

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Medicina



**Análise Retrospectiva de Melanoma Maligno Cutâneo
Primário no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de
Sousa Martins: 1995-2007.**

Ana Alexandra Ferreira Neto

Covilhã, Junho de 2008

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências da Saúde para obtenção do grau de Mestre em
Medicina.

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Medicina



**Análise Retrospectiva de Melanoma Maligno Cutâneo
Primário no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de
Sousa Martins: 1995-2007**

Ana Alexandra Ferreira Neto

Covilhã, Junho de 2008

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências da Saúde para obtenção do grau de Mestre em Medicina, sob orientação científica da Dr.^a Maria Fátima Cabral.

AGRADECIMENTOS

À Doutora Maria Fátima Cabral, por ter aceite o meu convite para orientação da minha dissertação de Mestrado, pela supervisão, pela disponibilidade, e dedicação, ao longo de todo o percurso de execução deste trabalho.

Ao Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins pelos dados fornecidos para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, à minha irmã e restante família, pelo apoio incondicional que me deram e pela ajuda prestada.

Ao João e aos meus amigos pelas palavras encorajadoras.

Aos meus colegas, com os quais foi possível a troca de ideias.

À D. Maria Manuela Pereira pela ajuda prestada na recolha dos processos clínicos no Hospital de Sousa Martins.

SUMÁRIO

Introdução: A incidência de melanoma maligno cutâneo, nas últimas décadas, tem vindo a aumentar. A elevada incidência deve-se essencialmente às modificações de estilo de vida e hábitos de exposição solar principalmente durante a infância e adolescência. O presente trabalho tem como objectivo o estudo de casos de melanoma, no Hospital de Sousa Martins.

Materiais/Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo por revisão dos processos clínicos dos doentes com melanoma maligno cutâneo, diagnosticados no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Sousa Martins, na Guarda, no período compreendido entre 1995 e 2007. Foi efectuada uma análise descritiva dos processos clínicos utilizando o programa Microsoft Office Excel 2007.

Resultados: Foram diagnosticados 105 casos de melanoma maligno cutâneo, sendo 67% do sexo feminino e 33% do sexo masculino, cuja idade média foi de 65anos. A cabeça foi o local mais afectado pelo melanoma maligno cutâneo (47% dos casos). O subtipo mais prevalente foi o de extensão superficial (43%). A média do índice de Breslow foi de 3,01 milímetros. A ulceração esteve presente em 21 casos. A maioria dos casos encontrava-se no estágio 0 (39%), correspondendo ao melanoma in situ. Faleceram 19 doentes. No seguimento, foram diagnosticados 3 novos casos de melanoma primário.

Discussão/Conclusões: Nos últimos anos, de 2004 a 2007, observou-se uma diminuição da incidência de melanoma maligno cutâneo na região da Guarda. O grupo etário e a localização anatómica estão de acordo com a literatura. O predomínio de melanomas de extensão superficial deve-se à exposição solar intermitente. O índice de Breslow e a presença de ulceração, de acordo com a literatura verificaram ser importantes factores de risco. Nesta região do país, a detecção tem sido precoce pois a maioria dos pacientes encontrava-se no estágio 0.

Palavras-chave: melanoma maligno cutâneo, estudo retrospectivo, factores de risco, índice de Breslow, nível de Clark, ulceração, prognóstico, estadiamento, biópsia de gânglio sentinela, prevenção, tratamento de melanoma.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of malignant cutaneous melanoma, over the past decades, has been increasing. It affects every age group, being more frequent around fifty. The high incidence is due to life style changes and to solar exposure habits mostly during childhood and adolescence in spite of the prevention campaigns effort.

Methods: A retrospective study was made through the revision of patients' clinical processes with malignant cutaneous melanoma diagnosed in the Dermatological Service of the Hospital Sousa Martins in Guarda, between 1995 and 2007.

Results: A hundred and five cases of malignant cutaneous melanoma have been diagnosed, being 67% female and 3% male. Their average age was 65 years old. The part of the body that has been most affected by cutaneous melanoma was the head (in 47% of the cases). The most predominant subtype of melanoma was the one of superficial extension (43%). The average of the Breslow tumor thickness was 3,01 millimeters. The ulceration was part of 21 situations of melanoma. Most of the cases were in the 0 stage (39%), which has correspondence with the melanoma in situ. Nineteen patients have died with cutaneous melanoma. In the follow-up 3 new cases of primitive melanoma have been diagnosed.

