

Melanoma Cutâneo – Abordagem da Lesão Primária

Sociedade Brasileira de Dermatologia

Elaboração Final: 18 de Julho de 2002

Autoria: Tovo FLR, Belfort FA, Sanches JA Jr

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

As bases de dados mais utilizadas nesta revisão foram: “American Academy of Dermatology” - “Guidelines of Care for Primary Cutaneous Melanoma” (EUA-2001)¹(D), American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma (EUA-2001)²(D) e National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (EUA-2002)³(D). Foram incluídos ao longo do texto os números que correspondem às referências bibliográficas acompanhados do grau de recomendação, baseado no nível de evidência das mesmas.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos ou séries de casos.
- D:** Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Esta diretriz destina-se à abordagem do paciente portador de lesão primária de melanoma cutâneo, com ausência de evidências clínicas ou histológicas de doença metastática, quando geralmente a primeira abordagem é realizada pelo dermatologista.

PROCEDIMENTOS:

Técnica ideal a ser adotada na efetivação da biópsia para otimização do exame anatomopatológico, com orientação do sentido da incisão visando facilitar as condições para o tratamento definitivo; critérios relevantes a serem relatados no laudo anatomopatológico, relacionados com tratamento e prognóstico; indicação de exames para estadiamento inicial, seguimento e proposta das medidas das margens de ampliação, procurando relacioná-las com recidiva e sobrevida.

A adesão a esta diretriz não garante, por si, sucesso no tratamento do portador de melanoma cutâneo. Estes dados devem ser interpretados cuidadosamente, lembrando que resultados de estudos futuros podem levar à alterações nas conclusões ou recomendações sugeridas por este documento. O julgamento final relacionado com as condutas na abordagem do melanoma deve ser realizado pela interação entre o médico e seu paciente.

INTRODUÇÃO

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

CONDUTAS NA LESÃO PRIMÁRIA

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

BIÓPSIA E AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA:

Biópsia excisional, que é a remoção completa da lesão, com margens da 1 a 2,0 mm, incluindo tecido celular subcutâneo, é a forma recomendada para confirmação da suspeita diagnóstica.

Recomendações

A biópsia incisional, que é a remoção parcial da lesão, é aceitável quando a suspeita para melanoma for remota, ou a lesão for muito extensa, procurando-se retirar a amostra da área com aspecto clínico de maior profundidade.

Repetir a biópsia, se o material obtido na primeira for inadequado para uma apropriada avaliação anatomopatológica.

Não utilizar diagnóstico por citologia oncótica, através da técnica de biópsia aspirativa por agulha fina, na abordagem da lesão primária.

Laudo anatomopatológico deve ser realizado por especialista com experiência na análise de lesões pigmentadas.

Comentários

Pacientes com lesões suspeitas de melanoma primário devem ser submetidos à biópsia. Apesar de haver evidências clínicas demonstrando que a biópsia incisional não prejudica a sobrevida^{4,5}(B), é recomendável a biópsia excisional com margens

pequenas, no sentido da obtenção de material adequado para avaliação anatomopatológica completa⁶(C). Na ocorrência de situações em que a suspeita para melanoma é baixa, ou lesões muito extensas, quando é impraticável uma biópsia excisional (por exemplo, no leito ungueal), a biópsia incisional é aceitável, desde que seja representativa do processo como um todo¹(D). Caso a avaliação anatomopatológica considere este material inadequado para um correto diagnóstico e estadiamento, é indicada a repetição da biópsia^{1,2,3}(D). A biópsia aspirativa por agulha fina para obtenção de material citológico é contra-indicada no tumor primário¹(D)⁶(C).

A biópsia, sempre que possível, deve ser feita com a incisão orientada no sentido da drenagem linfática, a fim de facilitar eventuais ampliações futuras, tentando manter o melhor resultado cosmético-funcional⁷(D).

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

LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO (AP)

Recomendações:

- A requisição do exame anatomopatológico, de uma lesão com suspeita de melanoma primário, deve conter:
 - Idade do(a) paciente;
 - Cor da pele;
 - Sexo;
 - Local anatômico de retirada da lesão;
 - Antecedentes pessoais e familiares de interesse específico (Ex: familiares com melanoma).

- O laudo anatomopatológico para melanoma cutâneo deverá informar:

- Idade do paciente;
- Sexo;
- Local anatômico da lesão;
- Descrição macro e microscópica;
- Diagnóstico;
- Espessura tumoral em milímetros (Critérios de Breslow);
- Nível de Clark;
- Ausência ou presença de ulceração;
- Envolvimento de margens (com medida das mesmas);
- Presença ou não de sinais de regressão;
- Taxa mitótica;
- Presença de infiltração linfocitária;
- Presença de crescimento vertical;
- Invasão angiolinfática;
- Microsatelitose;
- Neurotropismo;
- Subtipo histológico.

