

# MELANOMA MALIGNO. Problema de actualidade

F. GUERRA RODRIGO, MIGUEL P. CORREIA

Clínica Dermatológica Universitária. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

Revêm-se aspectos clínicos e de actuação prática no Melanoma Maligno (MM). Saliencia-se a importância da neoplasia, na perspectiva da sua malignidade frente ao nítido aumento de incidência nos últimos anos e da decorrente necessidade de profilaxia adequada e de diagnóstico efectuado a tempo de intervenção curativa. Referem-se como factores valorizáveis na génese deste tumor o foto-tipo cutâneo, o número e o tipo de nevos pigmentados existentes, a exposição imoderada à radiação luminosa e a presença de lesões precursoras. Enumeram-se os tipos anatómo-clínicos principais de MM e sistematiza-se o método de diagnóstico, com realce para a confirmação histopatológica. Esquemamiza-se os princípios de actuação clínica, em função do grau de evolução do tumor e confere-se ênfase particular ao objectivo da remoção cirúrgica adequada no MM localizado. Discutem-se outras técnicas de actuação como o esvaziamento ganglionar e a quimioterapia sistémica ou por perfusão regional, utilizadas especialmente após disseminação tumoral. Referem-se, finalmente, os factores de avaliação prognóstica, concluindo que a cura da neoplasia apenas é possível, por via de regra, perante o seu diagnóstico precoce.

## SUMMARY

### Malignant Melanoma

Malignant Melanoma is a tumor of high malignancy which incidence has been shown to increase dramatically during last decades. The genesis of the tumor is uncertain, however the cutaneous fair complexion, the number and type of pigmented nevi and acute intermittent sun exposure with sunburn may play a significant role in its development. Histopathology of suspicious lesions is obligatory as diagnostic proof and to measure the tumor thickness and the skin invasion level. Distinct therapeutic attitudes are reviewed. Correct surgical excision is essential in localized primary lesions. The two main factors regarding surveillance and survival of patients afflicted with Malignant Melanoma are precocious diagnosis of early lesions and quick surgical intervention. On a prophylactic ground, for the early detection of Malignant Melanoma, one should point out the need for a complete and careful skin observation of every individual in current medical examinations.

## INTRODUÇÃO

Melanoma maligno (MM) é neoplasia de acentuada malignidade, que se localiza primariamente na pele e nas mucosas, excepcionalmente nos olhos e no sistema nervoso central. Metastatiza precocemente por via hematogénica e linfática, com rápida disseminação geral, sem poupar praticamente nenhum órgão, o que implica a curta sobrevivência dos doentes nesta fase.

Os factos referidos, o aumento progressivo de incidência da neoplasia em localização cutânea e a ausência de tratamento eficaz em estágio de disseminação, justificam que MM constitua sério problema oncológico, cuja solução assenta actualmente na profilaxia e no diagnóstico precoce.

## EPIDEMIOLOGIA

MM predomina em indivíduos de raça caucasiana, sobretudo nos que habitam regiões geográficas de elevada solaridade<sup>1-8</sup>.

É pouco frequente na raça negra, com localização preferencial nas extremidades dos membros inferiores. O mau prognóstico, que caracteriza estes casos, tem sido justificado pela dificuldade de diagnóstico precoce<sup>9</sup>, atribuível à cor da pele.

Os dados estatísticos referentes a MM têm sido obtidos de modo pouco homogéneo. A sua avaliação deve ser, por este motivo, analisada cautelosamente. A título de exemplo, entre as causas mais importantes que condicionam a colheita destes elementos, citam-se a inexactidão ou variações de método dos registos oncológicos e a inclusão ou exclusão de neoplasias *in situ*<sup>4</sup>.

Na Europa registam-se incidências que variam entre 3 e 14 casos por 100 000 habitantes<sup>3,10</sup>, verificando-se nítido acréscimo nas últimas décadas<sup>1,2,4-7</sup>. Na Escandinávia refere-se duplicação de incidência por década, encontrando-se registadas taxas de progressão equivalentes e superiores em algumas regiões dos Esta-

dos Unidos da América, na Nova Zelândia e na Austrália<sup>4,5,11</sup>. Este último país detem os valores de maior incidência conhecida: cerca de 40/100 000<sup>11</sup>.

Verifica-se variação na incidência de MM em função do sexo, conforme as séries, respectiva proveniência dos doentes e os anos considerados. Assim, na Inglaterra e na Dinamarca a incidência surge mais elevada na mulher do que no homem<sup>4,12</sup>, enquanto em relato americano recente se constata o inverso<sup>6</sup> e na Austrália a proporção entre os sexos é equivalente<sup>13</sup>.

MM aparece predominantemente na idade média da vida. É raro antes da puberdade. Situa-se em qualquer área da pele e nas mucosas. No homem, a localização mais comum é o tronco e, na mulher, as pernas.

Suspeita-se da existência de factores genéticos que influenciam o desencadeamento de MM. Encontram-se descritos casos de MM familiar e reconhece-se a transmissibilidade autossómica dominante da Síndrome de nevos displásicos, em que estas lesões se caracterizam pela potencialidade de malignização (ver adiante).

Admite-se, como provável, determinação rácica quanto a maior ou menor susceptibilidade de aparecimento de MM. A hipótese é imediatamente sugestiva pela menor prevalência nos indivíduos negros, relativamente aos brancos. É possível que o factor étnico resulte da menor prevalência de lesões precursoras, como nevos displásicos e lentigo maligno na raça negra e, ainda, de menor número de nevos adquiridos, em comparação com a raça caucasiana<sup>14</sup>.

A maior protecção solar característica dos indivíduos pigmentados mantém em aberto a questão fulcral da influência da radiação ultra-violeta B na génese do MM<sup>7</sup>. A seu favor sobressai o facto da prevalência da neoplasia se correlacionar com a latitude, para os mesmos tipos rácicos, sendo particularmente afectados indivíduos com baixa capacidade de melanização cutânea.

A hipótese, muito citada, de que desempenham papel importante as exposições intensas e intermitentes à radiação solar é provável<sup>15,16</sup>, mas necessita demonstração. Esta hipótese tem sido correlacionada com o facto da prevalência do MM ser mais elevada em indivíduos de estratos económicos elevados<sup>17</sup> onde as práticas desportivas e de lazer condicionam queimaduras solares intensas. Igualmente aguarda comprovação a relação, que frequentemente é referida, entre as modificações da camada de ozono atmosférico, induzidas pelos compostos cloro-fluorados, a modificação qualitativa/quantitativa da radiação ultravioleta que atinge a superfície terrestre e o aumento de incidência de MM<sup>18</sup>. O principal argumento que contraria a valorização da exposição cutânea à radiação ultra-violeta B na génese do MM, assenta nas localizações predominantes da neoplasia, que poupa as áreas normalmente descobertas, com excepção do MM que surge sobre o denominado Lentigo maligno.