Discussion/Conclusion: Over the last years, from 2004 to 2007 there has been a decreasing of the incidence of malignant cutaneous melanoma in the region of Guarda. Both the age group and the anatomic localization are according to the literature. The prevalence of melanoma of superficial extension is due to interrupt solar exposure. According to some literature the Breslow tumor thickness and the ulceration are important risk factors. In this part of the country, the detection was made in the beginning as most of the patients were in stage 0.

Key-words: malignant cutaneous melanoma, Breslow tumor thickness, retrospective study, risk factors, Clark level, ulceration, prognosis, stage, biopsy of the sentinel ganglion, prevention, treatment of malignant melanoma.

ÍNDICE

| | |
|--|------|
| Índice de Figuras | vii |
| Índice de Tabelas e Quadros | viii |
| Índice de Gráficos | ix |
| Lista de Siglas e Abreviaturas | xi |
| I. Introdução | 2 |
| II. Objectivo do Estudo | 6 |
| III. Revisão da Literatura | 8 |
| 3.1 Noções Básicas Sobre Melanócitos e Melanogénese | 8 |
| 3.2 Factores de Risco | 9 |
| 3.3 Subtipos de Melanoma Maligno Cutâneo – Características | 15 |
| 3.4 Melanoma Metastático e Recorrência Local..... | 21 |
| 3.5 Diagnóstico | 24 |
| 3.5.1 Exame Físico | 24 |
| 3.5.2 Técnicas..... | 25 |
| 3.6 Prognóstico | 28 |
| 3.7 Estadiamento..... | 32 |
| 3.8 Tratamento | 34 |
| 3.8.1 Tratamento Do Tumor Primitivo | 34 |
| 3.8.2 Das Áreas Ganglionares | 36 |
| 3.8.3 Das Metástases em Trânsito..... | 39 |
| 3.8.4 Adjuvante | 39 |
| 3.8.5 Das Metástases à Distância | 40 |
| 3.9 O Seguimento | 42 |

| | |
|--|-----------|
| 3.10 A Prevenção do Melanoma..... | 45 |
| IV. Materiais e Métodos..... | 48 |
| 4.1 População do Estudo..... | 48 |
| 4.2 Análise Estatística..... | 48 |
| 4.3 Materiais | 49 |
| V. Resultados..... | 52 |
| 5.1 Descrição Quanto À Demografia e Clínica do Melanoma | 52 |
| 5.2 Subtipos Histológicos de Melanoma | 55 |
| 5.3 Tempo de evolução das Lesões..... | 58 |
| 5.4 Factores de Prognóstico | 58 |
| 5.5 Estadiamento dos Melanomas | 61 |
| 5.6 Factores de Prognóstico e Falecimentos | 62 |
| 5.7 Biópsia do gânglio sentinela, Tratamento cirúrgico e Vigilância..... | 66 |
| VI. Discussão de Resultados | 69 |
| VII. Conclusões | 77 |
| VIII. Bibliografia | 81 |
| IX. Anexos 1 e 2 | 88 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 - A. Melanoma Nodular. B. Melanoma sobre Lentigo Maligno. C. Melanoma Nodular. D. Melanoma Nodular ulcerado. E. Melanoma de Extensão Superficial. F. Melanoma Subungueal. G. Melanoma de Extensão Superficial in situ..... | 16 |
| FIGURA 2 - Sistema ABCDE. A. Assimetria. B. Bordos. C. Cor. D. Diâmetro. | 24 |
| FIGURA 3 - Níveis de Clark e índice de Breslow. | 30 |
| FIGURA 4 - A. Margens cirúrgicas de 1,5 cm de melanoma de extensão superficial - índice de Breslow 2 mm e nível de Clark III. B. Excisão cirúrgica de melanoma acro-lentiginoso..... | 34 |

