

# Oncologia

## hoje

Nº 1



**melanoma**



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

99455

m

©1992, Ministério da Saúde

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem: 5.000 exemplares

Criação, redação, editoração,  
informações e distribuição:

Instituto Nacional de Câncer (INCa)  
Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)  
Av. Venezuela, 134/bl.A/9º andar  
CEP 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ  
Tels.: (021)253-1956/263-8565/2636568  
Fax: (021)263-8297

### Ficha catalográfica

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCa).  
Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)  
Oncologia Hoje - Melanoma. Ministério da Saúde. 1ª edição  
Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Programas  
de Controle de Câncer 1992.  
1. Oncologia Hoje. 2. Melanoma. Título.p.28

Fotolito, Impressão e Acabamento

**IMPRESA NAVAL**

Rod. Washington Luiz, Km, 124 - D. Caxias - RJ

## Sumário

Apresentação.....	3
Introdução.....	5
Diagnóstico .....	7
Estadiamento .....	11
Fatores Prognósticos .....	14
Tratamento .....	17
Seguimento .....	23
Referências Bibliográficas .....	24

# Melanoma



## Editor

Luis Otávio Olivatto

## Colaboradores

Carlos Guitmann (RJ)  
Geraldo Mattos de Sá (RJ)  
Jayme Brandão de Marsillac (RJ)  
José Francisco Neto Rezende (RJ).  
Maria Izabel Pinel (RJ)  
Onofre de Castro (RJ)  
Renato Amaral (RS)  
Sérgio Allan (RJ)  
Sérgio Lannes Vieira (RJ)



INCA

BIBLIOTECA

PRESERVE ESTE MATERIAL

F  
016.9945T  
B823m  
No. 1



## Apresentação

Buscando-se preencher uma lacuna existente no país e também atender à solicitação dos profissionais de saúde que trabalham com câncer, estamos lançando com este primeiro número, que aborda o tema *melanoma*, uma série intitulada **Oncologia Hoje**.

O Objetivo desta série é fornecer aos cancerologistas brasileiros informações atualizadas sobre diagnóstico e terapêutica de diferentes tipos de câncer, usando como critério para a escolha dos temas o interesse demonstrado por eles e a importância da patologia no que concerne a sua incidência no Brasil

Esperamos que a expectativa seja satisfeita, uma vez que a preocupação maior que norteou este trabalho foi a isenção nas indicações terapêuticas e um levantamento bastante minucioso e atualizado da literatura mundial, possibilitando ao leitor o acesso aos trabalhos mais recentes sobre o tema, o que certamente ajudará aos profissionais que usarem o **Oncologia Hoje** como fonte de consulta.

**Marcos F. Moraes**  
Diretor do Instituto Nacional de Câncer



Apresentação

Este trabalho tem como objetivo principal apresentar os resultados da pesquisa realizada em relação ao desenvolvimento da literatura infantil no Brasil. O estudo foi conduzido através de uma revisão bibliográfica e de entrevistas com especialistas na área. Os dados foram analisados e os resultados são apresentados a seguir.

462

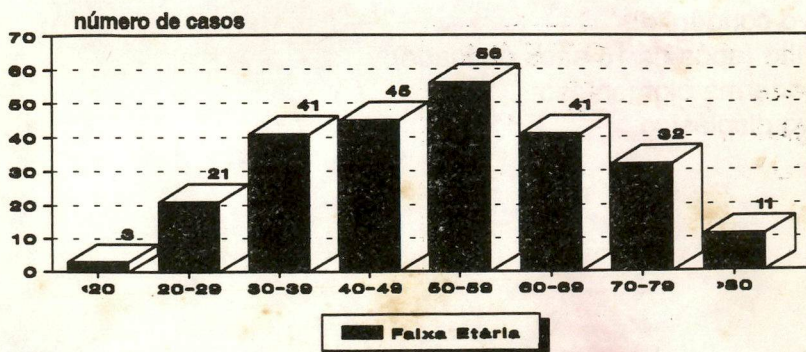
INCa. BIBLIOTECA	
COMPRA	<input type="checkbox"/>
DOAÇÃO	<input checked="" type="checkbox"/>
PERMUTA	<input type="checkbox"/>
Cr\$	
N.º	20193
Em:	26/1/93

## Introdução

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna que tem origem nos melanócitos e que predomina em adultos. Sua morbidade e mortalidade vêm aumentando nas populações brancas de ambos os sexos, em várias partes do mundo. Nos Estados Unidos foi o câncer de aumento mais expressivo, tendo sua incidência quase triplicada nas últimas quatro décadas. Projeções para o ano 2000 prevêem que um entre 90 americanos apresentarão melanoma. Nos últimos 20 ou 30 anos, na Austrália, a incidência deste câncer passou de 15 para 28 por 100 mil habitantes; na Suécia, de 2,5 para 11,6 por 100 mil habitantes. No Brasil a incidência de melanoma obtida a partir dos Registros de Base Populacional de São Paulo, Porto Alegre, Recife e Fortaleza para o período de 1978 a 1982, variou de 4,0 a 1,3 por 100 mil habitantes. Quanto à mortalidade, não foram observadas modificações significativas no período de 1977 a 1985, segundo dados do Ministério da Saúde (Estatísticas de Mortalidade -- Brasil).

No Instituto Nacional de Câncer (INCa/MS) foram registrados, no período de 1983 a 1988, 250 pacientes portadores de melanoma, sendo 119 (47,2%) do sexo masculino e 131 (52,4%) do sexo feminino. Pertenciam à raça branca 209 (83,6%) pacientes, e os não-brancos chegaram a 41 (16,4%). A faixa etária predominante foi a sexta década, com 56 (22,4%) pacientes (Figura 1).

