresenta antígenos únicos e compartilham com as células normais a quase totalidade de suas proteínas. Mesmo que células tumorais e normais sejam quase idênticas do ponto de vista macroestrutural e protéico, as mesmas podem apresentar diferentes conformações ou glicosilação de suas proteínas. Assim, uma mesma proteína pode, na célula tumoral, apresentar pequenas seqüências de aminoácidos truncados que poderiam ser um alvo único para o sistema imunológico. Estas pequenas seqüências de aminoácidos em uma proteína, passíveis de reconhecimento pelo sistema imunológico são chamadas de peptídeos. A cada dia estão sendo descritos e apresentados novos peptídeos com potencial de serem usados para imunizar o paciente e gerar uma resposta imunológica contra as células tumorais. Algumas vacinas como a Canvaxin® e Melacine® já mostram correlação entre resposta imunológica e clínica, mas ainda não estão aprovadas pelo Federal Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos²².

Vetores recombinantes

Apenas recentemente dominamos a técnica de manipulação genética segura com o emprego de vetores virais recombinantes para o tratamento de humanos. Estes vetores podem ser transduzidos com antígenos tumorais e, ao infectar o organismo, ao contrário de gerar uma resposta imunológica contra o vírus, geraria uma resposta contra estes antígenos que carregam e, conseqüentemente, contra as células tumorais. Outra opção é transduzí-los com moléculas co-estimulatórias. Nestes protocolos estes vetores

infectariam as células tumorais fazendo com que as mesmas se mostrem ao sistema imunológico. Este passaria a reagir contra um tumor com o qual era tolerante e estava sendo negligenciando previamente. Tratamentos mais complexos e ambiciosos ainda em fase de pesquisa visam a alterar o genoma das células tumorais de maneira a alterar o comportamento biológico do tumor ou mesmo inativá-lo.

Terapia com citocinas

Além do emprego de citocinas como Interferon-alfa e interleucina-2 que já fazem parte da prática clínica, existem várias outras com distintas atividades biológicas e terapêuticas em avaliação. Deveriam ser mencionadas a Interleucina-12, moléculas co-estimulatórias como o CD40L e quimiocinas como o IP-10 e RANTES.

Terapia Gênica e Anti-angiogênica

Existem diversos protocolos iniciais que visam a mudar o comportamento ou mesmo o Genótipo tumoral através da manipulação de seu DNA genômico. Também, a terapia anti-angiogênica visa a mudar o micro-ambiente tumoral desencadeando uma diminuição do aporte de nutrientes e oxigênio ao tumor fazendo com que o mesmo regrida ou pare de crescer. Esta terapia muito promissora e eficaz em modelos animais ainda não vem mostrando benefícios clínicos evidentes.

Acompanhamento em longo prazo

Deve-se acompanhar os doentes não só pela possível recorrência da doença, mas também devido à possibilidade (entre 3 a 6%), de desenvolvimento de um segundo melanoma primário, já que os fatores de risco continuam sendo os mesmos²³.

Mandatário é um exame clínico completo, com especial atenção à palpação das cadeias linfonodais suspeitas.

Exames laboratoriais como hemograma, transaminases, fosfatase alcalina, são inespecíficos, mas a dosagem de DHL possui indicação, por estar relacionada com o prognóstico, bem como a radiografia de tórax em todos os pacientes, a cada seis meses nos primeiros dois anos e anualmente após esse período. A RNM de crânio, TC abdominal e torácica devem ser realizadas nos pacientes com linfonodos acometidos. O PET-TC e outros exames podem ser utilizados, de acordo com o protocolo da instituição.

Existem diversos trabalhos que mostram que o ultrassom com Doppler de cadeias linfáticas pode ser útil para detectar recidivas linfonodais precoces pela avaliação do fluxo sanguíneo e arquitetura do linfonodo²⁴. Exige, porém, o concurso de ultra-sonografista comprometido e dedicado às peculiaridades dos detalhes técnicos do exame.

A frequência das avaliações clínicas e acompanhamento para pacientes com estágio II e III ainda não está bem estabelecida, porém seguimos o seguinte cronograma:

1º ano e 2º ano	3/3 meses
3º ano	4/4 meses
4º e 5º anos	6/6 meses
5º ao 10º anos	Anual

Existem alguns pontos polêmicos, tais como: relatos com recorrências após o 10º ano; se a espessura do tumor for menor que 1mm não precisa ser acompanhado por mais de 12 a 24 meses; pacientes com lesões < 0,6mm teoricamente não necessitam de acompanhamento.

Todos os pacientes com melanoma e parentes de primeiro grau devem ser acompanhados por dermatologistas, preferencialmente com dermatoscopias periódicas²⁵.

PROGNÓSTICO

A espessura e a presença de ulceração do tumor são os principais fatores prognósticos em pacientes com melanoma primário sem acometimento linfonodal.

Já naqueles com rastreamento e exérese eletiva do linfonodo sentinela, o fator mais significativo é a característica histológica do linfonodo biopsiado.

Uma vez diagnosticadas metástases linfonodais, os fatores prognósticos principais passam a ser o número de linfonodos acometidos, a presença de macrometástases e ulceração da lesão²⁶.