ÍNDICE DE TABELAS E QUADROS

| | |
|---|----|
| TABELA 1- Estádios da AJCC 2002..... | 62 |
| QUADRO 1- Fototipos de Pele | 10 |
| QUADRO 2 - Estadiamento da AJCC 2002 | 33 |
| QUADRO 3 - Estádios da AJCC 2002 | 33 |
| QUADRO 4 - Esquema de seguimento de melanoma maligno..... | 43 |
| QUADRO 5 - Doentes falecidos e presença de metástases..... | 66 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| GRÁFICO 1 - Incidência anual de Melanoma Maligno Cutâneo, distribuída por género | 52 |
| GRÁFICO 2 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo por local anatómico no sexo feminino | 54 |
| GRÁFICO 3 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo por local anatómico no sexo masculino..... | 54 |
| GRÁFICO 4 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo de acordo com o subtipo histológico e género. | 56 |
| GRÁFICO 5 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo de acordo com o subtipo histológico e grupo etário..... | 57 |
| GRÁFICO 6 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo de acordo com o subtipo histológico e localização anatómica | 57 |
| GRÁFICO 7 – Tempo de Evolução das lesões | 58 |
| GRÁFICO 8 - Índice de Breslow..... | 59 |

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 9 - Nível de Clark | 60 |
| GRÁFICO 10 - Presença de Nevos..... | 61 |
| GRÁFICO 11 - Estado do doente e localização anatómica de Melanoma Maligno Cutâneo | 63 |
| GRÁFICO 12 - Estado do doente e o subtipo de Melanoma Maligno Cutâneo | 63 |
| GRÁFICO 13 - Nível de Clark e estado do doente..... | 64 |
| GRÁFICO 14 - Índice de Breslow e estado do doente. | 64 |
| GRÁFICO 15 - Estadio clínico e mortalidade | 65 |
| GRÁFICO 16 - Mortalidade em doentes com Melanoma Maligno Cutâneo | 65 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

⁹⁹TC – Tecnécio-99m

AJCC 2002 – American Joint Committee On Cancer 2002

ALM – Melanoma Acro-lentiginoso

C - Cérebro

cm – centímetros

DOPA – 3-4, Diidroxifenilalanina

F - Feminino

F - Fígado

FAMM – Familial Atypical Mole and Melanoma Syndrome

H.S.M. – Hospital de Sousa Martins

INF α – Interferão- α

Inf. – Inferior

LMM – Melanoma sobre Lentigo Maligno

M – Masculino

m² – metro quadrado

Mb. – Membro

mL – mililitros

MM – Melanoma Maligno

mm - milímetros

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

NM – Melanoma Nodular

Nº - Número

P - Pulmão

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

PHF – Provas de Função Hepáticas

RMN – Ressonância Magnética

RX - Radiografia

SPTZ - Melanoma Sptizóide

SSM – Melanoma de Extensão Superficial

Sup. – Superior

TC – Tomografia Computadorizada

U.V. - Ultravioleta

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

O Melanoma Maligno Cutâneo é um tumor que resulta da proliferação e da transformação maligna dos melanócitos localizados na camada base da epiderme (Fitzpatrick, TB, Eisen, A.Z. et al, 2005). Neste processo estão envolvidos vários factores genéticos, ambientais e outros (Berwick, M. & Wiggins, C., 2006). Há uma elevada incidência na raça caucasiana e surge mais frequentemente por volta dos 50 anos (Corell, J.J., 2008).

Nos últimos tempos, este tipo de tumor maligno tem sido responsável pela perda de anos de vida em pessoas jovens (Ferreira, M, Costa, V. et al, 2007).

A grande parte dos melanomas localiza-se preferencialmente na pele mas poderão surgir noutros locais como nas mucosas (oral, nasal, laringe, vagina e ânus) e nos olhos (neuromelanoma) (Fitzpatrick, T. B., Ein, A.S et al, 2005).

Segundo NCCN, 2007 citado em Alves, R., Esteves, T. et al, 2007, a incidência de melanoma cutâneo tem vindo a aumentar ao longo dos anos, passando dos 3% para 8% de casos anuais de melanoma. As estimativas de Amaro, J., 2007 e IPO do Porto, referem que a incidência de melanomas, em Portugal, é de 8 casos por 100,000 habitantes por ano, com cerca de 800 novos casos por ano.