**Figura 1.** Distribuição de casos por faixa etária registrados no Inca no período de 1983 a 1988



Quanto à localização, a maior incidência estava em membros inferiores, com 101 (40,4%) pacientes (Tabela 1). Quanto à situação de diagnóstico dos 250 doentes, 154 (61,6%) chegaram ao hospital sem confirmação diagnóstica, 28 (11,2%) já estavam diagnosticados, e 68 (27,3%) já haviam sido submetidos a algum tipo de tratamento.

**Tabela 1.** Número de casos e freqüência por localização topográfica, registrados no INCa no período de 1983 a 1988 .

<b>Topografia</b>	<b>Nº de Casos</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Cabeça e pescoço	40	16
Tronco	65	26
Membro superior	37	14,8
Membro inferior	101	40,4
Pele (SOE)	7	2,8

Fonte: Registro Hospitalar/INCa.

A etiologia do melanoma cutâneo permanece obscura. Pesquisas têm dado ênfase a fatores do hospedeiro e à exposição a fatores ambientais. Os maiores fatores de risco para o melanoma são, em ordem de importância:

1. sensibilidade ao sol ( queimadura pelo sol e não bronzeamento );
2. pele clara;
3. exposição excessiva ao sol;
4. câncer de pele anterior;
5. história familiar de melanoma;
6. nevo congênito;
7. adulto (após os 15 anos de idade);
8. xeroderma pigmentoso;
9. nevo displásico.



# Diagnóstico

## Diagnóstico Clínico

Deve-se considerar o diagnóstico de melanoma toda vez que observarmos as alterações descritas no Quadro 1.

### Quadro 1. Características de uma lesão cutânea pigmentada

*Maior que 0,6 cm de diâmetro;  
Assimétrica;  
Bordos irregulares;  
Que apresente crescimento;  
Alteração de cor;  
Ulceração;  
Sangramento;*

A coloração pode variar do castanho-claro passando por vários matizes chegando até à cor negra (melanoma típico) ou apresentar área com despigmentação (melanoma com área de regressão espontânea). O crescimento ou alteração da forma é progressivo e se faz no sentido horizontal e/ou vertical. Na fase de crescimento horizontal (superficial) a neoplasia compromete a epiderme, podendo atingir ou não a derme papilar superior. No sentido vertical, o seu crescimento é acelerado através da espessura da pele, formando nódulo visível e palpável (Figura 2).

Com base nos aspectos clínicos e histológicos (fases de crescimento), são descritos quatro subtipos de melanoma cutâneo: o de crescimento superficial, o nodular, o que se origina em área de lentigo maligno e o acral lentiginoso.

### **Melanoma de crescimento superficial:**

Constitui o tipo clínico-patológico mais comum (70%) originando-se com maior frequência de nevo pré-existente. Apresenta fase de crescimento predominantemente horizontal que pode durar semanas, meses, ou anos

antes de progredir para a de fase de crescimento vertical. Caracteriza-se por apresentar lesão plana, irregular, simétrica, com bordos pouco nítidos. Acomete ambos os sexos (discreto predomínio do sexo feminino). Perde em agressividade apenas para o melanoma nodular. Os locais mais atingidos são: cabeça pescoço e tronco, no sexo masculino; e membros, no sexo feminino.

### **Melanoma nodular:**

Constitui o segundo tipo clínico-patológico mais comum (15 a 30%), originando-se de pele normal ou nevo pré-existente. Apresenta somente a fase de crescimento vertical, a qual é rápida (semanas ou meses). Caracteriza-se por apresentar lesão nodular, de cor que varia do azul escuro ao negro, embora a variante amelanótica exista. Acomete ambos os sexos, com predomínio do sexo masculino, em torno da 5ª década

### **Melanoma em área de Lentigo Maligno**

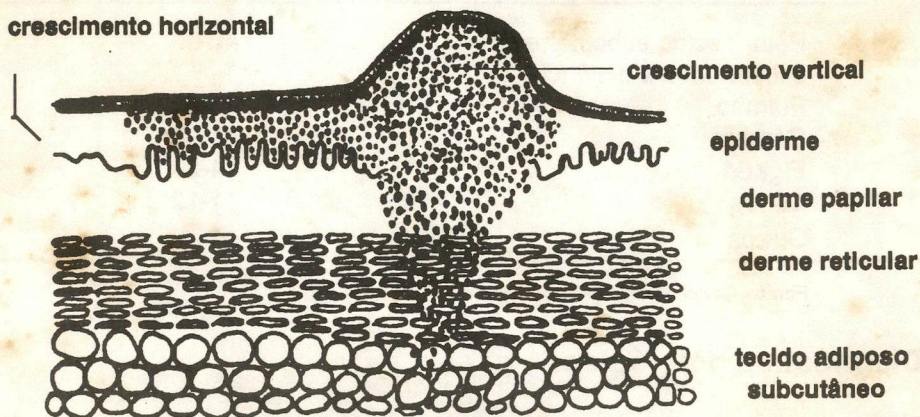
Constitui um tipo clínico-patológico pouco freqüente. Origina-se em área de lentigo maligno (lesão de coloração variando do castanho ao negro, de crescimento lento, sem bordos nítidos, que pode alcançar vários centímetros de diâmetro, considerado por alguns autores como melanoma in situ. Sua fase de crescimento horizontal é muito lenta (anos ou décadas), e apenas 5% dos casos desenvolvem área nodular de crescimento vertical. Pode-se suspeitar da transformação em melanoma quando se observam as alterações como as descritas no quadro 1. Predomina na cabeça e pescoço (90%) e, em menor escala no dorso da mão e pé, tronco e membros inferiores (10%). Acomete pessoas de ambos os sexos (sexo feminino 2:1 sexo masculino), com mais de 60 anos. Tem baixa agressividade.