Sobressaem, no entanto, como factos indubitáveis que o tipo rábico/foto-tipo cutâneo e permanência em áreas geográficas de grande solaridade constituem, na população em geral, factores de risco significativos para o desencadeamento de MM. Representa ainda característica valorizável o número e tipo de nevos pigmentados<sup>9</sup>, embora se discuta se estas lesões constituem, elas próprias, sede preferencial de malignização<sup>19</sup>, ou apenas indício indirecto de tendência proliferativa melanocitária em determinado indivíduo<sup>20</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS

a) Lesões precursoras – Denominam-se lesões precursoras aquelas que possuem potencialidade evolutiva de transformação em MM. Estudos histológicos cuidadosos permitem referir que cerca de 17% dos casos de MM resultam da transformação maligna de um nevo pigmentado<sup>21,21</sup> encontrando-se publicados valores mais elevados<sup>19,23</sup>. Igualmente significativa é a associação de MM com o denominado Lentigo maligno. Importa, assim, reconhecer as lesões precursoras, para actuação profiláctica.

**Nevos melanocíticos congénitos** – A palavra nevo, em sentido geral, subentende malformação circunscrita e não-hereditária, resultante de perturbação do desenvolvimento embrionário (hamartoma). Em sentido restrito, denominam-se células névicas ou nevócitos células semelhantes a melanócitos pela origem embrionária (crista neural) e pela capacidade de sintetizar melanina. Diferem dos melanócitos pela forma arredondada, sem prolongamentos, e pelo facto de se encontrarem agrupados na pele em *ninhos* de dimensões variadas.

Nos nevus melanocíticos congénitos observa-se presença simultânea de células névicas na junção dermo-epidérmica, na derme papilar e reticular, por vezes situadas profundamente, entre os feixes de colagénio e em redor dos anexos cutâneos e nervos.

Os nevus melanocíticos congénitos clinicamente são manchas pigmentadas, bem delimitadas, de superfície plana ou rugosa, ocasionalmente verrucosa. Caracterizam-se ainda pela variabilidade de dimensões, irregularidade de cor e presença frequente de pêlos (Fig. 1). Encontram-se presentes ao nascer ou nas semanas seguintes e admite-se que ocorram em cerca de 1% dos nascimentos<sup>24</sup>. Face ao conhecimento de que a potencialidade de evolução para MM se relaciona directamente com a dimensão destes nevus, é habitual designá-los como gigantes, médios e pequenos, não obstante a dificuldade em obter critério uniforme de classificação. Parece razoável considerar como nevus gigantes aqueles que atingem 10 ou mais cm na sua maior dimensão. Em casos raros, comprometem extensões consideráveis do tegumento – as designações tradicionais *em capelo* e *em calção* são sugestivas de localização e dimensões. Os nevus gigantes são raros (1: 60 000 nascimentos) e a incidência de transformação maligna situa-se provavelmente entre 5 e 10% dos casos, dos quais cerca de 60% na primeira década de vida<sup>24,25</sup>. Tem sido aconselhada a remoção cirúrgica precoce destes nevus, embora o assunto seja controverso<sup>24-27</sup>.

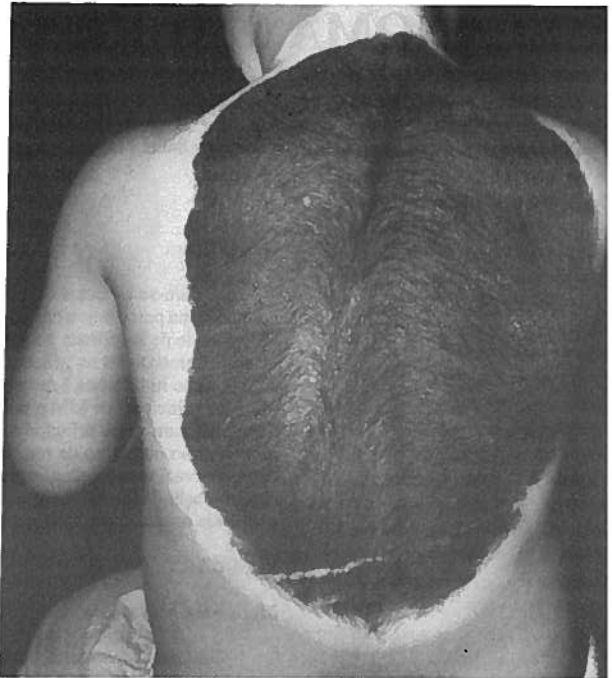


Fig. 1 — Nevo melanocítico piloso congénito gigante. O halo acrómico periférico constitui fenómeno de observação ocasional neste tipo de malformação.

Accepta-se convencionalmente que os nevus congénitos médios são os que possuem dimensão máxima ente 10 cm e 1,5 cm, enquanto os pequenos se encontram abaixo desta medida. É difícil analisar a potencialidade de transformação maligna destes nevus, admitindo-se como provável que o risco aumente com a dimensão.

**Nevos displásicos** – O conceito de nevus displásicos (ND), foi formulado por Clark et al, em 1978<sup>28</sup> a propósito da associação familiar de MM com nevus melanocíticos atípicos.

A designação *displasia* tem conotação histológica e caracteriza aspectos proliferativos com desorganização no arranjo celular dos melanócitos que constituem os nevus. Estes, são formados por aglomerados de células névicas localizadas na junção dermo-epidérmica (nevus juncionais) ou, simultaneamente, na junção e na derme (nevus compostos), com atipias celulares esparsas, associadas a reacção inflamatória de grau variável.

A designação **Síndrome dos nevus displásicos**<sup>29-34</sup>, que se caracteriza por transmissão autossómica dominante, encontra-se actualmente consagrada, em substituição da expressão **B-K mole syndrome** originalmente utilizada por Clark et al<sup>28</sup>, a partir das iniciais dos apelidos das duas famílias inicialmente estudadas. A sugestão de se introduzir a designação **síndrome dos nevus de Clark**<sup>33</sup> não encontrou aceitação.

O reconhecimento de casos não familiares de ND veio evidenciar a importante questão do significado destas lesões como indiciadoras de risco e precursoras de MM na população em geral.

