

Epidemiologia e análise de sobrevida de pacientes com melanoma metastático de sítio primário conhecido e desconhecido

Epidemiology and analysis of survival of patients with known and unknown primary melanoma site

Gustavo de Oliveira Bretas¹, Alberto Julius Alves Wainstein², Ana Paula Drummond-Lage³, Fernando Augusto de Vasconcellos Santos⁴, Milhem Jameledien Morais Kansaon⁵, Flávia Vasques Bittencourt⁶, Flávia Magalhães Cardoso¹

RESUMO

Introdução: O melanoma é essencialmente cutâneo. Em alguns pacientes, não é possível determinar a localização do tumor primário. A incidência de melanoma com sítio primário desconhecido varia de 2 a 15%. **Objetivos:** Determinar se há diferença de sobrevida global entre os pacientes com melanoma primário conhecido comparado aos pacientes com melanoma primário desconhecido. **Métodos:** Foi realizada análise retrospectiva de pacientes com melanoma no banco de dados da Oncologia Cirúrgica e Cirurgia do Aparelho Digestivo (ONCAD) e identificados aqueles com sítio primário desconhecido e metástases para diferentes locais. **Resultados:** O principal local de metástases foi o linfonodo (50%) - inguinais (25%), axilares (16%) e periaórticos (8,3%). Metástases pulmonares foram encontradas em três pacientes (25%). Metástases para fígado, osso e pele foram observadas em um caso cada (8,3%). **Conclusão:** A evolução clínica dos pacientes metastáticos com melanoma de sítio primário desconhecido é melhor em relação aos pacientes metastáticos com lesão primária conhecida, quando os dois grupos estão no mesmo estágio. Dessa forma, o fator mais determinante do curso clínico e do prognóstico é a localização das metástases. A maioria dos pacientes que apresenta doença sistêmica ao diagnóstico perde a chance de cura, como muitos pacientes com cutâneo primário fino e doença regional ao diagnóstico.

Palavras-chave: Melanoma; Neoplasias Primárias Desconhecidas; Neoplasias Cutâneas; Recidiva.

ABSTRACT

Introduction: Melanoma is essentially cutaneous. In some patients, it is not possible to determine the location of the primary tumor. The incidence of melanoma of unknown primary site varies from 2 – 15%. **Objectives:** To determine whether there is difference in overall survival between patients with known primary melanoma compared to patients with unknown primary melanoma. **Methods:** A retrospective analysis of patients with melanoma in the database of Surgical Oncology and Digestive Surgery (ONCAD) was performed and identified those with unknown primary site and metastases to different locations. **Results:** Lymph node was the main site of metastases (50%) - inguinal (25%), axillary (16%) and periaortic (8.3%). Pulmonary metastases were found in three patients (25%). Metastasis to the liver, bone and skin were observed in one case each (8.3%). **Conclusions:** The clinical course of patients with metastatic melanoma of unknown primary site is better than metastatic patients with known primary lesion, when both groups are on the same stage. Thus, the most relevant determining factor affecting clinical course and prognosis is the metastasis location. Most patients present

Instituição:

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
Oncologia Cirúrgica e Cirurgia do Aparelho Digestivo (ONCAD)
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Gustavo de Oliveira Bretas
E-mail: golbretas@gmail.com

ing systemic disease at diagnosis loses the chance of cure as many patients with thin primary cutaneous and regional disease at diagnosis.

Key words: Melanoma; Neoplasms, Unknown Primary; Skin Neoplasms; Recurrence.

INTRODUÇÃO

Os tumores com localização primária desconhecida representam aproximadamente 3 a 5% de todos os tipos de cânceres, estando entre as seis maiores causas de óbito nos países ocidentais. Pode ser reconhecido como doença órfã, porque geralmente é diagnosticado baseado nas metástases e o tumor primário permanece não detectado em muitos pacientes.¹

O melanoma da pele é menos frequente do que os outros tumores de pele, porém sua letalidade é mais elevada. A incidência dessa neoplasia está aumentando em taxas muito mais aceleradas do que muitas outras malignidades.² No Brasil, estima-se a incidência de 6.230 novos casos de melanoma por ano.³ Sua letalidade é elevada, mas se detectado nos estádios iniciais seu prognóstico pode ser considerado bom, porém não significa necessariamente a cura, já que esse câncer apresenta evolução frequentemente imprevisível.