### **Melanoma acral-lentiginoso:**

É também um tipo clínico-patológico pouco freqüente. É mais comum em negros e amarelos (35 a 60%) do que em brancos (2 a 8%). Apresenta-se como uma lesão inicialmente plana, variando do castanho ao negro, que pode alcançar vários centímetros de diâmetro e apresentar-se com áreas ulceradas e/ou vegetantes. Acomete região palmar, plantar e leito ungueal de ambos os sexos, com mais de 60 anos. Sua agressividade varia entre

a do melanoma de crescimento superficial e a do melanoma em área de lentigo. Por último chamamos atenção para o melanoma cujo tumor primário não pode ser evidenciado, no qual o diagnóstico é feito pelas metástases.

**Figura 2.** Representação de um corte histológico de um melanoma cutâneo, demonstrando as fases de crescimento horizontal e vertical.



### Exame físico

Depois da suspeita clínica, o exame físico constitui o segundo passo para o diagnóstico. Devem-se considerar as vias de disseminação mais comuns desta neoplasia, para detectar comprometimento regional e/ou sistêmico, ao examinar o paciente. Os melanomas dão metástases por via linfática e hematogênica. O comprometimento linfático se manifesta por meio das metástases "em trânsito" (nódulos subcutâneos localizados entre o tumor primitivo e a cadeia de drenagem linfática mais próxima), satelitoses (nódulo intradérmico num raio de 5 cm da lesão primitiva) e adenopatias. Melanomas localizados na face, pavilhão auricular e couro cabeludo (região anterior) drenam para linfonodos parotídeos, enquanto que os da região posterior do couro cabeludo drenam para os linfonodos occipitais, retroauriculares e cervicais. Melanoma nos membros superior e inferior drenam para linfonodos axilares e inguinais, respectivamente. Já o melanoma que compromete tronco tem drenagem incerta.

Por via hematogênica os locais mais comprometidos são pele, pulmão, cérebro, fígado e ossos ( tabela 2 ).

**Tabela 2- Localização de metástases e sua freqüência por disseminação hematogênica**

Local	Freqüência (%)
Pele, Tecido subcutâneo, e linfonodos à distância	40-60
Pulmão	10-35
Cérebro	14-20
Fígado	14-20
Ossos	11-12
Outros	4

Fonte: Cancer Principles and Practice of Oncology , 1989

### **Diagnóstico patológico:**

O diagnóstico de melanoma cutâneo é confirmado pelo exame anátomo-patológico. Os métodos indicados para colheita de material são:

**Biópsia excisional** (indicada para lesões de até 1,5 cm).

A conduta consiste em infiltrar com anestésico as áreas ao redor da lesão, ressecá-la por inteiro tendo 1 a 2 mm de pele normal ao seu redor indo até a gordura sub-cutânea.

**Biópsia incisional** (indicada para lesões maiores de 1,5 cm ou localizadas em área que apresente dificuldade para ressecção e/ou problemas cosméticos tais como mãos, pés e face). O local escolhido para biópsia deverá ser a área mais característica.

**É totalmente contra-indicado cauterizar, solapar (shaving), ou curetar qualquer lesão pigmentada.**

## Estadiamento

O estadiamento tem por objetivo estabelecer a extensão do comprometimento neoplásico orientando a melhor conduta terapêutica para cada caso. Está dividido em três partes que avaliam o tumor (T), os linfonodos regionais (N), e metástases à distância (M). Quando nos referimos aos melanomas cutâneos é importante considerar o que é denominado hoje de micro-estadiamento. Consiste na avaliação histopatológica da lesão primária por dois métodos (tabela 3):

### *Método de Breslow*

mede a espessura da lesão através de um micrômetro ocular determinando a altura vertical total do melanoma.

### *Método de Clark*

mede os diferentes níveis de invasão que refletem a profundidade de penetração nas camadas dérmicas até a gordura subcutânea.

**Tabela 3 - Micro-estadiamento do melanoma cutâneo**

Espessura de Breslow	Níveis de Clark
< ou = a 0.75 mm	(1) Melanoma <i>in situ</i> comprometendo apenas epiderme.
0.76 a 1.5 mm	(2) Melanoma comprometendo a derma papilar
1.51 a 4.0 mm	(3) Melanoma indo até a junção papilo-reticular
> 4.0 mm	(4) Melanoma infiltrando a derme reticular
	(5) Melanoma no tecido adiposo cutâneo

Fonte: Cancer Principles and Practice of Oncology, 1989

Quando os critérios de espessura e nível de invasão não coincidirem dentro de uma classificação (T), a preferência deve ser dada à espessura.

Para avaliar a extensão da doença metastática à distância, outros exames se fazem necessários:

- Dosagem da Desidrogenase Láctica
- Radiografia de Tórax PA e Perfil
- Outros exames de acordo com o quadro clínico.

Dentre os estadiamentos propostos, um dos mais conhecidos é o estadiamento clínico, que classifica o melanoma em três estádios (quadro 2). Como 80% dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo são estágio I, o Comitê Americano Contra o câncer (AJC). e a União Internacional de Combate ao Câncer (UICC) têm recomendado recentemente um novo sistema de classificação em quatro estádios, o qual divide estes pacientes mais claramente (tabela 4).

#### Quadro 2 - Estadiamento Clínico do melanoma cutâneo

---

<b>Estádio I</b>	<b>Local</b>	A. Lesão primária única B. Lesão primária e satelitose C. Recidiva local dentro de um raio de 5 cm da lesão primária. D. Metástases localizada numa distância superior a 5 cm do sítio primário, mas dentro da área de drenagem linfática do tumor primário.
<b>Estádio II</b>	<b>Doença nodal regional</b>	
<b>Estádio III</b>	<b>Doença disseminada</b>	

---

Fonte: Manual for staging of cancer, Beahrs, 1989.