Em perspectiva clínica estes nevus revestem-se de aspecto muito heterogéneo, no que respeita a dimensões forma e cor. Localizam-se preferencialmente em áreas de eventual exposição à luz, facto que apoia a hipótese da interferência da radiação luminosa na sua progressão. O diâmetro dos ND excede frequentemente 7 mm, o bordo é irregular e são compostos por tonalidades diversas de pigmento, desde o castanho claro ao muito escuro, por vezes negro, ocasionalmente com áreas rosadas ou vermelhas. É característica a existência, na periferia do nevo, de um halo de cor castanho-clara. O nevo revela, por vezes, uma discreta elevação central.

Os ND constituem-se por via de regra apenas após a puberdade, surgindo alguns esporadicamente ao longo da vida. Crescem até atingirem determinado diâmetro e estabilizam.

Nos últimos anos o problema dos ND tem sido analisado por numerosos autores com objectivo principal de avaliar a sua relação com MM e, nesta perspectiva, é fundamental referir que os ND não encerram em si próprios significado de malignidade, salvo pela potencialidade evolutiva e por constituírem *marcador* quanto ao risco do indivíduo vir a sofrer de MM<sup>21,33,35,37</sup>.

Reveste-se de interesse o esquema proposto por W.A. Crutcher<sup>31,36</sup> que considera os tipos seguintes de indivíduos portadores de ND: Tipo A – Sem familiares com ND ou MM; Tipo B – 2 ou mais familiares com ND, mas sem antecedentes de MM; Tipo C – Indivíduos com ND e MM, sem familiares com ND e MM; Tipo D1 – Indivíduos com síndrome familiar de ND e um caso familiar de MM; Tipo D2 – Idêntico a D1, mas pelo menos com dois casos familiares de MM.

O interesse deste esquema classificativo reside no estabelecimento do risco de aquisição de MM, o qual aumenta progressivamente do Tipo A para o tipo D2. A implicação em causa obriga à vigilância do próprio e dos familiares afectados.

Assim, nos indivíduos Tipos D1 e D2 o exame clínico deve realizar-se semestralmente e as lesões suspeitas excisadas profilaticamente. Nestes casos, sobretudo quando há múltiplos nevos, o registo fotográfico seriado é útil para comprovação da sua modificação evolutiva<sup>33</sup>. Nos indivíduos de Tipo A o risco de transformação maligna é incerto mas a observação periódica dos nevos é aconselhável a qual, nos tipos B e C, é imperativa.

É importante acentuar a distinção entre nevos displásicos e nevos adquiridos comuns.

Clinicamente, estes últimos surgem como manchas ou pápulas de pequenas dimensões (menos de 7 mm), da cor da pele ou castanha mais ou menos escura, relativamente homogênea; o contorno é regular e bem delimitado. Encontram-se presentes em todos indivíduos e são muito frequentes. Possuem ciclo evolutivo próprio e, em consequência, o seu número modifica-se ao longo da vida. Aumentam progressivamente de número na criança, existindo variação rácica importante, mais raros nos indivíduos negros do que nos brancos. Nestes, na adolescência, o número de nevos pigmentados oscila em média entre 15 e 30; aos 30 anos, entre 27 e 43; aos 70 anos não ultrapassa por via de regra 5 a 7 por indivíduo<sup>25</sup>.

Sob o ponto de vista histológico os nevos adquiridos comuns caracterizam-se por acumulação de células névicas: na camada basal da epiderme ou na zona de junção dermo-epidérmica (nevos juncionais); exclusivamente na derme (nevos dérmicos); simultaneamente na junção dermo-epidérmica e na derme (nevos compostos).

Não obstante se aceitar correntemente o conceito de que certo número de MM se origina a partir de nevos adquiridos comuns<sup>21</sup>, não existe evidência quanto a potencialidade de transformação maligna, pelo que não se justifica exérese profiláctica.

**Lentigo maligno (Melanose pré-cancerosa de Dubreuilh<sup>30,38</sup>)** – Mancha de cor castanha variegada, surge na pele exposta de indivíduos caucasianos, na maior parte dos casos com idade acima dos 60 anos e sinais de foto-envelhecimento cutâneo. A face constitui a localização mais comum, verificando-se maior prevalência no sexo feminino.

As características clínicas do Lentigo maligno são a irregularidade da forma, o bordo mal definido, a variação das cores componentes, entre castanho claro e escuro, ocasionalmente negro e, por vezes, certo grau de infiltração da lesão. A evolução é lenta (anos) e MM surge em média cerca de 25% dos casos<sup>39</sup>.

A lesão é constituída por melanocitos atípicos, com hiperclromia nuclear e citoplasma claro, em ninhos intra-epidérmicos. Na derme observam-se numerosos melanófagos e sinais variáveis de

inflamação. A acentuação das atipias celulares, com proliferação e invasão dérmica indiciam a transformação em MM.

**b) Características morfo-evolutivas do MM<sup>2,4,22,40-42</sup>** – A pigmentação constitui o sinal clínico mais importante e característico do MM. Contudo é fundamental acentuar, por um lado, a existência de variadas lesões cutâneas pigmentadas com as quais se estabelece o necessário diagnóstico diferencial e, por outro lado, a possibilidade de ausência de pigmentação no designado MM amelanótico.

O aspecto clínico do MM é variável. A esquematização de quatro tipos anátomo-clínicos principais de MM continua a ser utilizada na prática médica corrente, em perspectiva de método

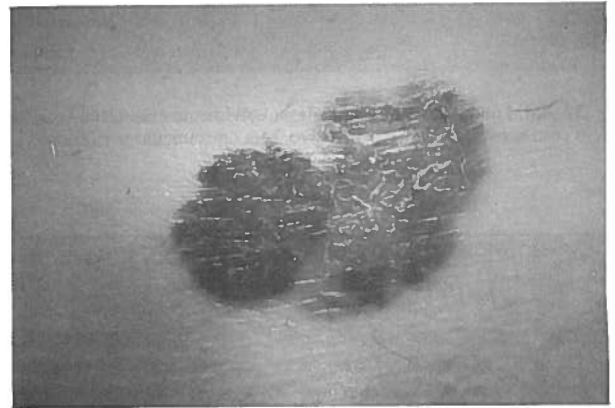


Fig. 2 — MM de crescimento superficial. Notar a assimetria da lesão, o bordo irregular e a variação de intensidade pigmentar.

de diagnóstico e de estabelecimento do prognóstico: MM de crescimento superficial; MM nodular; MM acrolentiginoso; MM sobre Lentigo maligno.

