

Diagnóstico e Tratamento do Melanoma Cutâneo

Sociedade Brasileira de Dermatologia

Elaboração Final: 01 de Agosto de 2001

Autoria: Tovo LFR



DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Esta publicação é baseada na melhor base de dados disponível à época de sua execução. A base de dados mais utilizada nesta revisão foi de recente publicação aprovada pela “American Academy of Dermatology” - “Guidelines of Care for Primary Cutaneous Melanoma” (EUA-2001)¹.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Estas diretrizes destinam-se à abordagem do paciente portador de melanoma primário da pele, com ausência de evidências clínicas ou histológicas de doença regional ou metastática quando, geralmente, a primeira abordagem é realizada pelo dermatologista.

PROCEDIMENTOS:

Técnica ideal a ser adotada na biópsia para otimização do exame histológico e orientação da cicatriz resultante para um melhor tratamento definitivo; critérios relevantes do laudo anatomopatológico relacionados com tratamento e prognóstico; a relação das margens de ampliação com recidiva e sobrevida; a indicação de exames diagnósticos para estadiamento inicial e seguimento em pacientes assintomáticos.



INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo primário (MC) é definido como qualquer lesão primária de melanoma da pele, independente da espessura tumoral, em pacientes sem evidências clínicas ou histológicas de doença metastática regional ou à distância (D).

BIÓPSIA E AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

Biópsia excisional é a remoção completa de lesão suspeita de melanoma para fins diagnósticos. Biópsia incisional é a remoção parcial da lesão suspeita para fins diagnósticos.

RECOMENDAÇÕES:

- Sempre que possível, a biópsia da lesão suspeita deve ser excisional, sem a necessidade de conferir margens amplas, margens menores são aceitáveis na biópsia inicial;
- A biópsia incisional é aceitável quando a suspeita para melanoma é remota, a lesão for muito extensa, ou quando for impraticável a biópsia excisional;
- Repetir a biópsia se o material obtido na biópsia inicial for inadequado para uma apropriada avaliação histológica e estadiamento;
- Não utilizar diagnóstico por citologia oncótica através da técnica de biópsia aspirativa por agulha fina na abordagem do tumor primário;
- O laudo anatomopatológico deve ser realizado através de médico com experiência na análise de lesões pigmentadas.

DISCUSSÃO:

Pacientes com lesões suspeitas de melanoma devem ser submetidos à biópsia. Apesar de haver evidências clínicas demonstrando que a biópsia incisional não prejudica as taxas de sobrevida^{2,3}(B), é recomendável a biópsia excisional com margens pequenas, no sentido da obtenção de material adequado para avaliação histológica⁴(B). Poderão ocorrer situações onde a suspeita para melanoma é baixa, com lesão clinicamente homogênea, ou de lesões muito extensas, ou quando é impraticável uma biópsia excisional



(por exemplo, no leito ungueal); nestas circunstâncias, uma biópsia incisional é aceitável, desde que seja representativa do processo como um todo¹(D). Caso a avaliação histológica considere este material inadequado para um correto diagnóstico e estadiamento, é indicada a repetição da biópsia¹⁻³(B). A biópsia aspirativa por agulha fina para obtenção de material citológico é contra-indicada no tumor primário^{1,4}(B).

A biópsia, sempre que possível, deve ser orientada no sentido de facilitar eventuais ampliações futuras, e com a cicatriz no sentido (paralela) da drenagem linfática, tentando manter o melhor resultado cosmético-funcional⁵(D).

Pela dificuldade inerente ao exame histológico do melanoma, recomenda-se um patologista com experiência em exames anatomopatológicos de lesões pigmentadas¹(D).

LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO (AP)

RECOMENDAÇÕES:

- O laudo anatomopatológico para melanoma cutâneo deverá conter:
 - > idade do paciente ;
 - > sexo;
 - > local anatômico da lesão;
 - > descrição macro e microscópica;
 - > diagnóstico;
 - > espessura tumoral em milímetros (Critérios de Breslow);
 - > ausência ou presença de ulceração;
 - > envolvimento de margens.
- A descrição do tipo histológico do tumor é recomendável sendo, no entanto, opcional (vide discussão).

DISCUSSÃO

Existem controvérsias no que se refere ao valor da idade, sexo e local anatômico como fatores prognósticos⁶⁻¹⁴(B)¹⁵(A), é recomendada a inclusão destes dados no laudo AP com finalidade de identificação(D). A descrição macroscópica é usada para o registro de detalhes do material recebido, a descrição microscópica (histológica) é realizada na forma tradicional, ou acompanhada de uma imagem ou ainda incorporada ao diagnóstico microscópico (histológico). Os critérios de Breslow^{6-14, 16-18}(B)¹⁵(A) e de ulceração (com envolvimento da derme)^{11, 18}(B)¹⁵(A), para fins de prognóstico devem ser incluídos no laudo AP. 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 os níveis de Clark¹⁷(B), fase de crescimento¹⁶(B), infiltrado linfocitário tumoral¹²(B), índice mitótico e regressão¹³(B) apresentam valor prognóstico, no entanto, por questões da consistência da aplicação destas medidas e da definição dos seus atributos entre os patologistas, estes valores podem ser descritos de forma opcional, podendo contribuir com um melhor entendimento no processo da doença. Por outro lado, não existem evidências significativas, no que se refere ao valor prognóstico para invasão angio-linfática, neurotropismo e subtipo histológico, estes elementos podem ser mencionados de forma opcional, também no sentido de melhor entender o processo da doença¹(D).