**Tabela 4 - Estadiamento do melanoma cutâneo pela A. J. C.**

<b>Estádio</b>	<b>pTNM</b>	<b>Descrição</b>	
0	pTis	melanoma "in situ" (nível 1)	
I	pT1,N0,M0	tumor < 0,75 mm ou confinado a derma papilar (nível 2)	
	pT2,N0,M0	tumor de 0,76 - 1,50 mm ou com invasão para a junção papilo-reticular (nível 3)	
II	pT3,N0,M0	pT3a tumor de 1,51 a 3 mm com invasão para derma reticular (nível 4)	
		pT3b tumor de 3,1 a 4mm ou com invasão para o derma reticular	
III	pT4,N0, M0	pT4a tumor > 4 mm invadindo tecido celular subcutâneo (nível 5)	
		pT4b nódulos satélites numa distância < 2 cm do tumor primário	
	pT*,N1,M0	adenopatia regional < 3 cm no maior diâmetro	
		pT*,N2,M0	N2a adenopatia regional > 3 cm no maior diâmetro
			N2b metástase em trânsito
N2c ambos (N2a e N2b)			
IV	pT*,N*,M1	M1a metástase para a pele, tecido celular subcutâneo ou adenopatia não regional	
		M1b metástase visceral	

Fonte: Manual for staging of cancer, Beahrs, 1989

## Fatores prognósticos

O prognóstico dos pacientes com melanoma é determinado pelo risco de metástases e pelas curvas de sobrevida. Vários fatores afetam as determinantes acima e servem para orientar o médico evitando exames e condutas terapêuticas desnecessárias e dispendiosas.

### Melanoma localizado

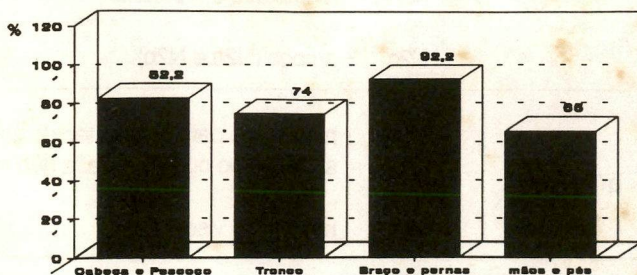
Os fatores que interferem no prognóstico dos pacientes com melanoma localizado, com ou sem satelitose são:

- espessura - isoladamente constitui o fator mais importante; (Tabela 5)
- localização da lesão primária (Figura 3)
- estadiamento clínico-patológico; (Tabela 6)
- presença de ulceração;

**Tabela 5 - Relação entre espessura, sobrevida e risco de metástases**

Espessura	Sobrevida (%)	Risco de Metástases (%)	
	Global 5 anos	Regional 3 anos	à distância 5 anos
< 0,75mm	96	2-3	0
0,76 a 1,5 mm	97	25	8
1,5 a 4 mm	70	57	15
> 4 mm	47	62	72

**Figura 3 . Sobrevida em 7 1/2 anos (%) de melanoma localizado por local primário**





**Tabela 6 - Sobrevida e Risco de Metástases nos Estádios I e II**

Estádio	Sobrevida Global (%)		Risco de Metástases (%) à distância
	5 anos	10 anos	5 anos
<b>I</b>			
pT1	100	95	0 a 4
pT2	80	70	8 a 13
<b>II</b>	60 a 70	25 a 30	72

Fonte: PDQ state of art cancer treatment information, 1991

### Melanoma Loco-regional

Os principais fatores que interferem no prognóstico destes pacientes são: o número de linfonodos comprometidos (N+), presença de ulceração do tumor primário (T), espessura da lesão e a idade (tabela 8).

**Tabela 8 - Melanoma Cutâneo Loco-regional - Sobrevida Global**

FATORES	SOBREVIDA GLOBAL (%)		
	3 anos	5 anos	10 anos
Adenopatia	1	65	40
	2 a 4	43	36
	5	22	8
T. não ulcerado com N+	61		
T. ulcerado com N+	29		
T. Até 4 mm sem ulceração		57	
T. > 4mm, sem ulceração		44	
T. > 4mm, com ulceração		8	

Fonte: Cancer Principles and Practice of Oncology, 1989

## Melanoma Metastático

Embora estes pacientes apresentem um mau prognóstico, a presença de alguns fatores pode alterá-lo : o local das metástases, quantidade de órgãos comprometidos e a duração da resposta após tratamento (tabela 9)

**Tabela 9 - Melanoma Cutâneo Metastático**

FATORES		SOBREVIDA ( % )	
		Mediana (meses)	Global em 1 ano
metástase	não visceral	11	25
	pulmonar	7	15 - 20
	visceral	3	8 - 10
órgãos comprometidos	1	7	36
	2	4	13
	3	2	0

Fonte: Cancer Principles and Practice of Oncology , 1989

## Tratamento

---

A conduta cirúrgica constitui a base da terapêutica atual para os pacientes com melanoma. Este procedimento consiste de uma ressecção local ampla e tridimensional da lesão envolta em tecido normal, denominado "margem de segurança". A inclusão da fáscia muscular nesta cirurgia ainda é controversa e a sutura deve ser feita, sempre que possível, com fio incolor.

As condutas terapêuticas utilizadas no INCa e recomendadas pelos grupos cooperativos internacionais que se dedicam a esta patologia são:

### **Estádio I ( pT1 )**

**Conduta:** ressecção ou reexcisão da lesão ou cicatriz cirúrgica, com margem de segurança de 1 cm.

### **Estádio I ( pT2 )**

**Conduta:** ressecção ampla do tumor primário com at+ 3 cm de margem de segurança, seguida ou não de enxertia..

**Observação:** O esvaziamento nodal profilático não traz benefício na sobrevida global destes pacientes.

### **Estádio II ( pT3 )**

**Conduta:** excisão cirúrgica ampla da lesão primária com margem de segurança de 3 cm, seguida ou não de enxertia. A dissecação profilática dos linfonodos regionais é opcional. No INCa, no momento, ela não é feita.