**MM de crescimento superficial (Fig. 2)** – Surge sobre pele normal ou sobre nevo pigmentado, como mancha variegada, de contorno irregular. O crescimento periférico e superficial caracteriza a primeira fase da proliferação melanocítica, referida correntemente como *radial*. Com o decorrer do tempo verifica-se fenómeno de desenvolvimento *vertical*, que conduz ao espessamento do tumor, cuja superfície surge irregular, ocasionalmente verruciforme e, posteriormente, pápulo-nodular. O prognóstico é favorável se a exérese se efectuar precocemente e, sobretudo, se a espessura do tumor não ultrapassar 0,75 mm.

**MM nodular (Fig. 3)** – Caracteriza-se em muitos casos pela rápida evolução de lesão primariamente nodular de cor negra; contudo, a lesão nodular pode surgir a partir de MM de desenvolvimento inicial superficial. O prognóstico é reservado.

**MM acrolentiginoso (Fig. 4)** – Localiza-se nas superfícies palmo-plantares, dedos, contorno e leito ungueal. Inicialmente caracteriza-se por manchas variegadas que gradualmente se expandem e espessam, correspondendo à passagem de crescimento *radial* para *vertical*. O prognóstico depende do grau do desenvolvimento do tumor.

**MM sobre Lentigo maligno (Fig. 5)** – Desenvolve-se sobre a referida lesão precursora, em que a modificação de cor e o espessamento constituem os sinais avisadores da progressão maligna. Por via de regra o desenvolvimento é relativamente lento, o que condiciona prognóstico relativamente favorável pela possibilidade de actuação em fase inicial.

## DIAGNÓSTICO

Os elementos semiológicos que possuem maior valor prático no diagnóstico clínico precoce do MM têm sido divulgados com recurso à memória A-B-C-D-E<sup>40,43</sup>: A = Assimetria da lesão; B = Bordo irregular; C = Cor variegada; D = Diâmetro superior a 6 mm; E = Evolução progressiva.

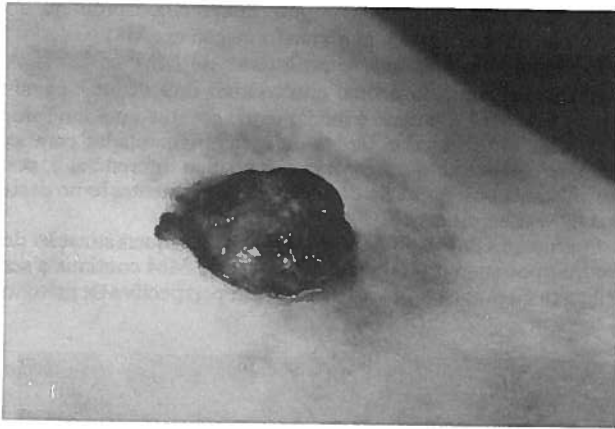


Fig. 3 — MM nodular. O seu rápido desenvolvimento estabelece-se desde início com acentuado carácter invasivo, sem crescimento periférico.



Fig. 5 — MM sobre Lentigo maligno. O aparecimento de MM sobre Lentigo maligno por via de regra é demorado, com período de latência de vários anos.



Fig. 4 — MM acro lentiginoso, localizado na planta do pé, com extensa disseminação de lesões máculo-nodulares de intensidade pigmentar variegada.

No interrogatório do doente colhe-se, por vezes, informação da existência prévia de nevo pigmentado. A sua transformação maligna caracteriza-se por: aumento de dimensões com modificação da cor, em tons variados e com *extravasão* pigmentar para a pele vizinha; irregularidade da periferia; infiltração da lesão; erosão com hemorragia; inflamação periférica; sensação de prurido ou ardor.

O elemento clínico objectivo que mais frequentemente conduz à suspeita de MM é a pigmentação. Contudo, é importante considerar que variadas lesões cutâneas são pigmentadas, quer sejam ou não constituídas primariamente por melanócitos ou células névicas.

Entre as lesões melanocíticas que se podem confundir com MM sobressaem, em primeiro lugar, os nevos pigmentados comuns. A cor uniforme, o bordo regular bem delimitado e a estabilidade evolutiva constituem características que permitem a separação clínica. Mais difícil é, frequentemente, a distinção com o nevo displásico.

Nos tumores epiteliais benignos destaca-se a verruga seborreica, a qual surge frequentemente com grau variado de pigmentação. Esta, por via de regra é homogénea, o bordo é regular e bem desenhado. A superfície da lesão é áspera, rugosa, coberta de escamas ceratóticas espessas e compactas. É habitual as verrugas seborreicas serem múltiplas, com desenvolvimento muito lento.

Entre os tumores epiteliais, o basilioma (carcinoma basocelular) ocorre frequentemente com pigmentação. O aspecto perolado com desenvolvimento lento e a regularidade pigmentar permitem na maioria dos casos formular o diagnóstico.

Alguns tumores de origem vascular podem eventualmente levantar dúvidas no diagnóstico diferencial com MM. Estão neste caso o granuloma piogénico ulcerado, angiomas trombados e tumores da doença de Kaposi.

Situações banais como flictena traumática com hemorragia ou equimose subungueal podem, raramente, levantar a suspeita de MM. Ocasionalmente, uma verruga vulgar com trombose dos capilares que a irrigam, originada por traumatismo, é evocativa de MM nodular.

O diagnóstico de MM necessita sempre, em todos casos, ser apoiado pelo exame histológico. Nesta perspectiva, coloca-se frequentemente a questão da biopsia prévia poder ocasionar disseminação de células neoplásicas por via circulatória. A atitude correcta consiste na remoção total de lesões pequenas e apenas promover biopsia quando a exérese total imediata for impraticável. Tem sido afirmado que a biópsia por punção pode empurrar células neoplásicas para a hipoderme, sendo deste modo aconselhável o emprego do bisturi.

Na excisão total aconselha-se margem mínima de 2 mm<sup>44</sup>. Quando se realiza biopsia, esta deve ser executada na zona mais elevada ou, se aquela for plana, na área mais escura. Em ambos casos é fundamental a inclusão de tecido adiposo subcutâneo. Perante a confirmação histológica impõe-se exérese cirúrgica com cumprimento da margem de segurança adequada (ver adiante).

