

Artigos de Revisão

CONDUTA PARA O MELANOMA CUTÂNEO MALIGNO

MANAGEMENT OF CUTANEOUS MELANOMA

ALEXANDRE DE TARSO MACHADO*, BRUNO RIGHI RODRIGUES DE OLIVEIRA*,
CHARLES ANDRÉ JOSEPH DE PÁDUA**, ALBERTO JULIUS ALVES WAINSTEIN***

RESUMO

A incidência do melanoma maligno aumentou significativamente: de 1:1500, em 1935, para cerca de 1:75, no ano 2000. Contudo, atribuído a um diagnóstico cada vez mais precoce, tem-se observado uma melhora da sobrevida em cinco anos, com diminuição da taxa de mortalidade geral que tem se situado entre 70% a 80%, desde a década de 30. É o câncer mais prevalente na faixa etária de 25 a 35 anos nos EUA. O Brasil ocupa a 15ª posição com relação à incidência do tumor no mundo. O estadiamento inicial é baseado na pesquisa de sinais e sintomas que podem indicar doença metastática. Especial atenção deve ser dada à palpação de linfonodos regionais. A espessura e a ulceração são os principais fatores de risco independentes, em pacientes com melanoma primário com linfonodos livres. Já naqueles com metástases linfonodais, a presença de ulceração, de metástase detectada macroscopicamente e o número de linfonodos acometidos são os principais índices de impacto na sobrevida. Pacientes com metástases para o pulmão possuem melhor prognóstico no primeiro ano de sobrevida em comparação àqueles com metástases para outros órgãos. Muitas séries relacionam LDH como fator prognóstico poderoso em pacientes com estágio IV da doença. Devido à falta de uma padronização para o tratamento do melanoma, muitos pacientes ainda evoluem com um prognóstico reservado devido a uma conduta inicial inadequada. Os tratamentos vêm mudando significativamente e este trabalho visa apresentar uma revisão com ênfase nas condutas preconizadas para o melanoma.

Palavras-chave: Melanoma; Biópsia de Linfonodo Sentinela; Protocolo de Quimioterapia Combinada Antineoplásica

INTRODUÇÃO

Melanoma cutâneo é um tumor de origem neuroectodérmica pouco comum. Forma-se a partir dos melanócitos que, por sua vez, migram da crista neural para toda a epiderme durante a embriogênese. Em consequência desse fato, o tumor apresenta grande capacidade de metastatização mesmo em fases iniciais, já que a característica de invadir e disseminar poderiam ser consideradas uma prerrogativa inata deste tipo celular. Na maioria das vezes, origina-se na pele, embora possa surgir a partir de mucosas ou em outros locais para os quais migram as células da crista neural. Sua patogênese ainda não está totalmente esclarecida, mas, sabidamente, está intimamente relacionada com exposição à radiação solar.

A primeira descrição que se refere ao melanoma surgiu durante o período 460 a 375 a.C., nas escrituras de Hipócrates. Mas o termo "melanoma" foi originalmente empregado em 1838 por Robert Carswell, que o utilizou

para descrever lesões malignas pigmentadas da pele. Já em 1858, Pemberton realizava e advogava a excisão ampla e profunda como tratamento da doença. Pouco depois, em 1907, Handley recomendava a ressecção em blocos com margens amplas. Nas décadas de 50 e 60, vários pesquisadores como Allen, Spitz, Petersen e Bodenhan já tentavam identificar os fatores prognósticos relacionados ao melanoma. Em 1969, Clark et al. aprimoraram o sistema de microestadiamento, utilizando como critério os níveis de invasão da pele e, em seguida, Breslow demonstrou a importância da espessura do melanoma primário. Finalmente, em 1992, Morton⁶ introduziu o rastreamento linfático per-operatório e a linfadenectomia seletiva do linfonodo acometido (linfonodo sentinela), técnica que atualmente foi incorporada como procedimento de rotina na maioria dos grandes centros especializados em câncer.