Na Europa, o melanoma maligno cutâneo representa cerca de 1-2% dos tumores malignos registando-se anualmente na Europa dezoito mil novos casos de melanoma e cinco mil mortos por melanoma maligno (MMMP).

O país a nível mundial com a maior percentagem de melanomas é a Austrália. Em Queensland, a taxa de incidência para os homens duplicou entre 1977 a 1987, atingindo

55,8 casos por cada 100.000 habitantes, e entre as mulheres atingiu 42,9 casos por 100.000 habitantes (Lens, M. & Dawes, M., 2004).

A elevada incidência deve-se essencialmente às modificações de estilo de vida, aos hábitos de exposição solar, sobretudo exposição solar intermitente na infância e adolescência, às queimaduras solares ocorridas durante aquele período de tempo e também às modificações da radiação solar (Sanchez, J.H.G, Eisman, B. A. et al, 2006).

Segundo Jemal, A. Devesa, S. et al, 2001 haverá um aumento de incidência em homens e um declínio de casos de mulheres nos próximos anos.

As pessoas que não trabalham sob a exposição solar de forma contínua têm uma taxa de incidência superior aos outros trabalhadores. É de salientar que o melanoma pode surgir em áreas cobertas, sobretudo quando existe uma história de exposição solar intermitente (Gonzales, M., Erdei, E. et al, 2008).

Segundo Jemal, A., Siegel R. et al, 2006 citado em Markovic, S. N., Erickson, L. A. et al, 2007, o melanoma é a quinta e sexta causa de morte no homem e na mulher, respectivamente, nos Estados Unidos da América. Em Portugal, continua a verificar-se um aumento na taxa de mortalidade, por melanoma maligno cutâneo, sobretudo em mulheres (Amaro, J., 2007).

Segundo a NCCN, 2007 citado em Alves, R., Esteves, T., et al, 2007, a idade média de diagnóstico varia entre os 45-55 anos.

Actualmente têm surgido várias campanhas de prevenção junto da população, alertando para os perigos da radiação solar e para o diagnóstico precoce de melanomas. (Azevedo, G. & Mendonça, S., 1992). A relação entre melanoma e a exposição solar ainda não foi totalmente esclarecida, no entanto vários estudos revelam uma forte

relação entre sol e o melanoma, juntamente com outros factores como os do hospedeiro (fototipo de pele, o grau de desenvolvimento de um nevo e história familiar), que acarretam uma maior tendência para a evolução do tumor, entre outros (Whiteman, D., Stickley, M. et al, 2006) (Molgó, M., Maria, M. L. S. S. et al, 2006).

Este tema surgiu da importância de alertar sobre a importância do diagnóstico precoce do melanoma maligno cutâneo, cuja a incidência e a mortalidade têm vindo a aumentar progressivamente nas últimas décadas.

É fundamental a prevenção primária e secundária que conduzam a um tratamento adequado deste tipo de tumor, considerado um dos mais agressivos.

OBJECTIVO DO ESTUDO

II. OBJECTIVO DO ESTUDO

O presente trabalho tem como objectivo o estudo de casos de melanoma, na população da Guarda, diagnosticados e seguidos no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins num período de 12 anos entre 1995-2007.

Após uma breve revisão teórica sobre melanoma maligno cutâneo, pretendo analisar e discutir os dados retirados dos processos clínicos dos doentes com melanoma (sexo, idade, localização anatómica da lesão primária, subtipo histológico de melanoma, índice de Breslow, nível de Clark, presença de ulceração, estadiamento proposto pela American Joint Committee On Cancer – AJCC 2002, presença de metástases, o tratamento realizado e os falecimentos) e compará-los com as características clínico-epidemiológicas de outros estudos já anteriormente realizados.

REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Noções Básicas Sobre Melanócitos e Melanogénese

Os melanócitos têm origem na crista neural, de onde migram, durante o período embrionário, para a camada basal da epiderme, olho (conjuntiva, íris, retina), leptomeninges e ouvido interno. A função dos melanócitos é assegurar a produção de melanina a partir da tirosina, que por acção da tirosinase (tirosina-hidroxilase), se transforma em DOPA (3,4 – diidroxifenilalanina), esta por acção da tirosinase (DOPA-oxidase) transforma-se em dopaquinona, que por sua vez se transforma em eumelanina ou feomelanina. A melanina transforma-se no interior dos melanócitos. Depois da glicosilação no aparelho de Golgi e pela acção da tirosinase, deposita-se nos melanossomas que, através dos dendritos dos melanócitos, transfere-se para os queratinócitos epidérmicos pelo processo de citocrinia (Corell, J. J., 2008).