**Observação:** estudos não controlados sugerem que o esvaziamento nodal profilático, independente da localização do tumor, resulta em benefício quanto à sobrevida. Entretanto, tal fato não foi confirmado por dois estudos prospectivos randomizados.

### **Estádio III ( pT4 )**

**Conduta:** ressecção da lesão, com margem de segurança de 3 cm seguida ou não de enxerto de pele.

**Resultados:** sobrevida global em 5 anos 50%-60%  
sobrevida global em 10 anos 25%-30%  
possibilidade de adenopatia em 3 anos 62%  
possibilidade de metástases à distância em 5 anos 72%

### **Estádio III ( N1 )**

**Conduta:** ressecção da lesão, com margem de segurança de 3 cm, seguida ou não de enxerto cutâneo, acrescido de dissecação dos linfonodos regionais clinicamente comprometidos.

**Resultados:** sobrevida global em 5 anos 25%-40%  
sobrevida global em 10 anos < 20%

### **Estádio III ( N2a )**

**Conduta:** ressecção da lesão, com margem de segurança de 3 cm, seguida ou não de enxerto cutâneo, acrescido de dissecação dos linfonodos regionais clinicamente comprometidos.

**Observação:** deve-se considerar a possibilidade de radioterapia pré-operatória nos casos que se apresentam com grandes massas nodais.

**Resultados:** idem aos do estágio III (N1)

### **Estádio III ( N2b )**

Não há uma conduta terapêutica definida neste estágio. As opções dependerão do número e localização das lesões, da avaliação do risco/benefício da conduta indicada e se outros focos de doença foram tratados com sucesso.

**Cirurgia:** a ressecção local está indicada para lesão única ou em pequeno número acompanhada de dissecação regional dos linfonodos, caso não tenha sido realizada. As cirurgias de grande porte tais como amputação ou desarticulação somente deverão ser propostas, para casos especiais onde existe grande comprometimento do membro com hemorragia não controlável por outros procedimentos.

**Radioterapia:** será considerada para as metástases em trânsito que ocupem uma área muito extensa não passíveis de ressecção cirúrgica.

**Quimioterapia:** será considerada nas lesões múltiplas e/ou comprometimento de grandes áreas, principalmente se sintomáticas, após falha dos tratamentos anteriores.

Os pacientes com estádios II e III apresentam uma taxa elevada de recidiva loco-regional e à distância após o tratamento cirúrgico. Os casos recentemente diagnosticados são apropriados para estudos clínicos explorando no estádio II a adição da dissecação profilática dos linfonodos regionais, perfusão arterial isolada com quimioterapia e hipertermia nas lesões de extremidades, quimioterapia adjuvante e terapia biológica adjuvante. No estádio III são apropriados todos os outros estudos clínicos acima citados, com exceção da dissecação profilática dos linfonodos regionais.

#### **Estádio IV**

O melanoma metastático é, na maioria dos casos, incurável. A estratégia de tratamento deve visar o alívio dos sintomas e a melhora da qualidade de vida, após avaliar a extensão e o tempo de evolução da doença e as condições gerais do paciente. O prognóstico é mau, com uma sobrevida mediana de 4 meses e sobrevida global em 5 anos < 5%.

#### *Alternativas de tratamento:*

**Conduta expectante:** É indicada nos pacientes assintomáticos que tenham metástases para partes moles, pulmão ou osso. O tratamento poderá ser adiado para quando a doença estiver em franca progressão (tanto em tamanho, quanto em quantidade) ou for sintomática. O benefício do tratamento nos pacientes terminais e idosos é pequeno.

**Cirurgia:** Selecionar os pacientes levando em consideração intervalo livre de doença, tempo de crescimento tumoral, a presença de outras metástases e expectativa de vida, pois a conduta cirúrgica é paliativa. Ela está indicada para as lesões acessíveis quer, em tamanho quer em número, tais como: metástase visceral única (pulmão, cérebro, gastrintestinal), metástases cutânea, subcutânea ou adenopatias.

**Radioterapia:** O resultado desta modalidade terapêutica tem relação direta com a dose, volume de doença e sua localização. Doença comprometendo pele e/ou linfonodo respondem objetivamente em 50% do casos. Metástases para osso, cérebro e raque podem ser tratadas paliativamente, com melhora da sintomatologia. Condutas experimentais com radioterapia associada à hipertermia e radioterapia com fast-neutron mostraram-se promissoras, pois aumentam o índice de resposta sem elevar a toxicidade.

**Quimioterapia:** Não existe terapêutica eficaz para o melanoma disseminado. Dentre as drogas citotóxicas já testadas destacam-se o DTIC, seguido das nitrosuréias (CCNU, BCNU, metil-CCNU e clorozotocina), os alcalóides da Vinca (vincristina, vindesina, vinblastina) e os metais pesados (cisplatina, carboplatina, iproplatina). As melhores e mais duráveis respostas com droga única ou combinação de drogas (20% a 40% de respostas objetivas com duração mediana de 4 meses) foram obtidas em pacientes com metástases de pele, tecido celular subcutâneo, linfonodos e, em alguns casos, pulmão. As metástases viscerais, óssea, cerebral raramente respondem (<10% de respostas parciais, com duração mediana de 3 meses) ao tratamento.

Os resultados insatisfatórios obtidos com as modalidades de tratamento tradicionais do melanoma metastático, têm estimulado a realização de estudos experimentais com novos métodos. São eles: quimioterapia em altas dose seguida de transplante autólogo de medula óssea e a utilização dos modificadores da resposta biológica (Interferon, Interleukina 2, LAK), conforme demonstra a tabela 10. Até o momento, nenhum destes novos métodos de tratamentos é recomendado, a não ser em caráter experimental.