Sob o ponto de vista histopatológico, MM de crescimento superficial e MM acrolentiginoso caracterizam-se pela presença de células neoplásicas, de morfologia variada, quer isoladamente quer em grupos, que colonizam a epiderme de modo semelhante ao observado na doença de Paget (MM *pagetoide*). Além da proliferação epidérmica observam-se células neoplásicas invadindo a derme, em profundidade variável. A presença de pigmento é de regra, quer nas células neoplásicas quer em melanófagos. No MM nodular as características histológicas principais são o desenvolvimento tumoral vertical com invasão dérmica, a que se associa delimitação periférica relativamente bem marcada.

No diagnóstico histopatológico é fundamental a caracterização do nível de invasão neoplásica (níveis de Clark)<sup>45</sup> e da espessura global do tumor (espessura de Breslow)<sup>46-48</sup>. Estes elementos são fundamentais para, em conjugação com características clínicas, se estabelecer o prognóstico.

Os níveis de Clark correlacionam a posição mais profunda das células neoplásicas com as estruturas cutâneas aí existentes: Nível 1: intra-epidérmico; Nível 2: derme papilar superficial;

Nível 3: totalidade da derme papilar; Nível 4: derme reticular; Nível 5: hipoderme.

A espessura de Breslow obtém-se pela medição com uma ocular micrométrica da distância que medeia entre a camada granulosa e o nível mais profundo onde ainda se encontram células tumorais.

É aconselhável que a informação histopatológica esteja disponível em 48 horas<sup>4</sup>. Intervalos superiores a um mês entre o diagnóstico e o tratamento cirúrgico foram associados a agravamento do prognóstico<sup>44</sup>.

O exame extemporâneo em cortes de congelação não garante condições de segurança diagnóstica e não deve ser utilizado por rotina.

## ATTITUDE CLÍNICA, TRATAMENTO, PROGNÓSTICO

A atitude clínica depende principalmente do grau de evolução do tumor.

Consideram-se correntemente três estádios evolutivos<sup>2</sup>: I – localizado; II – com compromisso regional; III – disseminado. Este critério classificativo tem a vantagem da simplicidade, embora se considere pouco preciso. O interesse de outros sistemas de classificação, como o da *American Joint Commission on Cancer* conhecido pela sigla TNM (Tumor, Nodal Involvement, Metastases), encontra-se ainda por confirmar<sup>2</sup>.

No exame clínico do doente, o primeiro passo consiste na observação minuciosa da pele e das mucosas e na palpação cuidadosa das cadeias ganglionares superficiais<sup>7,49</sup>. Nos exames complementares é indispensável o estudo radiográfico do tórax, pela ausência habitual de sintomas das metástases pulmonares. A elevação de desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina pode constituir indício precoce de metastização hepática<sup>50</sup>. A imunocintigrafia com anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais, para detecção precoce de metástases, constitui técnica promissora em investigação<sup>7</sup>.

Caso exista suspeita clínica de metastização, deve ser efectuada o estudo ultrassonográfico, cintigráfico e tomográfico dos órgãos em que esta é mais frequente – gânglios linfáticos, fígado, baço, pulmões e cérebro. A linfangiografia dos membros reveste-se de interesse limitado. Pelo contrário a linfocintigrafia com Tecnécio 99-coloidal é útil no controlo evolutivo dos tumores localizados nas regiões medianas do tronco, cabeça e pescoço<sup>49</sup>.

### a) MM no estágio I

**Remoção cirúrgica** – A terapêutica cirúrgica de lesões com espessura inferior a 1 mm (Breslow) efectua-se com margem de segurança entre 1 e 2 cm<sup>51,52</sup>. Nestes casos a probabilidade de recidiva é muito reduzida.

Em lesões com espessura superior a 1 mm a margem de segurança não deve ser inferior a 3 cm, com remoção cuidadosa do tecido adiposo subjacente e da fascia subcutânea, embora a exérese desta última não pareça indispensável<sup>4,52</sup>. O aumento da margem da excisão para além de 3 cm não é justificável<sup>4</sup>.

Sempre que possível o encerramento da ferida operatória efectua-se por sutura directa<sup>52</sup>. A cicatriz linear longa é emocionalmente menos perturbadora que a cicatriz deprimida de um enxerto. A dimensão da excisão obriga frequentemente à utilização de retalhos, os quais correspondem a posição intermédia entre as duas técnicas referidas.

Nos dedos, mesmo com diagnóstico precoce, raramente se conseguem excisões conservadoras. Assim, sempre que a margem de segurança o imponha, efectua-se amputações. No pavilhão auricular recomenda-se amputação parcial que proporciona resultado curativo estético por via da regra satisfatória. A localização mamária não justifica mastectomia, sendo a abordagem igual à da restante pele<sup>52</sup>.

**Evaziamento ganglionar profilático (EGP)** – A eficácia do EGP é controversa<sup>4,53</sup>. Assim, estudos retrospectivos realizados em Sydney (Austrália) e em Alabama (E.U.A.) concluíram

pela sua utilidade em casos de MM primário com espessura entre 1,5 e 4mm<sup>54</sup>; pelo contrário, nos estudos executados pela Mayo Clinic e pelo grupo de Estudo de MM da Organização Mundial de Saúde não foi evidenciado benefício da utilização do EGP<sup>55</sup>.

Independentemente da discrepância dos resultados referidos, aceita-se correntemente que o EGP está contra-indicado nos casos seguintes<sup>52</sup>: MM com espessura inferior a 1 mm; MM localizado na linha média da cabeça, pescoço e tronco; doentes idosos ou com mau estado geral.

**Terapêutica citostática adjuvante sistémica** – Com a finalidade de destruir metástases indetectáveis, foram ensaiados diversos esquemas de tratamento citostático adjuvante da cirurgia. Ensaio efectuado pela Organização Mundial de Saúde com este objectivo, concluiu pela ineficácia da Dacarbazina utilizada isoladamente<sup>56</sup>. A utilidade dos Interferons não se encontra ainda completamente avaliada<sup>57,58</sup>. Aguardam-se resultados de ensaios em curso com agentes quimioterápicos diversos.

**Perfusão regional com citostáticos** – A técnica consiste no isolamento dos grandes vasos de uma região anatómica, estabelecendo-se um sistema de circulação extra-corporal pelo qual se administram os fármacos em dose apenas limitada pela toxicidade sobre as estruturas biológicas da região (nervos, vasos, músculos, etc)<sup>59-61</sup>. Têm sido referidos resultados favoráveis quanto à sobrevida dos doentes com MM dos membros, utilizando Melphalan associado a hipertermia do membro tratado. Truchetet et al.<sup>61</sup>, aconselham a utilização desta técnica como adjuvante da cirurgia no MM primário dos membros com espessura igual ou superior a 1,5 mm e, ainda, quando existem metástases em trânsito ou ganglionares. Encontra-se em curso estudo multicêntrico para análise do valor deste esquema terapêutico, promovido pela *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e pela *North American Perfusion Group* (NAPG)<sup>52</sup>.