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

Por meio de ressecções do tumor com margens de alguns milímetros, o material é submetido à análise anatomo-patológica e, depois de confirmada a doença e definidas suas características, é realizado segundo tempo cirúrgico com pesquisa de linfonodo sentinela, quando indicado e ampliação para margens adequadas. Esta técnica de detecção do linfonodo sentinela avalia se há disseminação linfática do tumor e a necessidade de linfadenectomias radicais. Exames laboratoriais e de imagem, cada vez mais precisos, permitem que o estadiamento e o acompanha-

* Médicos Residentes de Cirurgia Geral do HC-UFMG

** Oncologista clínico, Hospital das Clínicas, UFMG

*** Cirurgião Geral e preceptor do Instituto Alfa, Hospital das Clínicas, UFMG

Instituto Alfa - Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Dr. Alberto Julius Alves Wainstein
Rua Curitiba, 2550/1902
Bairro Lourdes
Belo Horizonte-MG-
CEP: 30170-122
E-mail: albertow@iname.com

Data de Submissão:

27/01/03

Data de Aprovação:

02/07/03

mento do doente sejam feitos com mais segurança, resultando em intervenções mais precoces e precisas.

Num futuro não distante, a descoberta de predisposição genética para o desenvolvimento de câncer vai nos permitir agir numa etapa precoce da doença e, com isso, melhorar as chances de cura deste tumor, que é considerado um dos mais agressivos. Existem diversos protocolos clínicos experimentais baseados em técnicas de imunologia e biologia molecular com alguns resultados promissores que podem em breve fazer parte de nosso arsenal terapêutico.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

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

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

A avaliação inicia-se com inspeção minuciosa da cadeia linfática que drena a área suspeita. Na ausência de sinais clínicos iniciais de metástases, não é recomendada a pesquisa sistemática por meio de Tomografia Computadorizada (TC) de corpo inteiro, radiografias ósseas ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM) como abordagem imediata inicial.

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

Estadiamento Clínico

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

A classificação de Breslow para a espessura da lesão em milímetros substituiu a classificação de Clark, baseada em níveis de invasão por apresentar maior reprodutibilidade e melhor correlação com o prognóstico.

CONDUTA

Ressecção

A abordagem cirúrgica para a lesão melanocítica é feita em duas etapas. A primeira consiste em estabelecer o diagnóstico e obter o microestadiamento, ou seja, determinar a espessura do tumor e ter acesso a outros achados histopatológicos. Isso é feito através de uma excisão com-

pleta com 1-2mm de margem. Pode ser feito por qualquer médico que saiba as técnicas básicas de cirurgia cutânea. Biópsia incisional, eventualmente, pode ser realizada em lesões de grande diâmetro, porém pode resultar em falso microestadiamento por erro de amostragem. Nestes casos, deve-se biopsiar a parte mais espessa. Após o diagnóstico

Tabela 1 - Classificação TNM do Melanoma Maligno de Pele
Melanoma Tumor-Node-Metastasis Classification of the New 2002 AJCC/UICC Staging System

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

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

**Macrometástases são definidas como linfonodos metastáticos detectados clinicamente e confirmados após linfadenectomia terapêutica ou quando metástases nodais possuem grande extensão

de melanoma com espessura acima de 1 mm, deve-se estender a propedêutica para estadiar o paciente.

O segundo passo para as lesões que foram confirmadas como melanoma requer uma excisão mais extensa, permitindo a retirada de possível tumor residual. Isso diminui as taxas de recorrência e deve ser feito concomitantemente à pesquisa do linfonodo sentinela, quando indicado.

Em pacientes com tumores de espessura acima de 4mm e evidência clínica macroscópica de acometimento linfonodal maciço, a linfadenectomia regional radical poderia estar indicada sem a pesquisa de linfonodo sentinela.

Linfonodo Sentinela

A partir dos anos 90, surgiu uma nova opção no tratamento dos doentes com melanoma sem linfonodos clinicamente acometidos. A chance de desenvolver doença

linfática oculta é relacionada à espessura do melanoma primário. O acompanhamento clínico dos linfonodos locorreionais é a melhor conduta para pacientes com

Tabela 2 - Grupo de estadiamento – AJCC/ UICC. Extraído da "2002 AJCC/UICC Staging System".

	Estadio Clínico			Estádio Patológico		
	T	N	M	T	N	M
O	T1s	N0	M0	T1s	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
		N1	M0			
		N2				
		N3				
IIIA				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				T1-4b	N2c	M0
				Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer M1	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer M1

Deve haver confirmação histológica da doença. As categorias N e M são definidas por exame físico e métodos de imagem.

lesões menores que 1,0 mm. Para as lesões maiores está indicada a pesquisa do linfonodo sentinela.