Clinicamente, o melanoma pode se apresentar como doença metastática, sem qualquer evidência de acometimento cutâneo primário. O diagnóstico de melanoma de origem desconhecida é relativamente frequente, feito em cerca de 2 a 15% dos casos⁴⁻⁶. Ainda não se sabe qual a causa exata dessa ausência de lesão primária, que foi primeiramente descrita por Pack *et al.*⁷, em 1952. A importância prognóstica desse diagnóstico é alvo de muitas pesquisas.

Neste estudo, foram avaliadas as características de pacientes portadores de melanoma metastático de sítio primário desconhecido e a sobrevida destes de acordo com o sítio da metástase, o tipo histológico do tumor e o envolvimento de linfonodos e órgãos internos.

MATERIAL E MÉTODO

Foi realizada análise retrospectiva de pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, sob os cuidados de uma mesma equipe em uma única instituição localizada em Belo Horizonte, entre os anos de 2001 e 2011. A amostra foi de conveniência, não probabilística, incluindo todos os pacientes com diagnóstico de melanoma no período. O total

de 523 casos de melanoma cutâneo primário ou metastático foi avaliado.

Foram coletados dados demográficos como idade e sexo; e dados referentes ao melanoma como localização do tumor, tipo histológico, grau de invasão baseado no nível de Clark e Breslow, crescimento vertical, índice mitótico e ulceração; metástases e localização das mesmas.

RESULTADOS

O total de 523 pacientes foi incluído na análise, sendo 227 (43,4%) homens e 269 (56,6%) mulheres. No momento do diagnóstico, 378 (71,3%) pacientes tinham 40 anos ou mais, 126 (24,1%) tinham menos de 40 anos e em 19 (3,63%) a idade era desconhecida. Sobre a cor da pele, 195 (37,3%) pacientes eram brancos, dois (0,38%) negros, 16 (3,05%) pardos e em 310 (59,3%) essa informação não estava disponível.

Em relação à localização do tumor primário, 64 (12,23%) apresentavam melanoma na face, 10 (1,91%) na região cervical, 192 (36,71%) no tronco, 54 (10,32%) nos membros superiores, 86 (16,4%) nos membros superiores, 79 (15,1%) na região acral, sete (1,33%) no couro cabeludo e 18 (3,4%) não continham informações.

Dos melanomas, 145 (27,7%) eram metastáticos, sendo que 12 (2,2%) pacientes apresentavam melanoma metastático de sítio primário desconhecido.

Em relação à classificação histológica, 223 (42,63%) pacientes apresentavam o tipo extensivo superficial, enquanto 68 (13%) eram nodulares e os tipos lentiginoso acral 42 (8%), lentigo maligno 34 (6,5%) e outros ou desconhecidos, 156 (29,8%).

Dos 523 pacientes, quatro (0,7%) tinham melanoma cutâneo *in situ*, 371 (70,9%) melanoma cutâneo invasivo e em 148 (28,2%) o índice de Clark era desconhecido ou não se aplicava.

A respeito do índice de Breslow, 177 (33,84%) apresentavam índice igual ou inferior a 1 mm, enquanto 150 (26,7%) tinham o índice acima de 1 mm. Já 196 (37,5%) tinham o índice de Breslow desconhecido ou não se aplicava.

Sobre o índice mitótico, 279 (53,34%) pacientes tinham melanoma com índice mitótico abaixo de seis, 53 (10,1%) tinham o índice igual ou superior a seis e em 191 (36,52%) esse índice era desconhecido.

Em relação à ulceração do tumor primário, era ausente em 241 (46%), presente em 57 (10,9%) e desconhecido em 218 (36,2%) dos tumores.