**Prognóstico do MM no estágio I** – A espessura do tumor (Breslow) constitui o elemento mais importante<sup>46-48,62</sup>. Em termos gerais, o prognóstico é: favorável, quando a espessura do tumor não excede 0,75 mm; reservado, quando a espessura se encontra compreendida entre 0,76 e 1,49 mm; mau, para valores entre 1,50 e 2,99 mm; muito mau, se a espessura ultrapassa 3,00 mm.

Pela aplicação do índice de Clark verifica-se relação directa com o aparecimento de metástases ganglionares e relação inversa com a sobrevida<sup>2</sup>.

O sexo e a localização do tumor constituem importantes factores de avaliação de prognóstico<sup>42</sup>. A evolução é genericamente pior no sexo masculino que no feminino e, quanto à localização, a mnemónica BANS define, em língua inglesa, as regiões anatómicas que correspondem aos locais de pior prognóstico: B = back (metade superior do dorso); A = arms (superfície posterior dos braços); N = neck (superfícies posterior e laterais do pescoço); S = scalp (superfície posterior do couro cabeludo)<sup>63,64</sup>.

Outros factores ainda valorizáveis são: áreas de regressão presentes no tumor, traduzindo-se clinicamente por inflamação, zonas de fibrose e focos de despigmentação – admite-se que condicionam negativamente a avaliação prognóstica, excepto nos MM de espessura reduzida<sup>2</sup>; *ulceração* – factor de agravamento do prognóstico<sup>42</sup>; *índice histológico*, que se obtém multiplicando a espessura do tumor pelo número de mitoses observadas em cada milímetro quadrado – parece proporcionar previsão mais segura do que a espessura isoladamente<sup>65</sup>.

**Controlo evolutivo** – Após a remoção cirúrgica do tumor, aconselha-se a observação do doente: mensal, nos três primeiros meses; trimestral, durante dois anos; semestral, durante cinco anos; anual, indefinidamente<sup>4</sup>.

**b) MM no estágio II** – As metástases *em trânsito*, a menos de 5 cm de distância da lesão inicial, assim como as recidivas locais, são tratadas pela exérese cirúrgica com margem entre 3 e 5 cm<sup>52</sup>.

O esvaziamento linfático impõe-se como método terapêutico das metástases ganglionares.

A radioterapia constitui método paliativo adicional, de utilidade nalguns casos, não obstante a conhecida radioresistência desta neoplasia.

As metástases em trânsito dos membros são tratadas preferencialmente por perfusão regional, conforme referido anteriormente.

**Prognóstico de MM no estágio II** – Depende do número de gânglios atingidos – a sobrevida reduz-se consideravelmente nos grupos em que são detectados vários gânglios, em comparação com os casos em que se encontra apenas um<sup>2</sup>.

**c) MM no estágio III<sup>2,7,51,52</sup>** – Sempre que possível, as metástases isoladas tratam-se cirurgicamente. As metástases hepáticas condicionam por via de regra sobrevida curta, facto que contra-indica a cirurgia, pela degradação de qualidade de vida que condiciona. As metástases ósseas e as cerebrais são tratadas por radioterapia.

Nas metástases múltiplas tem indicação a cirurgia, radioterapia e quimioterapia citostática geral, como terapêutica paliativa para proporcionar prolongamento e melhoria da qualidade de vida (Fig. 6). A escolha dos diversos métodos e sua oportunidade dependem da ponderação do benefício/inconvenientes, especialmente em função do estado geral do doente.

Na quimioterapia usa-se correntemente a Dacarbazina, em que se obtém 10 a 25% de casos com resposta parcial de duração entre 3 a 6 meses<sup>51</sup>. Utilizam-se, além disso, diversos esquemas de terapêutica citostática combinada<sup>46</sup>, como a associação de Cisplatina e alcalóides Vinca com Dacarbazina, a qual aumenta a taxa de resposta para 30 a 40%<sup>51</sup>.

**Prognóstico de MM no estágio III** – A doença é por via de regra incurável com sobrevida média de cerca de 6 meses. A quimioterapia citostática ocasiona regressão temporária da neoplasia em certo número de casos e, frequentemente, proporciona alívio sintomático com melhoria da qualidade de vida. O número de metástases e os órgãos por ela atingidos são os elementos com significado prognóstico.

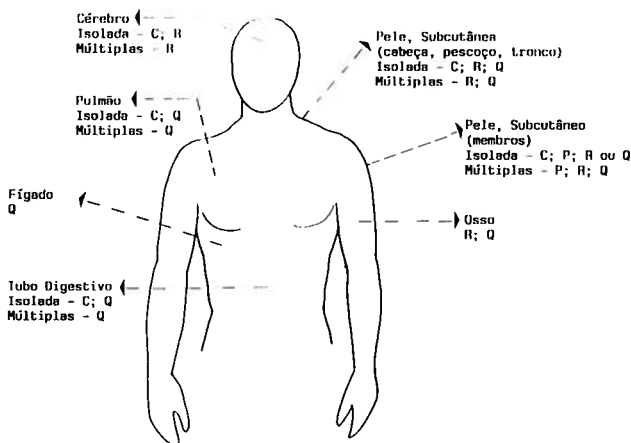


Fig. 6 — MM — Métodos de tratamento das metástases em função da localização. C=cirurgia; R=radioterapia; Q=quimioterapia; P=perfusão regional com fármacos citostáticos.

## DISCUSSÃO

Na sequência do exposto no presente artigo de revisão, deve salientar-se que MM constitui actualmente grave problema oncológico, verificando-se que a sua taxa de mortalidade aumenta em proporção superior à de qualquer outra neoplasia<sup>40</sup>.

Dado que o prognóstico apenas é favorável desde que o diagnóstico seja precoce, é fundamental a informação e treino

dos médicos, em especial clínicos gerais/médicos de família, no que se refere à observação cutânea, sobretudo importante nos indivíduos de maior risco, conforme atrás referido. Interessa igualmente que o médico conheça as características clínicas das lesões precursoras e do MM em fase inicial e seja capaz de efectuar o indispensável diagnóstico diferencial, solicitando nas situações duvidosas a colaboração do dermatologista.