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

A biópsia do linfonodo sentinela é uma opção para pacientes com melanoma sem linfonodos clinicamente evidentes, que têm risco significativo para micrometástases. Assim, pacientes com lesões primárias de 1mm ou mais de diâmetro ou aqueles com tumores nível IV de Clark ou maiores são candidatos. Embora pacientes com lesões maiores de 4mm de diâmetro estejam em grande risco para doença sistêmica, a biópsia do LS está indicada por ser de grande ajuda na definição da terapia adjuvante.

Biópsia do LS não deve ser indicada em pacientes cuja drenagem linfática pode ter sido alterada como em caso de cirurgia prévia no local. A técnica também não está indicada em pacientes previamente submetidos à ressecção alargada do tumor primário. A decisão de realizar ou não a pesquisa do LS deve ser feita antes da excisão local

para ampliação de margens. Em pacientes com linfadenomegalia palpável e com punção aspirativa positiva para

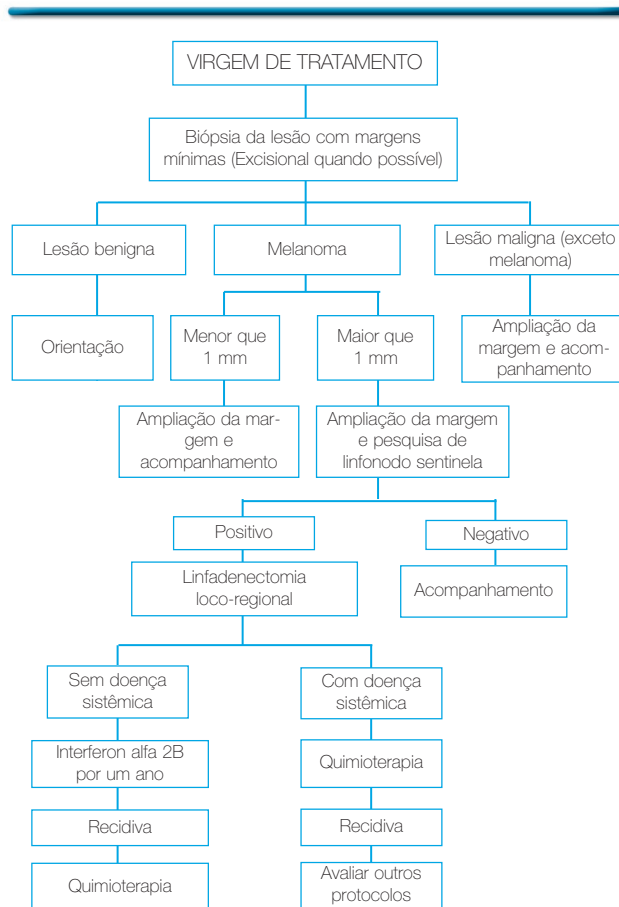


Figura 1 - Algoritmo resumindo a conduta adotada pelo Instituto Alfa de Gastroenterologia.

melanoma, deve ser feita a linfadenectomia terapêutica, sem biópsia do LS.

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

Técnica

Deve-se usar linfocintilografia pré-operatória, 6 a 18 horas antes do procedimento cirúrgico, com o uso de injeção intradérmica de fitato marcado com tecnécio-99 em quatro pontos ao redor do tumor primário. O fáрма-

co radioativo é então absorvido pelos mesmos linfáticos que drenam o local do tumor até os principais grupos de linfonodos responsáveis pela região. A cintilografia mostra o trajeto da cadeia linfática, as lesões suspeitas em trânsito, a localização e o número de linfonodos. Através de um contador gama, o LS é localizado. O paciente é então encaminhado para o bloco cirúrgico, onde é injetado, por via intradérmica, o corante Azul Patente ao redor da lesão primária. Este corante, bem como o radio-traçador, segue a mesma drenagem que uma célula tumoral metastática seguiria. Procedese a dissecação do LS com a ajuda do contador gama para direcionar a mesma. Uma das grandes vantagens da técnica é que ela pode ser realizada com anestesia local e com morbidade mínima. Os linfonodos corados de azul devem ser removidos mesmo que não demonstrem radiação. A ampliação de margens do tumor primário é então feita, dando-se uma margem de segurança de 1 a 3cm, dependendo do local e da espessura da lesão primária.