TRATAMENTO CIRÚRGICO (MARGENS)

RECOMENDAÇÕES:

espessura tumoral	margens de ampliação*
in situ	0,5 cm
< 2 mm	1 cm
≥ 2 mm	2 cm

*Baseadas na confirmação histológica de margens livres.

DISCUSSÃO:

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 sítio tumoral para garantir a remoção completa do tumor¹(D).

Existem inúmeros estudos estatisticamente bem elaborados e grandes ensaios clínicos que relacionam as margens de ressecção tumoral com recidiva e sobrevida no MC. Um estudo com longo tempo de seguimento mostrou não haver diferenças estatisticamente significativas para sobrevida e recidiva entre margens de ampliação de 2 cm X 5 cm para melanomas de espessuras entre 0,8mm ≤ 2mm¹⁹(A). Outro estudo mostrou não haver diferenças estatísticas para sobrevida e recidiva entre margens de 1cm X 3 cm para lesões com espessura ≤ 2mm²⁰(A). Nestes estudos, a localização anatômica das lesões era limitada ao tronco e extremidades proximais¹⁹(A), ou não possuíam localização definida²⁰(A).

Em um estudo prospectivo com 742 pacientes portadores de melanoma, com espessura de 1-4 mm, a comparação de margens entre 2 cms X 4 cms revelou não haver diferenças

estatisticamente significativas para recidiva local e sobrevida²¹(A). Um estudo para melanoma estadio I, localizado na face, não mostrou diferenças estatísticas significativas para sobrevida e recidiva entre pacientes com margens de ampliação < 1cm, 1-2 cm, ou > 2 cm²²(B).

Um ensaio incluindo pacientes com tumores de espessura >4 mm mostrou que margens ≤ 2 cm X >2 cm não demonstraram diferenças estatisticamente significativas para sobrevida e recidiva²³(B).

Para o MC in situ, as margens de 5 mm são recomendadas²⁴(D), enfatizando-se a necessidade da certificação histológica das margens de ressecção, principalmente em MC in situ com diâmetros maiores.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA INICIAL E SEGUIMENTO

RECOMENDAÇÕES:

- É recomendada educação ao paciente para auto-exame da pele e linfonodos;
- Seguimento de rotina com retorno ao consultório/ambulatorio médico para exame físico é recomendável com intervalo mínimo anual (dependendo do estadiamento);
- 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.

DISCUSSÃO:

Segundo a última publicação da AAD (Guidelines of Care for Primary Cutaneous Melanoma-2001), testes laboratoriais de rotina e métodos de investigação por imagem não são



necessários na abordagem inicial (“work up”) de pacientes assintomáticos com MC primário ≤ 4 mm de espessura¹(D). A história clínica, associada ao exame físico, poderá indicar a necessidade destes exames nesta fase¹(D). Os autores consideram que existem evidências que o diagnóstico por imagem de rotina, inclusive RX de tórax e testes sangüíneos, tem pouco utilidade, senão nenhuma contribuição, na avaliação inicial de pacientes assintomáticos com MC de espessura ≤ 4 mm²⁵(B)²⁶⁻²⁹(C). Recomenda-se que estes exames sejam solicitados baseados na história clínica e exame físico destes pacientes¹(D).

Alguns estudos sugerem que o RX de Tórax e a dosagem sérica de desidrogenase láctica (DHL) poderiam ser úteis na detecção de metástases ocultas, podendo assim alterar a abordagem clínica^{26,28}(C). No entanto, em um estudo envolvendo mais de 800 pacientes assintomáticos com melanoma localizado, avaliados através de RX 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 paciente²⁹(C). Por outro lado, resultados negativos poderiam aliviar esta ansiedade. Considerando que o diagnóstico inicial por imagem e/ou DHL apresentam baixa sensibilidade e especificidade na detecção de doença sub-clínica 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 ≤ 4 mm¹(D).

Outros autores indicam RX de tórax, dosagem de desidrogenase láctica e fosfatase alcalina na abordagem inicial de pacientes estadio I e IIA, independente da presença ou

ausência de sinais e sintomas relacionados com os referidos exames³⁰(D).

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 novo melanoma primário (melanoma múltiplo).

Não existem evidências que determinem um intervalo exato de seguimento, mas recomenda-se seguimento dependendo da espessura da lesão e dos fatores de risco³¹(D). Os protocolos sugerem seguimento de 1, 2, 3 e até 4 vezes ao ano, dependendo do estadiamento¹(D).