Verifica-se tendência actual para a realização periódica de campanhas de divulgação pública nos meios de comunicação social, incluindo ou não o ensino de técnicas de auto exame completo da pele, para pesquisa de lesões suspeitas de MM. Independentemente da sua possível eficácia, ainda não demonstrada cabalmente, aquelas originam com frequência situações de alarme difuso na população, que se traduz em indivíduos mais lábeis por intranquilidade e angústia. Afigura-se provavelmente mais útil a divulgação persistente, junto dos médicos, de informações precisas sobre a matéria, visando conduzir ao exame completo, da totalidade da pele, executado por rotina nas observações clínicas.

Em perspectiva da decisão terapêutica, perante o doente com MM, aquela deve ser rápida e conforme critérios cientificamente válidos, ocupando a cirurgia o lugar principal quer na remoção da neoplasia primitiva quer das metástases. Nesta última circunstância, trata-se na maior parte dos casos de aumentar a sobrevida e minorar o sofrimento, o que é igualmente conseguido por meio de outras técnicas de actuação paliativa, nomeadamente pela quimioterapia citostática e por acção das radiações ionizantes. Senso clínico, boa coordenação médico-cirúrgica e suporte hospitalar de qualidade, constituem os requisitos essenciais para o adequado tratamento destes doentes.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr Mayer-da-Silva pela revisão e discussão crítica do manuscrito. Às senhoras D. Ana Maria Rocha e a D. Ana Paula Franco pela preparação do manuscrito e material fotográfico.

## BIBLIOGRAFIA

- LEW R A, KOH H K, SOBER A J: Epidemiology of cutaneous melanoma. *Dermatol CI* 1985; 3: 257-269.
- COHEN P J, LAMBERT W C, HILL G J, SCHWARTZ R A: Melanoma. In: SCHWARTZ R A: Skin cancer: recognition and management. Springer-Verlag, 1988.
- BONERANDI J J, GROB J J: Le mélanome et ses facteurs de risque. Epidemiologie et conséquence en matière de dépistage et de prévention. *Ann Dermatol Venerol* 1989; 116: 411-417.
- MACKIE R M. Skin cancer. Martin Dunitz, 1989.
- POPESCU N A, BEARD C M, TREACY P J, WINKELMAN RK, O'BRIEN P C, KURLAND L T: Cutaneous malignant melanoma in Rochester, Minnesota: trends in incidence and survivorship, 1950 through 1985. *Mayo CI Proc* 1990; 65: 1293-1302.
- LEE J A H: The melanoma epidemic thus far. *Mayo CI Proc* 1990; 65: 1368-1371.
- KOH H K: Cutaneous melanoma. *N Eng J Med* 1991; 25: 171-182.
- WEISS J, BERTZ J, JUNG E G: Malignant melanoma in Southern Germany. *Dermatologica* 1991; 183: 109-113.
- MUCHMORE J H, KREMENTZ E T, CARTER R D, SUTHERLAND C M, CIEUTAT E G: Isolated regional perfusion for treatment of limb melanoma in the american black. *Ann Surg* 1989; 55: 232-27.
- BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF H H, WINKELMANN R K: *Dermatology*. Springer-Verlag, 1991.
- GREENE A: Epidemiology of malignant melanoma. In: EMMET A J J, O'ROURKE MG E. Malignant skin tumours. Churchill Livingstone, 1991.
- OSTERLIND A, ENGHOLM G, MOLLER-JENSEN O: Trends in cutaneous malignant melanoma in Denmark 1943-1982 by anatomic site. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1988; 96: 953-963.
- LEE J A H, STORER B E: Excess of melanoma in women in the British Isles. *Lancet* 1980, ii: 1337-1339.
- RAMPEN F H J, WITPE J: Racial differences in mole proneness. *Acta Derm Venerol* 1989, 69: 234-271.