A peça é analisada com cortes em parafina e submetida a imunohistoquímica. Não é feito exame de corte e congelamento já que este detecta apenas 55% dos LS positivos. As peças são enviadas ao patologista para exame. Exame de rotina inclui 2 cortes corados com hematoxilina/eosina (HE). Porém, esse método não visualiza micrometástases em 15% a 50% dos casos. HE detecta uma célula metastática em 100.000 células normais, enquanto a imunohistoquímica pode detectar uma metástase em um milhão. Cortes seriados corados com HE e análise por imunohistoquímica (HMB-45 ou S-100) detecta micrometástases e estadia corretamente a doença linfática.

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

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

PROPEDÊUTICA

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

Os exames podem variar de acordo com as facilidades de cada serviço. Contudo, é recomendada uma avaliação inicial abrangente que inclua radiografia simples de tórax em 2 incidências ou, se possível, TC do tórax; TC de crânio ou ressonância nuclear magnética; ultra-

sonografia (US) abdominal (hepático) ou TC de abdômen. Em casos selecionados, a cintilografia óssea e o PetSacr são bem indicados. Os exames laboratoriais incluem LDH e Fosfatase Alcalina.

Todos estes exames basais devem ser arquivados para futuras comparações.

CONDUTA TERAPÊUTICA

Ressecção de metástases à distância

Está recomendada em alguns casos selecionados. Baseia-se em relatos de séries de pacientes com metástases pulmonares, hepáticas e cerebrais únicas que, após a ressecção cirúrgica, apresentaram maior sobrevida em comparação com casos não tratados. Existem também relatos de casos com longas sobrevidas e mesmo cura em pacientes submetidos a ressecções de lesões isoladas tardias.

Quimioterapia

A modalidade terapêutica baseada na infusão de drogas citotóxicas é ainda hoje a forma primária de abordagem do melanoma metastático. No entanto, apesar do uso difundido, infelizmente os resultados encontrados nesta abordagem são bastante decepcionantes na maioria dos casos. As drogas mais utilizadas atualmente são representadas pela Dacarbazina (DTIC), Cisplatina (CDDP), Nitrosoureas (Carmustina e Lomustina) e agentes que atuam sobre os microtúbulos (Alcalóides da Vinca e Taxanes). O principal e mais ativo quimioterápico no tratamento do melanoma é representado pela Dacarbazina agente alquilante que, isoladamente, proporciona taxas de resposta de 14% a 20%, com duração mediana de resposta de 4 a 6 meses. Estudos clínicos mostram que somente 2% dos pacientes que recebem quimioterapia com DTIC isolado estarão vivos em 6 anos e a associação de drogas (Poliquimioterapia) não mostrou benefício adicional na taxa de sobrevida. A temozolamida, um metabólito ativo do DTIC que apresenta maior penetração no SNC, não mostrou ser melhor em estudos clínicos. Não há indicação para uso adjuvante de drogas citotóxicas.

BIOQUIMIOTERAPIA

Indicada também no melanoma estágio IV, a bioquimioterapia associa a quimioterapia clássica descrita acima, com drogas imunoterápicas – Interferon (IFN) e Interleucina 2 (IL2). Vários esquemas foram desenvolvidos na tentativa de aumentar as taxas de resposta e sobrevida encontradas com o uso isolado de quimioterápicos, mas apesar de maior taxa de resposta, a taxa de sobrevida manteve-se inalterada em vários estudos. Toxicidade significativamente alta, comum a todos os estudos de bioquimioterapia, exige que a realização do tratamento ocorra em centros especializados e capacitados com a uti-

lização de protocolos rígidos de manejo de complicações. Tentativa de minimizar a toxicidade reduzindo as doses de IL2 mostraram redução concomitante da eficácia do tratamento. Outro fator complicador ao uso desse tratamento está relacionado com o custo bastante elevado, mesmo em países desenvolvidos.