Tabela 1 - Perfil dos 523 pacientes contidos no estudo

	Masculino		Feminino		Total	
	N = 227	% = 43,4	N = 296	% = 56,6	N = 523	% = 100%
Idade ao diagnóstico						
> 40 anos	168	74	210	70,94	378	71,27
< 40 anos	51	22,46	75	25,33	126	24,09
Desconhecido	8	3,52	11	3,71	19	3,63
Cor da pele						
Branca	92	40	103	34,79	195	37,28
Preta	0	0	2	0,67	2	0,38
Parda	3	1,32	13	4,39	16	3,05
Amarela ou indígena	0	0	0	0	0	0
Outra	132	58,15	178	60,13	310	59,27
Histórico familiar						
Sim	139	61,23	42	14,18	181	34,6
Não	27	11,89	188	63,51	215	41,1
Desconhecido	61	26,87	66	22,29	127	24,28
Localização do tumor primário						
Face	33	14,54	31	10,47	64	12,23
Cervical	6	2,64	4	1,35	10	1,91
Tronco	106	46,7	86	29,05	192	36,71
Membros superiores	18	7,93	36	12,16	54	10,32
Membros inferiores	15	6,61	71	23,98	86	16,44
Acral	24	10,57	55	18,58	79	15,1
Couro cabeludo	7	3,08	0	0	7	1,33
Desconhecido	10	4,41	8	27,02	18	3,44
Metástases						
Sim	74	32,6	56	18,91	130	24,85
Não	143	63	235	79,39	378	72,27
Desconhecido	10	4,4	5	1,68	15	2,86
Tipo histológico						
Extensivo superficial	84	37	139	46,95	223	42,63
Lentigo maligno	20	8,82	14	4,72	34	6,5
Nodular	28	12,33	40	13,51	68	13
Lentiginoso acral	15	6,61	27	9,12	42	8,03
Outro	15	6,61	12	4,05	27	5,16
?	65	28,63	64	21,62	129	24,66
Breslow						
≤ 1 mm	64	28,19	113	28,17	177	33,84
> 1 mm	86	37,88	64	31,62	150	28,68
Desconhecido	77	33,92	119	40,2	196	37,47
Clark						
II	52	22,9	84	28,37	136	26
III	55	24,22	69	23,31	124	23,7
IV	36	15,85	56	18,91	92	17,59
V	12	5,28	11	3,71	23	4,39
Desconhecido	72	31,71	76	25,67	148	28,29

Continua...

... continuação

Tabela 1 - Perfil dos 523 pacientes contidos no estudo

	Masculino		Feminino		Total	
	N = 227	% = 43,4	N = 296	% = 56,6	N = 523	% = 100%
Índice mitótico						
< 6	109	48,01	170	57,43	279	53,34
> ou = 6	20	8,81	33	11,14	53	10,13
Desconhecido	98	43,17	93	31,41	191	36,52
Ulceração						
Ausente	96	42,29	145	48,98	241	46,08
Presente	20	8,81	37	12,5	57	10,89
Desconhecido	104	45,81	114	38,51	218	41,68

Dos 523 pacientes com melanoma avaliados neste estudo, 12 (2,3%) tiveram diagnóstico de doença metastática sem tumor primário detectável. O principal sítio de metástases foi o linfonodo (50%) - linfonodos inguinais (25%), axilar (16%) e periaórticos (8,3%). Metástases pulmonares foram encontradas em três pacientes (25%). Metástases para fígado, osso e pele foram observadas em um caso para cada sítio (8,3%).

A faixa etária dos pacientes com melanoma de sítio primário desconhecido ao diagnóstico variou de 33 a 83 anos, com idade média de 51,9 anos. A mais alta incidência aconteceu na faixa etária de 45 anos.

Dos 12 pacientes, quatro (33,3%) eram mulheres e oito (66,6%) eram homens.

Em relação ao estadiamento dos pacientes, seis (50%) eram estágio III e seis (50%) eram estágio IV.

Sobre o tempo de acompanhamento, quatro (33,3%) foram acompanhados por menos de seis meses, dois (16,6%) acompanhados por seis meses a um ano e seis (50%) por mais de um ano.