A melanina é sintetizada nos melanossomas, tendo como função a protecção da pele de efeitos prejudiciais da radiação ultravioleta, dos radicais livres e determina a cor da pele (Markovic, S. N., Lori, A. E. et al, 2007; Corell, J. J., 2008).

3.2 Factores de Risco

Existem factores de risco que favorecem o desenvolvimento de melanoma como: o fototipo de pele (principalmente o do tipo I e II), presença de nevos congénitos, nevos melanocíticos adquiridos, superior a 100, o número de nevos atípicos superior a 50 e o diâmetro dos mesmos (superior a 6 mm de diâmetro), história pessoal e familiar de melanoma, exposição solar excessiva e o número de queimaduras solares, imunossupressão e a idade (Sanchez, J. H.G., Eisman, A. B. et al, 2006; Alves, R., Esteves, T. et al, 2007).

O principal factor de risco constitucional ou endógeno para o melanoma é o tipo de pele, as pessoas com fototipos 1 e 2 têm risco superior (quadro 1) (Molgó, M., Maria, M.L.S. S. et al, 2006). Os indivíduos de raça caucasiana apresentam um risco superior a 10 vezes comparativamente com indivíduos de raça negra (Goldstein, B.G. & Goldstein, A. O., 2001; Fitzpatrick, T. B., Eisen, A. S. et al, 2005).

Quadro 1- Fototipos de Pele Adaptado Silva, J. 2001

| Fototipo de Pele | Características | Reacção da Radiação U.V. | Duração da Exposição Solar (minutos) |
|------------------|---|---|--------------------------------------|
| I | Pele muito clara, sensível, sardas, cabelo loiro ou ruivo, olhos claros | Queima-se sempre, nunca se bronzeia | 5 a 10 |
| II | Pele clara, cabelo loiro ou castanho claro, olhos claros ou escuros | Queima-se facilmente, dificilmente se bronzeia | 10 a 20 |
| III | Pele clara, olhos claros ou escuros, cabelo castanho claro | Queima-se moderadamente, bronzeia-se gradualmente | 20 a 30 |
| IV | Pele morena, cabelo escuro, olhos escuros | Queima-se ligeiramente, bronzeia-se facilmente | 40 |
| V | Pele escura, cabelo escuro ou preto, olhos escuros | Bronzeia-se facilmente, queima-se raramente | 60 |
| VI | Pele muito escura, cabelo preto, olhos escuros | Nunca se queima, bronzeia-se sempre | > a 60 |

A exposição solar na infância, as exposições solares intensas e intermitentes podem considerar-se um principal factor de risco ambiental nos indivíduos predispostos (Sanchez, J.H.G., Eisman, A. B. et al, 2006). A pele infantil é um órgão que está em constante processo de maturação, não desenvolvendo completamente os mecanismos de adaptação e protecção. A sua função de barreira é débil e, por isso, está mais susceptível a lesão traumática.

A infância corresponde a um período de vital importância relativamente à exposição solar para o desenvolvimento de melanoma maligno cutâneo em adultos (Sanchez, J.H.G., Eisman, A. B. et al, 2006). A elevada incidência de melanoma observado nestas, nas últimas décadas, pode dever-se às modificações de estilo de vida e hábitos de exposição solar e em menor grau à diminuição da camada de ozono. Uma diminuição da camada de ozono de 1% poderia produzir um aumento de 0,6% na incidência de melanoma maligno (Sanchez, J.H.G., Eisman, A. B. et al, 2006).

A exposição solar intermitente e história de queimaduras solares são factores importantes no desenvolvimento de melanoma maligno (Roger, E. L., Bridgeford, E. P. et al, 2005; Berwick, M. & Wiggins, C., 2006).