Comentários

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

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

ESTADIAMENTO INICIAL E SEGUIMENTO

Recomendações

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

RX de tórax, dosagem de dehidrogenase láctica e fosfatase alcalina.

Seguimento de rotina, com retorno ao consultório/ambatório médico para exame físico, é recomendável com periodicidade máxima anual (dependendo do estadiamento).

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

Comentários

Ao contrário de nossa recomendação, o “Guidelines of Care for Primary Cutaneous Melanoma – 2001” da AAD considera que os testes laboratoriais de rotina e métodos de investigação por imagem não são necessários na

abordagem inicial de pacientes assintomáticos com MC primário com espessura menor ou igual a 4mm¹(D). A história clínica, associada ao exame físico, poderá indicar a necessidade de exames complementares nesta fase¹(D).

Alguns estudos sugerem que o RX de tórax e a dosagem sérica de dehidrogenase láctica (DHL), poderiam ser úteis na detecção de metástases ocultas, podendo assim alterar a abordagem clínica^{22,23}(C). No entanto, em um estudo envolvendo mais de 800 pacientes assintomáticos com melanoma localizado, avaliados através de 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 paciente²⁴(C). 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 menor ou igual a 4 mm¹(D).

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

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

Não existem evidências que determinem um intervalo exato de seguimento, mas recomenda-se o acompanhamento de acordo com a espessura da lesão e dos fatores de risco²⁶(D). Os protocolos sugerem seguimento de 1, 2, 3 e até 4 vezes ao ano dependendo do estadiamento¹(D), sendo esta periodicidade influenciada pelos seguintes fatores:

- Espessura tumoral;
- Paciente com múltiplos melanomas;
- Presença de nevos atípicos;
- História familiar de melanoma;
- Estado emocional do paciente (ansiedade);
- Conscientização do paciente/habilidade em reconhecer os sinais e sintomas da doença.

Além da história, exame físico e exames laboratoriais/imagem mencionados e/ou outros eventualmente indicados, as consultas de seguimento devem incluir a educação e o conhecimento do paciente em relação ao melanoma, como o auto-exame, a atenção para sinais e sintomas associados com a doença e foto-proteção. A educação deve estender-se aos familiares¹(D).

Todo paciente portador de melanoma deve ser classificado no denominado estadiamento clínico (EC), conforme proposição da “American Joint Committee on Cancer”²(D).

Devemos salientar que o novo estadiamento incorpora informações obtidas pela técnica da pesquisa do linfonodo sentinela, adaptada para o melanoma²⁷(C) como alternativa à linfadenectomia eletiva e com o intuito de se indicar uma linfadenectomia terapêutica o mais precoce possível. A metodologia da referida técnica de pesquisa do linfonodo sentinela foge ao escopo desta

diretriz, mas quando indicada, após uma discussão multidisciplinar que deve nortear o tratamento do paciente portador de melanoma cutâneo, deve ser efetuada antes da ampliação de margens^{2,28}(D).

TRATAMENTO CIRÚRGICO (MARGENS)

Recomendações

As margens de ampliação são indicadas, fundamentalmente, baseando-se na espessura de Breslow³(D).

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

Espessura tumoral	Margens de ampliação*
<i>In situ</i>	0,5 – 1,0 cm
≤ 1,0 mm	1,0 cm
> 1,0 – < 2,0 mm	1,0 - 2,0 cm
≥ 2,0 mm	2,0 cm

*Baseadas na confirmação histológica de margens livres. Guidelines NCCN – 2002³(D)

Comentários

As células tumorais no MC têm a capacidade de migrar localmente para além do sítio primário do tumor. O MC pode se estender lateralmente e verticalmente além da lesão clinicamente visível. Estes motivos levam à

recomendação da remoção de uma margem de pele clinicamente normal ao redor do tumor para garantir sua remoção completa¹(D).

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

É importante, antes de se efetuar a ampliação das margens, que se analise os critérios de risco da lesão primária, definindo a indicação ou não da biópsia do linfonodo sentinela, em atenção à recomendação proposta no novo estadiamento clínico da AJCC²(D). Este procedimento é fortemente recomendável para pacientes com melanoma primário com espessura \geq a 1,0mm ou, quando Breslow for menor que 1,0mm, mas associado a Clark IV, e/ou presença de ulceração, e/ou regressão²⁸(D). Mitoses acima de 5/mm² e fase de crescimento vertical são fatores para recomendação ainda em menor aceitação.

Estudos estatisticamente bem elaborados e grandes ensaios clínicos relacionam as margens de ressecção tumoral com recidiva e sobrevida no MC: estudo da SMSG, com longo tempo de seguimento, mostrou não haver diferenças estatisticamente significativas para sobrevida e recidiva, entre pacientes submetidos a margens

de ampliação de 2cm comparados a margens de 5 cm, para melanomas de espessuras entre 0,8mm até \leq 2mm²⁹(A). Outro estudo, da WHO-MSG, mostrou não haver diferenças estatísticas para sobrevida e recidiva entre margens de 1cm comparadas a 3 cm, para lesões com espessura \leq 2mm³⁰(A). Nestes estudos, a localização anatômica das lesões era limitada ao tronco e extremidades proximais²⁹(A), ou não possuíam localização definida³⁰(A).