INTERLEUCINA-2 EM ALTAS DOSES

A IL2, antigamente chamada de Fator de Crescimento de Células T, foi identificada em 1976 e utilizada com ação anti-tumoral em 1985. Através de mecanismo de imunomodulação, onde ocorre a estimulação de células T e “natural killer”, que destroem as células malignas através de vários mecanismos imunológicos. O uso isolado de IL2 em altas doses é uma alternativa terapêutica nos casos de pacientes portadores de melanoma metastáticos que apresentam bom estado geral, pois, como mencionado no caso da Bioquimioterapia, a toxicidade aguda observada durante o tratamento é freqüente e muito grave (semelhante a um quadro de choque séptico com todas as suas complicações). Vários esquemas terapêuticos foram estudados, variando a via de administração, EV “bolus”, EV Infusão Contínua e SC, esta última comprovadamente menos efetiva, apesar de menos tóxica. Deve ser administrada em associação com Interferon ou não e em doses que variam de 600.000 a 720.000 UI/Kg. Estudos clínicos evidenciaram 6% de resposta completa, com sobrevida livre de doença mediana de 5 anos. Apesar da baixa taxa de resposta completa, observa-se que uma parcela muito significativa desses pacientes permanece livre de doença por longo período de tempo.

PERFUSÃO ISOLADA DE MEMBRO (PIM)

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

O valor da PIM adjuvante ainda não pode ser determinado. Estudos da Organização Européia para Tratamento do Câncer, da OMS e da Organização Norte-Americana de Estudos de Perfusão sugerem que pacientes com melanomas de 1,5 a 3,0 mm de espessura, que não serão submetidos à linfadenectomia, podem se beneficiar com controle locorregional usando PIM. Porém, enquanto o aumento na sobrevida com PIM não é demonstrado, tal tratamento não parece estar indicado para esses pacientes.

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

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

Radioterapia

O melanoma é um tumor resistente a radioterapia e esta pode ser empregada para tratamentos paliativos, sendo suspensão se não apresentar resultados em curto prazo.

Pacientes com metástases cerebrais se beneficiam da radiocirurgia guiada.

TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS

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

IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS DENDRÍTICAS

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

PEPTÍDEOS TUMORAIS

A grande maioria dos tumores não apresenta antígenos únicos e compartilham com as células normais a quase totalidade de suas proteínas. Mesmo que células tumorais e normais sejam quase idênticas do ponto de vista macroestrutural e protéico, as mesmas podem apresentar diferente conformação ou glicosilação de suas proteínas. Assim, uma mesma proteína pode, na célula tumoral, apresentar pequenas seqüências de aminoácidos truncados que poderiam ser um alvo único para o sistema imunológico. Estas pequenas seqüências de aminoácidos em uma proteína, passíveis de reconhecimento pelo sistema imunológico, são chamadas de peptídeos. A cada dia, estão sendo descritos e apresentados novos peptídeos com potencial para imunizar o paciente e gerar uma resposta imunológica contra as células tumorais.

VETORES RECOMBINANTES

Apenas recentemente, dominamos a técnica de manipulação genética segura com o emprego de vetores virais recombinantes para o tratamento de humanos. Estes vetores podem ser transduzidos com antígenos tumorais e, ao infectarem o organismo ao em vez de provocarem uma resposta imunológica contra o vírus, gerariam uma resposta contra os antígenos que carregam e, conseqüentemente, contra as células tumorais. Outra opção é transduzi-los com moléculas co-estimulatórias. Nesses protocolos, estes vetores infectariam as células tumorais fazendo com que as mesmas se mostrassem ao sistema imunológico. Este passaria a reagir contra um tumor com o qual era tolerante e que estava sendo negligenciado previamente.

TERAPIA COM CITOCINAS

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

TERAPIA GÊNICA E ANTIANGIOGÊNICA

Existem diversos protocolos iniciais que visam mudar o comportamento ou mesmo o genótipo tumoral através da manipulação de seu DNA genômico. A terapia antiangiogênica também visa mudar o micro-ambiente tumoral, desencadeando uma diminuição do aporte de nutrientes e oxigênio ao tumor, o que favorece sua regressão ou interrupção de crescimento.

ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO

Deve-se acompanhar os doentes não só pela possível recorrência da doença, mas também devido à possibilidade de 3% a 6% de desenvolvimento de um segundo melano-

noma primário, já que os fatores de risco continuam sendo os mesmos.

É mandatório um exame clínico completo com especial atenção à palpação das cadeias linfonodais suspeitas. Exames laboratoriais como hemograma, transaminases, fosfatase alcalina são inespecíficos, porém dosagem de LDH possui indicação por estar relacionada com o prognóstico.