**Tabela 10 - Tratamento do melanoma metastático**

<b>Drogas</b>	<b>N de Pacientes</b>	<b>Índice de resposta objetiva (%)</b>	<b>Duração mediana de resposta (meses)</b>
DTIC	1133	15 - 25	4 - 6
Nitrosouréias	122	18	4
Alcalóides da Vinca			3
VLB	39	13	3
VDS	42	20	
Metais pesados	58	10 - 14	-
DTIC + Nitrosouréia			
DTIC + Alcalóides da Vinca	793	20	3,5 - 9
DTIC + CDDP			
CDDP + Alcalóides da Vinca + Nitrosouréia	238	33	2,5 - 6
CDDP + BCNU + DTIC + TAM	58	40	-
Tiotepa (altas doses) + TAMÓ	71	41	3
IFN alfa 2a	249	16	-
IFN alfa 2b	190	16	-
IFN + DTIC	44	30	-
IL - 2	42	24	-
IL - 2 + LAK	26	15 - 20	-
IL - 2 + DTIC + LAK	27	26	4
IL-2 + CDDP	20	40	-
IL - 2 + IFN alfa	39	33	6

DTIC - dimetil-triazeno-imidazol-carboxamida

VLB - vinblastina

VDS - vindesina

CDDP - cisplatina

TAM - tamoxifem

TAMÓ - Transplante Autólogo de Medula óssea

IFN - Interferon

IL-2 - Interleucina 2

LAK - linfócitos "killer" ativados

## **Tratamento do Melanoma Recidivado.**

A recidiva local é definida como a presença de doença num raio de 5 cm da cicatriz cirúrgica do melanoma previamente ressecado. São pacientes de alto risco todos aqueles que têm tumor ulcerado de 4 ou mais milímetros de espessura localizado nos pés, mãos, face e escalpo. A conduta terapêutica dependerá do tratamento anterior, do local da recidiva e da capacidade funcional do paciente. No caso da recidiva única, indica-se a ressecção cirúrgica com ampla margem de segurança. As recidivas múltiplas, que ocorrem de modo simultâneo ou seqüencial, as condutas terapêuticas a serem consideradas são: ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia sistêmica, perfusão arterial isolada do membro com quimioterapia associada ou não à hipertermia. Os pacientes que não obtiverem resposta à quimioterapia sistêmica, ou não forem passíveis de tratamento com os métodos citados acima, poderão ser avaliados quanto ao uso de interferon. Apesar da resposta objetiva ser baixa, esta não sofre interferência da quimioterapia prévia e, um pequeno número de pacientes atinge a resposta completa mantendo-a por períodos de 2 a 3 anos.

## **Tratamento do melanoma em locais especiais.**

### *Melanoma em região sub-ungueal, dedos e artelhos.*

A conduta terapêutica é a amputação conservando-se o máximo possível do dígito para preservar sua função. Nos artelhos far-se-á amputação, ao nível da junção metatarsiana.

### *Melanoma da área plantar:*

Por ser uma área que sustenta grande parte do peso corporal, tumores localizados nesta região podem trazer problemas para deambulação. Se necessário, após a ressecção da lesão, recomenda-se a rotação de retalho da região médio-plantar.

### *Pavilhão Auricular:*

Para lesão pequena localizado no hélix, o procedimento de escolha é a reexcisão em cunha da área de biópsia, sempre incluindo a cartilagem. Amputação parcial poderá ser necessária nas lesões volumosas. Amputação total fica restrita aos casos de doença com amplo comprometimento local ou recidiva após a amputação parcial.



## Seguimento

---

Após o tratamento do paciente e estando este sem evidência de doença, torna-se obrigatório o acompanhamento dentro do seguinte esquema:

*Exame físico detalhado e cuidadoso*

bimensal no primeiro e segundo ano

quadrimestral no terceiro e quarto ano e após semestral

*Radiografia de Tórax PA e Perfil Esquerdo*

*Dosagem da Desidrogenase Láctica*

quadrimestrais nos 2 primeiros anos e depois anualmente.

*Observação:*

A solicitação de outros exames complementares será feita caso haja alterações nos itens acima descritos ou aparecimento de sinais e sintomas relacionados com a neoplasia.