Em um estudo prospectivo e multicêntrico, coordenado por Balch, com 742 pacientes, portadores de melanoma com espessura de 1 - 4mm, a comparação de margens entre 2 cm e 4 cm, revelou não haver diferenças estatisticamente significativas para recidiva local e sobrevida³¹(A). Publicação de Hudson e cols para melanoma estágio I, localizado na face, não mostrou diferenças estatísticas significativas para sobrevida e recidiva entre pacientes com margens de ampliação $<$ 1cm, de 1-2cm, ou $>$ 2 cm³²(B).

Um ensaio clínico incluindo pacientes com tumores de espessura $>$ 4mm, mostrou que margens de até 2 cm comparadas a margens maiores que 2 cm, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas para sobrevida e recidiva³³(B).

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

REFERÊNCIAS

1. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:579-86.
2. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3635-48.
3. The National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 1. 2002.
4. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991; 78:1108-10.
5. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy influence survival in clinical stage I melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:983-7.
6. Austin JR, Byers RM, Brown WD, Wolf P. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1996; 18:107-17
7. Ho VC, Sober AJ, Balch CM. Biopsy Techniques. In: Balch CM et al., 3rd ed. Cutaneous Melanoma. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1998.p. 135-140.
8. Halpern AC, Schuchter LM. Prognostic models in melanoma. *Semin Oncol* 1997; 24:S2-7.
9. Sahin S, Rao B, Kopf AW, Lee E, Rigel DS, Nossa R, et al. Predicting ten-year survival of patients with primary cutaneous melanoma. Corroboration of a prognostic model. *Cancer* 1997; 80:1426-31.
10. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer* 1996; 78:427-32.
11. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77:1303-10.
12. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, Guerry D, Elder DE, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. *Ann Intern Med* 1996; 125:369-75.
13. Corona R, Scio M, Mele A, Ferranti G, Mostaccioni S, Macchini V, et al. Survival and prognostic factors in patients with localized cutaneous melanoma observed between 1980 and 1991 at the Instituto Dermopatico dell' Immacolata in Rome, Italy. *Eur J Cancer* 1994; 30A:333-8.
14. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1893-1904.
15. Mansson-Brahme E, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlof B, Ringborg U, Rutqvist LE,

- et al. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1994; 73:2324-32.
16. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te VC, Franceschi S. Prognostic factors for cutaneous melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J Cancer* 1998; 78:315-9.
17. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. 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.
18. Thorn M, Bergstrom R, Hedblad M, Lagerlof B, Ringborg U, Adami HO. Predictors of late mortality in cutaneous malignant melanoma—a population-based study in Sweden. *Int J Cancer* 1996; 67:38-44.
19. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, Kopf AW, Bart RS. Breslow thickness and Clark level in melanoma. *Cancer* 2000; 88:589-95.
20. Massi D, Borgognoni L, Franchi A, Martini L, Reali UM, Santucci M. Thick cutaneous melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Research* 2000; 10:153-64.
21. Slominski AS, Wortsman J, Carlson AJ, Matsuoka LY, Balch CM, Mihm MC. Malignant Melanoma an update. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:1295-306.
22. Khansur T, Sanders J, Das SK. Evaluation of staging work-up in malignant melanoma. *Arch Surg* 1989; 124:847-9.
23. Iscoe N, Kersey P, Gapski J, Osoba D, From L, DeBoer G, et al. Predictive value of staging patients with clinical stage I malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80:233-9.
24. Zartman GM, Thomas MR, Robinson WA. Metastatic disease in patients with newly diagnosed malignant melanomas. *J Surg Oncol* 1987; 35:163-4.
25. Buzaid AC, Belfort F. Como estadiar seus pacientes. *Melanoma Bol Inf Grupo Bras Melanoma*, n. 3, p. 1-2, 1998.
26. Coit DG. Patient Surveillance, and follow up. In: Balch CM et al., 3rd ed. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. p. 313-23.
27. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.
28. Brady MS, Thayer D. Review of published experience. In: Cody III HS. *Sentinel Node Biopsy*. London: Martin Dunitz Ltd; 2002. p. 161-73.
29. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long-term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2 cm versus 5 cm resection margins for patients with cutaneous

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

- melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000; 89:1495-501.
30. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14:272-5.
31. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:446-52.
32. Hudson DA, Krige JEJ, Grobbelaar AO, Morgan B, Grover R. Melanoma of the face: the safety of narrow excision margins. *Scand J. Plast Reconstr Hand Surg* 1998; 32:97-104.
33. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, Lee JE, Reintgen DS, Mansfield PF, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (> 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:322-8.
34. NIH Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; 268:1314-9.