Fatores que devem ser considerados no seguimento de um paciente:

- Espessura tumoral;
- Paciente com melanoma múltiplo;
- 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, ou outros quando houver indicação, as consultas de seguimento devem incluir a educação e o preparo 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).

Assim como na abordagem inicial, os exames laboratoriais devem ser solicitados baseados na história clínica, estadiamento e exame físico criterioso para detecção precoce de metástases ocultas^{32,33}(C)^{34,35}(B).

Para estadiamento, a “American Joint Committee on Cancer” propõe um novo sistema referendado pelos mais representativos centros mundiais de oncologia, publicado em Março de 2000³⁶(C).

Pacientes com suspeita de doença linfonodal ou de metástases à distância, sugerimos as condutas da “Australian Cancer Network”- Austrália e da “National Comprehensive Cancer Network” – EUA, além do encaminhamento adequado para tratamento multidisciplinar¹(D).

A adesão a estas diretrizes não garante de per si sucesso em todos os tratamentos de melanoma, estes dados devem ser interpretados cuidadosamente; resultados de estudos futuros podem levar a alterações nas conclusões ou recomendações sugeridas por este documento. O julgamento final relacionado com as propriedades das recomendações na abordagem do melanoma deve ser realizado pela interação entre o médico e seu paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. March, 2001.
2. 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.
3. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:983-7.
4. Austin JR, Byers RM, Brown WD, et al. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1996; 18:107-17.
5. Ho VC, Sober AJ, Balch CM. Biopsy Techniques. In: Balch CM et al. *Cutaneous Melanoma*. 3rd ed. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. p. 135-40.
6. Halpern AC, Schuchter LM. Prognostic models in melanoma. *Semin Oncol* 1997; 24:S2-7.
7. Sahin S, Rao B, Kopf AW, et al. Predicting ten-year survival of patients with primary cutaneous melanoma: corroboration of a prognostic model. *Cancer* 1997; 80:1426-31.
8. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, et al. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer* 1996; 78:427-32.
9. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77:1303-10.
10. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary



- melanoma. *Ann Intern Med* 1996; 125:369-75.
11. Corona R, Scio M, Mele A, et al. Survival and prognostic factors in patients with localised cutaneous melanoma observed between 1980 and 1991 at the Instituto Dermopatologico dell' Immacolata in Rome, Italy. *Eur J Cancer* 1994; 30A:333-8.
 12. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1893-904.
 13. Mansson-Brahme E, Carstensen J, et al. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1994; 73:2324-32.
 14. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, et al. Prognostic factors for cutaneous melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J Cancer* 1998; 78:315-9.
 15. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term 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.
 16. Thorn M, Bergstrom R, Hedblad M, et al. Predictors of late mortality in cutaneous malignant melanoma - a population-based study in Sweden. *Int J Cancer* 1996; 67:38-44.
 17. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, et al. Breslow thickness and Clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on cancer staging malignant. *Cancer* 2000; 88:589-95.
 18. Massi D, Borgognoni L, Franchi A, et al. Thick cutaneous melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res* 2000; 10:153-64.
 19. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, 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.
 20. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14:272-5.
 21. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:446-52.
 22. Hudson DA, Krige JE, Grobbelaar AO, et al. Melanoma of the face: the safety of narrow excision margins. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1998; 32:97-104.
 23. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:322-8.
 24. Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus Development Conference. January 27-29,1992. *JAMA* 1992; 10:1-25.



25. Terhune MH, Swanson N, Johnson TM. Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 1998; 134:569-72.
26. Khansur T, Sanders J, Das SK. Evaluation of staging work-up in malignant melanoma. *Arch Surg* 1989; 124:847-9.
27. Ardizzoni A, Grimaldi A, Repetto L, et al. Stage I-II melanoma: the value of metastatic work-up. *Oncology* 1987; 44:87-9.
28. Iscoe N, Kersey P, Gapski J, et al. Predictive value of staging patients with clinical stage I malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80:233-9.
29. Zartman GM, Thomas MR, Robinson WA. Metastatic disease in patients with newly diagnosed malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1987; 35:163-4.
30. Buzaid AC, Belford F. Como estadiar seus pacientes. *Melanoma. Bol Inf Grupo Bras Melanoma* 1998; 3:1-2.
31. Coit DG. Patient Surveillance, and follow up. In: Balch CM, et al, eds. 3rd ed. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. p. 313-23.
32. Mooney MM, Kulas M, McKinley B, et al. Impact on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:54-63.
33. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995; 191:199-203.
34. Shumate CR, Urist MM, Maddox WA. Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? *Ann Surg* 1995; 221:566-9, discussion 569-71.
35. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. *Scottish Melanoma Group. Br J Dermatol* 1999; 140:249-54.
36. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. A New American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *Cancer* 2000; 88:1484-91.