## Referências bibliográficas

---

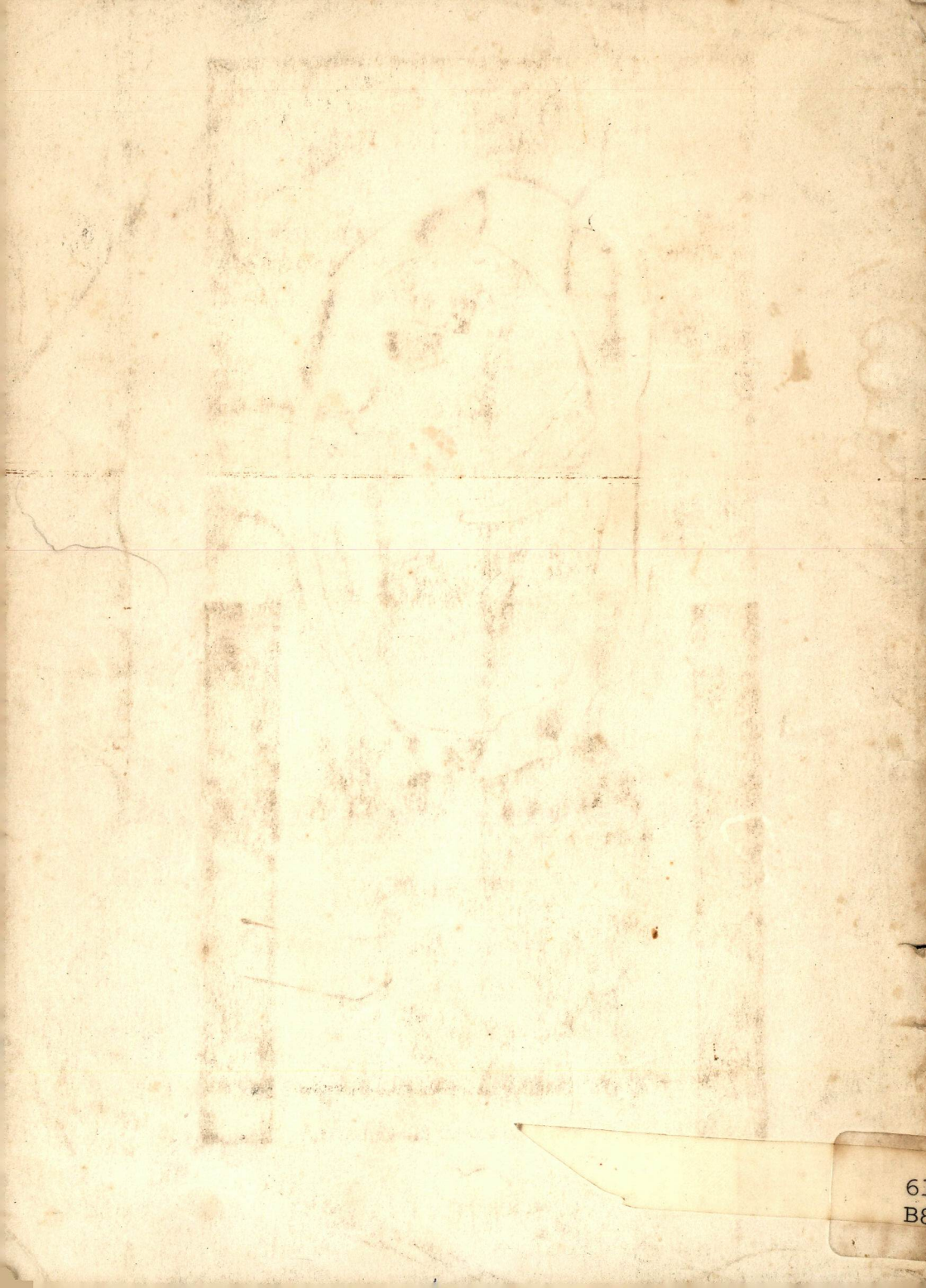
- Balch C. M. **The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies.** *J. Clin. Oncol.* 6: 163-172, 1988.
- Balch C. M., Houghton A. and Peters L. **Cutaneous melanoma,** In DeVita VT, Hellman S. and Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of oncology Philadelphia,* J.B. Lippincott, 1989, pp 1499.
- Balch C. M., Milton G. M. (eds) **Cutaneous Melanoma, Clinical Management and Treatment Results Worldwide.** Philadelphia, J.B. Lippincott, 1985.
- Berd D., Magure H. C., McCue P. et al. **Treatment of metastatic melanoma with an autologous tumor-cell vaccine: Clinical and immunologic results en 64 patients.** *J. Clin. Oncol.* 8: 1858-1867, 1990.
- Breslow A. **Cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.** *Ann. Surg.* 172 902-908, 1988.
- Candy B. **Prophylactic Lymph node dissection in melanoma: does it help?** *J. Clin. Oncol.* 6: 2-4, 1988.
- Cascinelli N., Belli F., Marchini S. et al. **A phase 2 study of the administration of recombinant Interleukin 2 (rIL-2) plus lymphokine activated killer (LAK) cells in stage 4 melanoma patients.** *Tumori* 75: 233-244, 1989.
- Clark W.H., From L., Bernardino E.A. et al.: **The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin.** *Cancer Res.* 29:705-726, 1969.
- Creagan E. T., Ahmann D.L., Frytak S., et al: **Recombinant leukocyte A Interferon (rIFN-alpha A) in the treatment of disseminated malignant melanoma: analysis of complete and long-term responding patients.** *Cancer* 58: 2576-2578, 1986

- Das Gupta T.K.: **Current status of surgical treatment of melanoma.** *Seminars in Oncology* 6: 566-568, 1988.
- Day C.L., Mihm M.C., Lew R.A. et al: **Cutaneous malignant melanoma: prognostic guidelines for physicians and patients.** *CA-A Cancer Journal for Clinicians*. Vol. 32, March/April 1982, 113-122.
- Dillman R.O., Oldham R.K., Tauer K.W., et al: **Continuous Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for advanced cancer: a National Biotherapy Study Group Trial.** *J. Clin. Oncol.* 9: 1233-1240, 1991.
- Hermanek P. and Sobin L.H.: **Cutaneous Melanoma. TNM Classification of Malignant Tumours, Fourth, Fully Revised Edition.** International Union Against Cancer, Geneva, 1987.
- Hersey P., Hasic E., MacDonald M., et al: **Effect of recombinant leukocyte Interferon (rIFN-alfa A) on tumour growth and immune responses with metastatic melanoma.** *Br. J. Cancer* 51: 815-826, 1985.
- Hill G.J., Kremenz E.T., Hill H.Z.: **Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma.** *Cancer* 53: 1299-1305, 1984.
- International Reference Center for Melanoma, **WHO Melanoma Program.** *International Cancer News*, July 1988/UICC.
- Kirkwood J.M. and Ernstoff M.S.: **Interferons in the treatment of Cancer.** *J. Clin. Oncol.* 2: 336-352, 1984.
- Kol H.K.: **Review Article: Cutaneous Melanoma.** *N. Engl. J. Med.* 325: 171-182, 1991.
- Current Therapy for malignant melanoma.** *Seminars in Oncology* Vol. 16, nº 1 (suppl 1): 34-44, 1989.
- Legha S.S., Papadopoulos N.E.J., Plager C., et al: **Clinical evaluation of recombinant interferon alfa-2a (Roferon-A) in metastatic melanoma using two different schedules.** *J. Clin. Oncol.* 5: 1858-1862, 1987.