Pacientes com metástases à distância comprometendo órgãos viscerais possuem maior mortalidade do que aqueles com metástases em outros locais. Dentre os órgãos viscerais, o acometimento isolado dos pulmões possui melhor prognóstico.

Nível elevado de DHL sérico em doentes no estágio IV é um fator isolado relacionado ao pior prognóstico²⁷.

Ultimamente o tratamento do melanoma tem sido constantemente otimizado propondo opções terapêuticas que em breve poderão mudar o prognóstico dos pacientes que não tiveram a possibilidade de um diag-

nóstico em fase inicial. O diagnóstico precoce e o adequado manejo da lesão inicial são, ainda, as melhores e únicas formas de se abordar o portador de melanoma, proporcionando qualidade e aumento na sobrevida.

ABSTRACT

The incidence of melanoma is increasing by 1:1500 in 1935 to 1:75 in 2000. However, there is five-year survival improvement with decrease in mortality due to early diagnosis. Initial staging is based on signs and symptoms showing metastatic disease. Special care should be taken at lymphatic examination. The two most powerful independent prognostic variables are tumor thickness and ulceration. In patients with nodal metastasis, the three most powerful prognostic factors are number of positive nodes, tumor burden and the presence or absence of ulceration of primary lesion. Great differences exist in survival between patients with melanoma metastasis in visceral sites and those with metastasis in no visceral sites. Patients with lung as the only site of visceral metastasis had a better survival compared with other visceral sites. In many large series high DHL level has been shown to be a consistent, independent, and powerful prognostic factor in patients with stage IV disease. The lack of treatment pattern in melanoma has lead some patients to a bad prognosis because an error in the initial approach. The analysis of the sentinel lymph node techniques was included in the staging and therapeutics decision of melanoma patient. Treatment has changed during the years and the purpose of this paper is present a review reinforcing conducts, based on literature.

Key Words: *Melanoma; Sentinel lymph node; Combined modality therapy; Clinical protocols; Immunotherapy.*

REFERÊNCIAS

1. Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, et al. - U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*, 2002,146(1):7-17
2. Alonso SR, Ortiz P, Pollan M, et al. - Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct expression profiles: a tissue microarray-based study. *Am J Pathol*, 2004,164(1):193-203.
3. Hafner J, Schmid MH, Kempf W, et al. - Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*, 2004,150(4):677-686.
4. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. - Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2001,45(4):579-586.
5. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. - Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*, 2004,11(3):247-258.
6. 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(16):3635-3648.
7. Krown SE, Chapman PB - Defining adequate surgery for primary melanoma. *N Engl J Med*, 2004, 350(8):823-825.
8. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. - Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*, 2004, 350(8):757-766.
9. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S - Treatment of primary cutaneous melanoma. *JAMA*, 2001, 285(14):1819-1821.
10. Reeves ME, Coit DG - Melanoma. A multidisciplinary approach for the general surgeon. *Surg Clin North Am*, 2000, 80(2):581-601.
11. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. - Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992, 127(4):392-399.
12. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. - Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*, 2002, 137(4):458-461.
13. Leong SP - The role of sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Surg Clin North Am*, 2000, 80(6):1741-1757.
14. Coventry BJ, Chatterton B, Whitehead F, et al. - Sentinel lymph node dissection and lymphatic mapping for local subcutaneous recurrence in melanoma treatment: longer-term follow-up results. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(3 Suppl):203S-207S
15. Wong SL, Coit DG - Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol*, 2004, 16(2):155-160.

16. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. - A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*, 2004,10(5):1670-1677.
17. Kirkwood JM, Tarhini AA - Adjuvant high-dose interferon-alpha therapy for high-risk melanoma. *Forum (Genova)*, 2003,13(2):127-143.
18. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, et al. - Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer*, 2004, 40(3):390-402
19. Vrouenraets BC, Nieweg OE, Kroon BB - Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. *Br J Surg*, 1996,83(10):1319-1328.
20. Delaney G, Barton M, Jacob S - Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for melanoma: a review of the evidence. *Cancer*, 2004,100(6):1293-1301.
21. Ridgway D - The first 1000 dendritic cell vaccines. *Cancer Invest*, 2003, 21(6):873-886.
22. Hsueh EC, Morton DL - Antigen-based immunotherapy of melanoma: Canvaxin therapeutic polyvalent cancer. *Semin Cancer Biol*, 2003,13(6):401-407.
23. Dummer R, Bosch U, Panizzon R, et al. - Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology*, 2001,203(1):75-80
24. Klebl FH, Gelbmann CM, Lammert I, et al. - Detection of lymph node metastases of malignant melanoma by palpation and ultrasound. *Med Klin (Munich)*, 2003, 98(12):783-787.
25. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. - Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*, 2002,3(3):159-165.
26. Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, et al. - Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. *Cancer*, 2001,91(6):1148-1155.
27. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB - Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res*, 2000,10(1):81-92.

Endereço para Correspondência:
Dr. Alberto Julius Alves Wainstein
Rua Curitiba 2550/1902-Lourdes
Belo Horizonte- MG- 30170-122