Além disso, recomenda-se radiografia de tórax (TC de preferência) em todos os pacientes; RNM de crânio e US e TC abdominal nos pacientes com linfonodos acometidos, de acordo com o protocolo da instituição.

Tabela 3 - Intervalo de acompanhamento adotado pelo serviços.

1º ano	2/2 meses
2º ano	3/3 meses
3º ano	4/4 meses
4º e 5º anos	6/6 meses
5º ao 10º anos	Anual
A partir do 10º ano	Alta

A freqüência das avaliações clínicas e acompanhamentos para pacientes com estágio II e III ainda não estão bem estabelecidos, porém é sugerido o seguinte cronograma:

Existem alguns pontos polêmicos. Há relatos de recorrência após o 10º ano. Se a espessura do tumor for menor que 1mm não precisa ser acompanhado por mais de 12 a 24 meses. E pacientes com lesões < 0,6mm não necessitam de acompanhamento.

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

Prognóstico

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

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

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

Pacientes com metástases a distância que comprometem órgãos viscerais possuem maior mortalidade do que aqueles com metástases em outros locais que não sejam vísceras, sendo que, entre os órgãos viscerais, o acometimento isolado dos pulmões possui melhor prognóstico.

Níveis elevados de LDH sérico em doentes no estágio IV é um fator isolado, relacionado ao pior prognóstico.

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

ABSTRACT

The incidence of melanoma is increasing: 1:1500 in 1935, 1:75 in 2000. However, due to early diagnosis, an improvement in 5-year survival has been notified with decrease in mortality. Initial staging is based on signs and symptoms showing metastatic disease. Special care should be taken with lymphatic examination. The two most powerful independent prognostic variables are tumor thickness and ulceration. In patients with nodal metastasis, the three most powerful prognostic factors are number of positive nodes, tumor burden, and the presence or absence of ulceration of primary lesion. Great differences exist in survival between patients with melanoma metastasis in visceral sites and those with metastasis in non-visceral sites. The survival of patients with lung as the only site of metastasis was higher than those with metastasis in other visceral sites. In many large series, high LDH level has been shown to be a consistent, independent, and powerful prognostic factor in patients with stage IV disease. The lack of treatment pattern in melanoma lead to a bad prognosis due to an error in the first approach.

Keywords: Melanoma; Sentinel Lymph Node Biopsy; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials Arch Surg 2002; 137(4):458-61.
- 2- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002; 3(3):159-65.
- 3- Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, Sondak VK. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. Cancer 2001; 91(6):1148-55.
- 4- Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. Melanoma Res 2000;10(1):81-92.
- 5- Buzaid AC, Balch CM. Prognostic Factors and the New American Joint Comitee on Cancer Staging. System for Cutaneous Melanoma.
- 6- Morton D, Wen D, Wong J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127:392-9.
- 7- Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N; The British Association of Dermatologists.; The Melanoma Study Group. U.K. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2002; 146(1):7-17
- 8- Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ, The Guidelines/Outcomes Committee. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2001; 45(4):579-86.
- 9- Dummer R, Bosch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G; Task Force 'Skin Cancer'. Swiss National Program against Cancer. Swiss Cancer League. Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma Dermatology 2001; 203(1):75-80.
- 10- Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Treatment of primary cutaneous melanoma. JAMA. 2001; 285(14):1819-21.
- 11- Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N; The British Association of Dermatologists, The Melanoma Study Group. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2002; 146(1):7-17.
- 12- Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood AF, Johnson TM, Lowery BJ; The Guidelines/Outcomes Committee. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2001;45(4):579-86.
- 13- Dummer R, Bosch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G; Task Force 'Skin Cancer'. Swiss National Program against Cancer. Swiss Cancer League. Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Dermatology 2001; 203(1):75-80.
- 14- Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Treatment of primary cutaneous melanoma. JAMA 2001; 285(14):1819-21.
- 15- Reeves ME, Coit DG. Melanoma – multidisciplinary approach for the general surgeon: Surg Clin North Am 2000; 80(2):581-601.
- 16- Leong SP. The Role of sentinel lymph nodes in malignant melanoma. Surg Clin North Am 2000; 80(6):1741-57.
- 17- Vrouwenraets BC, Nieweg OE, Kroon BBR. Thirty-five years of Isolated Limb Perfusion for Melanoma: indications and results. Br J Surg 1996; 83(10):1319-28.