A presença de nevos adquiridos em número superior a 100 constitui um risco superior 5 a 17 vezes, de desenvolver melanoma em relação a pessoas com um pequeno número de nevos (Goldstein, B. G. & Goldstein, A. O., 2001). O melanoma está associado numa relação de 1 para 4 pessoas a nevo pré existente (Goldstein, B. G. & Goldstein, A. O., 2001).

Os nevos melanocíticos adquiridos ou tardios surgem entre o sexto e décimo segundo mês de vida, aumentando de tamanho e número nas crianças. Atinge um risco máximo na terceira e quarta décadas de vida, diminuindo a partir da sétima década de vida. Os nevos adquiridos são bem delimitados, hemisféricos, de superfície uniforme, escura, lisa ou rugosa, de diâmetro até 6 milímetros, possuindo consistência elástica ou fibrosa. Este tipo de nevo pode ser piloso, com pêlos espessos e longos (Corell, J. J., 2008).

Histologicamente os nevos melanocíticos adquiridos podem ser classificados em nevo de junção, nevo composto e nevo intra-dérmico (Corell, J. J., 2008).

Os nevos congênitos são nevos que estão presentes desde o momento do nascimento. Em função do seu tamanho, classificam-se em três tipos: pequenos (inferior a 1,5 cm de diâmetro), médios (de 1,5 a 20 cm de diâmetro), e gigantes (superior a 20 cm de diâmetro). A incidência dos nevos congênitos pequenos ocorre em 1% de todos os recém nascidos, os nevos gigantes surgem em 1 por cada 20.000 recém nascidos (Corell, J. J., 2008).

. O nevo congênito gigante tem um risco entre 5% a 20% de desenvolver melanoma (Corell, J. J., 2008). Quando o melanoma se desenvolve sobre um nevo gigante, 60% das vezes ocorre na primeira década, essencialmente nos primeiros 5 anos (Goldstien, B.G. & Goldstein, A. O., 2001). O nevo gigante de diâmetro superior a 20 cm, de contornos irregulares, de superfície ligeiramente rugosa, glabra ou pilosa de pêlos espessos e negros, pode ser multinodular, localizando-se em qualquer região do corpo (Juvenal, A. E., Baptista, A.P. et al, 2005).

Histologicamente os nevos congênitos são os mais frequentes dos nevos de tipo composto, constituído por melanócitos agregados em tecas na junção dermo-epidérmica e também na derme envolvendo vasos e folículos pilosos (Juvenal, A. E., Baptista, A.P. et al, 2005).

Os nevos atípicos ou displásicos surgem sobretudo na adolescência com um aumento progressivo de número e modificação da tipicidade clínica ao longo dos anos (Juvenal, A. E., Baptista, A.P. et al, 2005; Corell, J.J., 2008). Clinicamente são de dimensão superior aos nevos comuns, com diâmetro superior a 6 milímetros, planos ou nodulares, de pigmentação não uniforme (preto a eritematoso), de limites irregulares e mal definidos, caracterizados por pápula central elevada circundado por uma mácula, descrevendo alguns autores uma aparência de ‘ovo estrelado’. (Golstein, B.G. &

Goldstein, A.O., 2001). Localizam-se com maior frequência no tronco. (Juvenal, A. E., Baptista, A.P. et al, 2005).

Histologicamente são nevos de junção ou compostos caracterizados por: hiperplasia dos melanócitos de forma isolada ou agregados em tecas que se dispõem horizontalmente e podem ter atipia citológica. Estão associados a certo grau de fibroplasia e infiltrado linfocitário subjacente (Corell, J.J., 2008).

Os nevos displásicos são precursores potenciais de melanoma maligno, quando existem em número elevado e em doentes com história pessoal ou familiar de melanoma maligno (Fitzpatrick, T.B, Eisen, A.Z., 2005; Markovic, S.N., Erickson, L.A. et al, 2007). Nestes indivíduos existe risco significativo de desenvolverem melanoma maligno cutâneo. O síndrome de FAMM (Familial Atypical Mole and Melanoma Syndrome) caracteriza-se pela presença de casos de melanoma em um ou mais familiares de primeiro ou segundo grau, e ou história pessoal de melanoma maligno e presença de número de nevos atípicos superior a 50 (Champion, R. H., Burton, J. L. et al, 1992; Corell, J. J., 2008).