- Lipton A. Harvey H.A., Balch C.M., et al: **Corynebacterium parvum versus bacille Calmette-Guérin adjuvant immunotherapy of stage 2.** *J. Clin. Oncol.* 9: 1151-1156, 1991.
- Marsillac J.M. e Rezende J.F.N.: **Melanoma.** Ed Jayme B. Marsillac e Antonio Fernando G. Rocha - *Cancerologia, Conceitos Atuais.* Guanabara Koogan Rio de Janeiro, 1ª edição, 244-260, 1982.
- Mastrangelo M.J., Schutz S., Kane M., and Berd D.: **Newer Immunologic approaches to the treatment of patients with melanoma.** *Seminars in Oncology* Vol. 16, nº 6: 589-594, 1988.
- McClay E.F. and Mastrangelo M.J.: **Systemic chemotherapy for metastatic melanoma.** *Seminars in Oncology* Vol. 16, n: 6: 596-577, 1988.
- McClay E.F., Mastrangelo M.J., Sprandio J.D., et al: **The importance of tamoxifen to a cisplatin-containing regimen in the treatment of metastatic melanoma.** *Cancer* 63: 1292-1295, 1989.
- Mehnert J.H., and Heard J.L.: **Staging of malignant melanoma by depth of invasion: a proposed index to prognosis.** *Am. J. Surg.* 110: 168-176, 1965.
- Melanoma of the skin (excluding eyelid).** In: Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.V.D. and Myers M.H. eds. *Manual for staging of cancer.* 3rd ed. Philadelphia J. B. Lippincott, 1988: 139-144.
- Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Divisão Nacional de Epidemiologia. **Estatística de Mortalidade: Brasil: 1981/Ministério da Saúde,** Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Divisão Nacional de Epidemiologia. Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1977 a 1985.
- Mitchell M.S., Harel W., Kempf R.A., et al: **Active-specific immunotherapy for melanoma.** *J. Clin. Oncol.* 8: 856-869, 1990.
- Mitchell M.S., Kempf R.A., Harel W., et al: **Effectiveness and tolerability of low-dose intravenous interleukin-2 in disseminated melanoma.** *J. Clin. Oncol.* 6: 409-424, 1988.

- Muir C. et al. (eds.) **Cancer Incidence In Five Continents, Volume V**, Lyon, IARC Scientific Publications n: 88, 1987.
- National Cancer Institute: **PDQ state of art cancer treatment information Layngeal Cancer, 1991**
- Overett T.K. and Ahin M.H.: **Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Cancer 56: 1222-1230, 1985.**
- Paciucci P.A., Bhardwaj R. Odchimar R., et al: **Immunotherapy for metastatic cancer with recombinant Interleukin-2 (rIL-2) by continuous infusion with and without adoptive cell transfer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 7: 163, 1988.**
- Parkinson D.R., Abrams J.S., Wiernik P.H. et al: **Interleukin-2 therapy in patients with metastatic malignant melanoma: a phase 2 study. J. Clin. Oncol. 8: 1650-1656, 1990.**
- Pezzuto J.M., Shieh H.L., Shaughnessy R. and Beattie C.W.: **Approaches for drug development in treatment of advanced melanoma. Seminars in Oncology Vol. 16, n: 6: 578-588, 1988.**
36. Quirt I.C., Shelley W.E., Peter J.L., et al: **Improved survival in patients with poor prognosis malignant melanoma treated with adjuvant levamisole: a phase III study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J. Clin. Oncol. 9: 729-735, 1991.**
- Rayner A.A., Lionetto R., Atkins M.B., et al: **Phase 2 trial of Interleukin-2 bolus priming followed by continuous infusion with lymphokine activated killer cells (IL-2/LAK) in metastatic melanoma. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 7: 246, 1988.**
- Rhodes A.R., Albert L.S., Barnhill R.L., and Weinstock M.A.: **Sun-Induced freckles in children and young adults. Cancer 67: 1990-2001, 1991.**
- Ronan S.G., Han M.C., and Das Gupta T.K.: **Histologic prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. Seminars in Oncology Vol. 16, n: 6: 558-565, 1988.**

- Rosemberg **Interleukin-2** combination therapy with a treatment of patients
- Rosemberg **Infiltrating lymphocytes and Interleukin-2** in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 319: 1676-1680, 1988.
- Spitler L.E.: **A randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma.** *J. Clin. Oncol.* 9: 736-740, 1991.
- Topalian S.L., Solomon D., Avis F.P., et al: **Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant Interleukin-2: a pilot study.** *J. Clin. Oncol.* 6: 839-853, 1988.
- Thorn M., Adami H.O., Ringborg U., et al: **The association between anatomic site and survival in malignant melanoma: an analysis of 12353 cases from the Swedish Cancer Registry.** *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 25: 483-491, 1989.
- Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J., et al: **Thin stage 1 primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm.** *N. Engl. J. Med.* 318: 1159-1162, 1988.
- West W.H., Tauer K.W., Yannelli J.R., et al: **Constant-infusion recombinant Interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer.** *N. Engl. J. Med.* 316: 898-905, 1987.
- Wolff S.N., Herzig R.H., Fay J.W., et al: **High-dose thiotepa with autologous bone marrow transplantation for metastatic melanoma: results of phase 1 and 2 studies of the North American Bone Marrow Transplantation Group.** *J. Clin. Oncol.* 7: 245-249, 1989.
- Ziegler J.C. and Cooper J.S.: **Brain metastases from malignant melanoma: conventional vs. high-dose-perfraction radiotherapy.** *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 1839-1842, 1989.



6  
B8