Desses 12 pacientes com melanoma metastático com sítio primário desconhecido, quatro (33,3%) evoluíram para óbito em seis meses, quatro evoluíram para óbito em um ano, dois perderam o seguimento e dois foram tratados e não apresentam recidivas até o momento. Dos pacientes com óbito precoce, três tinham sido estadiados como estágio IV e um como estágio III.

DISCUSSÃO

Em nossa série, a frequência de melanomas metastáticos com primário desconhecido (2,3%) é comparável com os dados descritos na literatura.^{6,8,9} Em relação ao estadiamento, estudo¹⁰ com 19 pacientes

mostrou que 11 (58%) foram estadiados como IV, enquanto oito (42%) eram estágio III. Não foi observado diferença de estadiamento entre os pacientes deste estudo, já que metade foi considerada estágio III e a outra metade estágio IV.

Em relação à idade ao diagnóstico, tanto o presente estudo quanto outros mostram que a média ocorre na sexta década de vida.¹¹ O melanoma cujo sítio primário é desconhecido pode ser dividido em dois grupos clínicos: envolvimento metastático linfonodal ou não linfonodal (metástases viscerais).

A etiologia do melanoma de origem desconhecida é controversa. Existem algumas teorias para justificar sua existência:

- melanoma previamente retirado e não diagnosticado corretamente;
 - transformação maligna de célula de um nevo melanocítico previamente ectópica em um linfonodo ou em tecido não pele¹²;
 - regressão do tumor primário provocado pelo sistema imune após o estabelecimento da metástase.¹³
- A regressão do melanoma já é bem documentada com frequência variando de 3,7 a 8,7% dos casos – característica tumoral que só é compartilhada com o neuroblastoma e o hipernefoma².

Os critérios diagnósticos atuais do melanoma primário de sítio desconhecido incluem melanoma metastático confirmado clinicamente, histologicamente ou a partir de imuno-histoquímica; ausência de tumor cutâneo prévio, pigmentado ou não, que tenha sido excisionado sem histologia; exclusão de sítios primários não usuais como urogenital, otorrinolaringológico ou oftalmológico.² Todos os 12 pacientes deste trabalho foram exaustivamente estudados em busca de um melanoma primário.

Nos pacientes com doença metastática linfonodal, a busca pelo tumor primário deve ser restrita à inspeção da pele e das mucosas, principalmente na região de drenagem linfática do grupo linfonodal acometido. Nos pacientes com doença visceral, exame mais detalhado deve ser feito com o auxílio de exames de imagem complementares. Todos esses pacientes devem ser submetidos aos exames de estadiamento preconizados para melanoma, principalmente a dosagem de desidrogenase láctica (LDH) e tomografia computadorizada de tórax e abdome/pelve.¹⁴ Quando indicado, esses pacientes devem ser submetidos a retoscopia e exames ginecológico, oftalmológico e laringoscópico, na tentativa de se identificar o tumor primário.

Quanto ao tratamento, o padronizado nos casos de doença nodal é a linfadenectomia radical ou modificada. Quimioterapia pode ser utilizada em esquema de adjuvância ou palição. As drogas mais comumente usadas eram interferon- α , interleucina-2 e dacarbazina. Atualmente, os inibidores da tirosina quinase, imunomoduladores como antiPD1, PD1L e antiCTLA4 estão apresentando resultados surpreendentes, proporcionando grandes esperanças para pacientes e médicos que lidam com melanoma. A radioterapia também é utilizada em alguns esquemas de tratamento, para casos devidamente selecionados.¹⁵

Metanálise publicada em 2011¹⁶ mostra resultados diferentes entre os pacientes que têm metástases nodal ou em trânsito (estádio III) e aqueles com doença sistêmica (estádio IV). As taxas de sobrevida em cinco anos variaram entre 28,6 e 75,6%, enquanto as taxas de sobrevida em 10 anos chegaram a 18,8 a 62,9%. Nos casos dos pacientes com doença visceral à distância, o prognóstico é bem pior. A taxa de sobrevida em cinco anos ficou entre 5,9 e 18%. Não houve relato de pacientes vivos após 10 anos de seguimento em algum estudo apresentado. Já em pesquisas que avaliaram a sobrevida de pacientes com melanoma metastático dentro de um mesmo estágio (III ou IV), variando o conhecimento ou não do sítio primário, foi possível associar melhor prognóstico ao grupo dos pacientes com sítio desconhecido.¹⁷ Vários fatores também têm sido apresentados influenciando a sobrevida. Entre aqueles relacionados como de melhor prognóstico, podem ser citados: baixo número de linfonodos acometidos; cirurgias precoces; metástases nodais e não sistêmicas e melanomas que sofreram regressão espontânea.¹⁸ Níveis elevados de LDH foram associados a piores prognósticos em pacientes no estágio IV.²