15. WEINSTOCK M A, COLDITZ G A, WILLET W C, STAMPFER M J, BRONSTEIN B R, MIHM JR M C, SPEIZER F E: Nonfamilial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. *Pediatrics*, 1989, 84: 199-204.
16. Sunburn and melanoma. *Lancet* 1987, i: 1184.
17. Cooke K R, Skegg D C G, FRASER J: Socio-economic status, indoor and outdoor work and malignant melanoma. *Int J Cancer* 1984, 34: 57-62.
18. FITZPATRICK T B: Trends in Dermatology : ozone depletion and the dermatologist: need we prepare for the consequences of a UVB «holocaust» in the next decades. In: SOBER A J, FITZPATRICK T B, *The Year Book of Dermatology*. Mosby Year Book Inc, St. Louis, 1990.
19. GRUBER S B, BARNHILL R L, STENN K S, ROUSH G C: Melanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Ac Dermatol* 1989, 21: 773-780.
20. COOKE K R, SPEARS G F S, ELDER D E, GREENE M H: Dysplastic naevi in a population-based survey. *Cancer* 1989, 63: 1240-1244.
21. FRIEDMAN R J, RIGEL D S, HEILMAN E R: The relationship between melanocytic nevi and malignant melanoma. *Dermatol Clin* 1988, 6: 249-256.
22. FRIEDMAN R J, HEILMAN E R, GOTTLIEB G J, WALDO E D, RIGEL D S: Malignant melanoma: clinicopathologic correlations. In: Friedman R J, Rigel D S, Kopf A W, Harris M N, Baker D, *Cancer of the skin*. W B Saunders Co, 1991.
23. STOLZ W, SCHMOECKEL C, LANDTHALER M, BRAUN-FALCO O: Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer* 1988, 63: 550-555.
24. FROM L: Precursor lesions: congenital melanocytic nevi. In: FRIEDMAN R J, RIGEL D S, KOPF A W, HARRIS M N, BAKER D, *Cancer of the skin*. W B Saunders Co, 1991.
25. JACOBS A H: Removal of congenital nevi — pros. *Adv Dermatol* 1987, 2: 91-96.
26. BAUER B S, VICARIFA A: An approach to excision of congenital giant pigmented nevi in infancy and early childhood. *Plast Reconstr Surg* 1988, 82: 1012-1021.
27. FROM L: Removal of congenital nevi — cons. *Adv Dermatol* 1987, 2: 97-106.
28. CLARK W H, REIMER R R, GREENE M, AINSWORTH A M, MASTRANGELO M J: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions: the BK mole syndrome. *Arch Dermatol* 1978, 114: 732-738.
29. KRAEMER K H, GREENE M H: Dysplastic nevus syndrome. Familial and sporadic precursors of cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 1985, 3: 225-237.
30. RHODES A R: Melanocytic precursors of cutaneous melanoma. Estimated risks and guidelines for management. *Med Clin Am* 1986, 70: 3-37.
31. CRUTCHER W A, COHEN P J: The dysplastic nevus syndrome. In: SCHWARTZ R A, *Skin cancer: recognition and management*. Springer-Verlag, 1988.
32. SAGEBIEL R W: The dysplastic melanocytic nevus. *J Am Ac Dermatol* 1989, 20: 496-501.
33. KOPF A W, RIVERS J K, FRIEDMAN R J, RIGEL D S, HEILMAN E R: Dysplastic nevi. In: FRIEDMAN R J, RIGEL D S, KOPF A W, HARRIS M N, BAKER D, *Cancer of the skin*. W B Saunders Co, 1991.
34. PIEPKORN M W: An appraisal of the dysplastic nevus syndrome concept. *Adv Dermatol*, 1991, 6: 35-55.
35. RIGEL D S, RIVERS J K, KOPF A W, FRIEDMAN R J, VINOKUR A F, HEILMAN E R, LEVENSTEIN R: Dysplastic nevi: markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989, 63: 386-389.
36. CRUTCHER W A: The dysplastic nevus and its clinical management. In: CALLEN J P, DAHL M V, GOLITZ L E, SHACHNER L A, STEGMAN S. *Advances in Dermatology*. Year Book Med Publ Inc, 1988.
37. HALPERN A C, GUERRY D ELDER D E, CLARK JR W H, SYNNESTVEDT M, NORMAN S, AYERLE R: Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case control study. *Arch Dermatol* 1991, 127: 995-999.
38. MORRIS B T, SOBER A J: Cutaneous malignant melanoma in the older patients. *Dermatol Clin* 1986, 4: 473-480.
39. WEINSTOCK M A, SOBER A J: The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987, 116: 303-310.
40. FRIEDMAN R J, RIGEL D S, KOPF A W: Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. In: FRIEDMAN R J, RIGEL D S, KOPF A W, HARRIS M N, BAKER D, *Cancer of the skin*. W B Saunders Co, 1991.
41. CHANDA J J: The clinical recognition and prognostic factors of primary cutaneous malignant melanoma. *Med Clin Am* 1986, 70: 39-55.
42. RIGEL D S, SOBER A J, FRIEDMAN R J: Prognostic factors influencing survival in persons with cutaneous malignant melanoma. In: FRIEDMAN R J, RIGEL D S, KOPF A W, HARRIS M N, BAKER D, *Cancer of the skin*. W B Saunders Co, 1991.
43. FRIEDMAN R J, RIGEL D S, KOPF A W: Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination of the skin. *American Cancer Society (Reprint)*, 1985.
44. LORIS M, BALCH C, MILTON G: Surgical management of the primary melanoma. In: BALCH C, MILTON G, *Cutaneous melanoma*. J B Lippincott Co, Philadelphia, 1985.
45. CLARK W H JR, FROM L, BERNARDINO A E, MIHM M C: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969, 29: 705-727.
46. BRESLOW A: Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 1970, 172: 902-908.
47. BRESLOW A: Tumor thickness level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975, 182: 572-575.
48. BRESLOW A: Prognosis in stage I cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. In A B ACKERMAN, *Pathology of malignant melanoma*. Masson Publishing Co Inc, New York, 1981.
49. TRUCHETET F, CHARTIER CH, HEID E: Suivi d'un mélanome malin. *Ann Dermatol Venerol* 1989, 116: 437-440.
50. Kopf A W: Guest editor: a note *J Dermatol Surg Oncol* 1987, 13: 341-421.
51. LEGHA S S: Current therapy for malignant melanoma. *Sem Oncol* 1989, 16 S1: 34-44.
52. HARRIS M N, ROSES D F: Malignant melanoma: treatment. In: FRIEDMAN R J, RIGEL D S, KOPF A W, HARRIS M N, BAKER D, *Cancer of the skin*. W B Saunders Co, 1991.
53. HO V, SOBER A: Therapy for cutaneous melanoma: an update. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22: 159-176.
54. BALCH C, CASCINELLI N, MILTON G: Elective lymph node dissection: pros and cons. In: BALCH C, MILTON G, *Cutaneous melanoma*. J B Lippincott Co, Philadelphia, 1985.
55. SIM F, TAYLOR W, PRITCHARD D: Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986, 61: 697-705.
56. VERONESI V, ADAMUS J, AUBERT C ET AL: A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982, 307: 913-916.
57. STADLER R, MAYER-DA-SILVA A, BRATZKE B, GARBE C, ORFANOS C: Interferons in dermatology. *J Am Ac Dermatol* 1989, 20: 650-656.
58. MULLER W, LECHNER W, DUMMER R: Kombinierte behandlung mit interferonen beta/gama beim malignem melanoma. In: ORFANOS C, GARBE C, *Das maligne melanoma der haut*. W Zuckschewer Verlag, Munchen, 1990.
59. CREECH O, KREMENTZ E T, RYAN R F, WINBLAD J N: Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958, 148: 616-632.
60. KREMENTZ E, RYAN R, CARTER R: Hypertermic regional perfusion for melanoma of the limbs. In: BALCH C, MILTON G, *Cutaneous melanoma*. J B Lippincott Co, Philadelphia, 1985.
61. TRUCHETET F, GROSSHANS E, KRETZ J G, BARTIER J C, LAPLANCHE G: Traitement chirurgical associé a une thermochemiotherapie sous circulation extra-corporelle des mélanomes malins des membres. *Ann Dermatol Venerol* 1988, 115: 573-585.
62. BALCH C, SOONG S, SHAW H A: Comparison of the worldwide melanoma data. In: BALCH C, MILTON G, *Cutaneous melanoma*. J B Lippincott Co Philadelphia, 1985.
63. ROGERS G, KOPF A, RIGEL D: Influence of anatomic location on prognosis of malignant melanoma attempt to verify the BANS model. *J Am Acad Dermatol* 1986, 15: 231-237.
64. WEINSTOCK M A, MORRIS B T, LEDERMAN J S, BLEICHER P, FITZPATRICK T B, SOBER A J: Effect of BANS location on the prognosis of clinical stage I melanoma: new data and meta-analysis. *Br J Dermatol* 1989, 119: 559-565.
65. SCHMOECKEL C, BRAUN-FALCO O: Prognostic index in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1978, 114: 871-873.
66. GOLOMB F M: Chemotherapy of melanoma. *Dermatol Clin* 1985, 3: 335-340.