O nevo azul tem duas variedades: o nevo azul comum (Jadassohn-Tièche) e o nevo celular. Ambos são clinicamente semelhantes sendo o nevo celular de maior diâmetro, mais proeminente, e localizado nas regiões glútea lombosagrada, dorso das mãos e dos pés. As lesões congénitas e a transformação maligna são raras mas há exceções (Juvenal, A. E., Baptista, A.P. et al, 2005).

Existem outros tipos de nevos menos comuns constituídos por melanócitos dendríticos dérmicos. Os nevos Ito e de Ota são caracterizados por uma mácula de cor acizentada ou negra, semelhante à mancha mongólica, de localização unilateral no

território do nervo trigémio (Ota) e no ombro (Ito) (Juvenal, A. E., Baptista, A.P. et al, 2005).

A história familiar possui um risco significativo de desenvolvimento de melanoma maligno, cerca de 3 a 8 vezes superior em relação aos grupos que não têm antecedentes familiares (Markovic, S.N., Erikson, L.A. et al, 2007). Algumas famílias demonstram uma predisposição autossômica dominante para o desenvolvimento de melanoma maligno cutâneo. As mutações genéticas encontram-se aproximadamente em 15% dos doentes com melanoma cutâneo primário. Múltiplos membros de algumas famílias são afectados por mutações do gene CDKN2A (ou p16), sendo esta a anormalidade genética mais frequente, seguida da mutação do oncogene CDK 4 e a do gene receptor da melanocortina (MC1R) (Berwick, M. & Wiggins, C., 2006). A predisposição genética é mais vulgar em indivíduos jovens (inferior a 40 anos), indivíduos com múltiplos melanomas primários e com história de lesões precursoras como nevos displásicos (Newton, B.S.A., Harland, M. et al, 1998 citado em Markovic, S.N., Erickson, L.A. et al, 2007). Pacientes com predisposição genética para melanoma possuem maior tendência para tumores superficiais, de menor grau de invasão, e têm melhor prognóstico (Markovic, S.N., Erickson, L.A. et al, 2007; Demierre, M.F. & Geller, A.C., 2008).

O melanoma quanto à localização anatômica e sexo, é mais frequente no tronco, principalmente no dorso, em homens enquanto que nas mulheres ocorre essencialmente nos membros inferiores e no tronco (Clark, L.N., Shin, D.B. et al, 2007). Recentemente alguns estudos demonstraram que a cabeça e pescoço surgem como as localizações anatômicas mais frequentes dos melanomas, como o melanoma a partir de lentigo maligno, devido à exposição solar crónica. Melanomas com localização no tronco

frequentemente associam-se à exposição solar intermitente (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Whiteman, D.C., Stickley, M. et al 2006).

3.3 Subtipos de Melanoma Maligno Cutâneo – Características

O melanoma maligno cutâneo caracteriza-se por ter uma proliferação celular composta por inúmeros melanócitos com variações de tamanho e forma localizados na camada basal e posterior invasão das camadas superiores da derme papilar (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

Em 1969 W. Clark estabeleceu duas formas de crescimento tumoral nos melanomas: radial ou horizontal e vertical. O crescimento radial caracteriza-se pela proliferação de melanócitos atípicos ao longo da junção dermoepidérmica, tem uma duração variável e ocorre no melanoma a partir de lentigo maligno, melanoma de extensão superficial e melanoma acro lentiginoso. O aspecto clínico deste tipo de crescimento caracteriza-se por uma mancha.

No crescimento vertical ocorre invasão da derme pelas células tumorais. Pode surgir nos subtipos de melanoma a partir de lentigo maligno, melanoma de extensão superficial, melanoma acro lentiginoso, e está sempre presente no melanoma nodular. O aspecto clínico do tumor em crescimento vertical é de um nódulo elevado que pode ulcerar (Corell, J.J., 2008).