CONCLUSÕES

Não há dados brasileiros para prevalência de melanomas metastáticos com sítio primário desconhecido. Melanoma metastático deve ser considerado como diagnóstico diferencial para todos os pacientes que tenham alguma neoplasia de origem desconhecida, principalmente quando estes apresentarem metástases cutâneas ou linfonodais ao diagnóstico.

O tratamento para a doença metastática é o mesmo dos casos de melanoma cutâneo metastático com primário conhecido, devendo ser instituído o mais precocemente possível. Os melhores índices de sobrevida pós-operatórios nos pacientes com sítio primário desconhecido sugerem o papel de uma forte resposta imune endógena contra o melanoma primário. Sempre deve ser procurado o melanoma primário, sendo que nos casos com estadiamento III e IV, o estadiamento T do tumor primário causa pouco ou nenhum impacto na sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol*. 2012 Jul; 23(7):1854-63.
2. Walton B, McCammon S, Quinn FB Jr., Quinn MS. Metastatic melanoma of unknown primary: a unique entity? Grand Rounds Presentation, Department of Otolaryngology. Galveston, TX: The University of Texas Medical Branch; 2012.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Disponível em: www.inca.gov.br.
4. Giuliano AE, Moseley HS, Morton DL. Clinical aspects of unknown primary melanoma. *Ann Surg*. 1980; 191:98-104.
5. Baab GH, McBride CM. Malignant melanoma: the patient with an unknown site of primary origin. *Arch Surg*. 1975; 110:896-900.
6. Dasgupta T, Bowden L, Berg JW. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gynecol Obstet*. 1963; 117: 341-5.
7. Pack GT, Gerber DM, Scharnagel IM. Endresults in the treatment of malignant melanoma: A report of 1190 cases. *Ann Surg*. 1952; 136:905-11.
8. Sutherland CM, Chmiel JS, Bielick S, Henson DE, Winchester DP. Patient characteristics, treatment and outcome of unknown primary melanoma in the United States for the years 1981 and 1987. *Am Surg*. 1996; 62:400-6.
9. Reintgen DS, McCarty KS, Woodard B, Cox E, Seigler HF. Metastatic malignant melanoma with an unknown primary. *Surg Gynecol Obstet*. 1983; 156:335-40.
10. Laveau F, Picot MC, Dereure O, Guilhou JJ, Guillot B. Metastatic melanoma of unknown primary site. *Ann Dermatol Venerol*. 2001 Set; 128(8-9):893-8.

11. Weide B, Faller C, Elsässer M, Büttner P, Pflugfelder A, Leiter U, *et al.* melanoma patients with unknown primary site or nodal recurrence after initial diagnosis have a favourable survival compared to those with synchronous lymph node metastasis and primary tumour. *PLoSOne*. 2013 Jun; 25; 8(6):e66953.
 12. McCarthy SW, Palmer AA, Bale PM, Hirst E. Naevus cells in lymph nodes. *Pathology*. 1974; 6:351-8.
 13. Giuliano AE, Moseley HS, Irie RF, Golub SH, Morton DL. Immunologic aspects of unknown primary melanoma. *Surgery*. 1980; 87:101-5.
 14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. 2009; *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20; 27(36):6199-206.
 15. Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LP, Mick R, Synnestvedt M, Guerry D, 4th, *et al.*
 16. Melanoma of unknown primary site. *Cancer*. 1997; 79:1816-21.
 17. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pectasides D, Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2011; 78:112-26.
 18. Lee C, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26:535-41.
-