Existem vários subtipos de melanoma: extensão superficial (60-70%), nodular (15%-30%), lentigo maligno (5%-15%), acro-lentiginoso (5%-10%), menos frequentes

o melanoma desmoplásico, o spitzóide, o melanoma do nevo azul, entre outros (figura 1) (Goldstein, B.G. & Goldstein, A.O., 2001; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

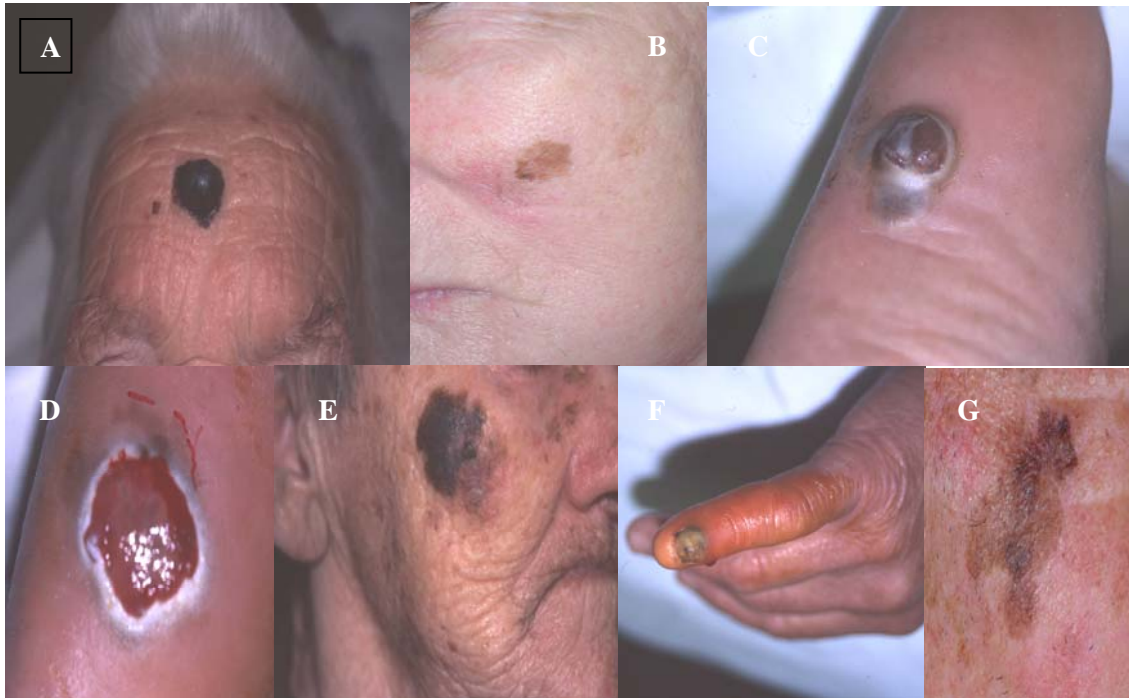


Figura 1 - A. Melanoma Nodular. B. Melanoma sobre Lentigo Maligno. C. Melanoma Nodular. D. Melanoma Nodular ulcerado. E. Melanoma de Extensão Superficial. F. Melanoma Subungueal. G. Melanoma de Extensão Superficial in situ. Fotografias referentes aos doentes com melanomas, gentilmente disponibilizadas e autorizadas pelo Serviço de Dermatovenereologia do H.S.M.

O subtipo mais frequente é o **melanoma de extensão superficial** que habitualmente surge no tronco em homens, membros inferiores em mulheres, estando associado com exposições solares agudas, contínuas ou intermitentes (Molgó, M., Maria, M. L. S.S. et al, 2006). Afecta sobretudo pessoas jovens com média de idade de 45 anos. Inicia-se como uma lesão pigmentada plana, irregular, assimétrica, de cor variável, cinzento-negro-azul, podendo existir zonas esbranquiçadas que sugerem

regressão (Fitzpatrick, T.B., Einsen, A.Z. et al, 2005). O seu prognóstico relaciona-se com a espessura do tumor e a presença de ulceração. A nível histológico, o melanoma de extensão superficial é constituído por melanócitos atípicos localizados nas diferentes camadas da epiderme quer de forma isolada, quer em tecas, existindo um denso infiltrado linfocitário na derme subjacente (Corell, J.J., 2008; Barnhill, R.L., Mihm, M. C., et al, 2008). Estão presentes as duas formas de crescimento tumoral, radial e vertical, tendo a fase radial uma duração em média de 7 anos (Corell, J. J., 2008).

O **melanoma sobre lentigo maligno ou melanose de Dubreuilh** é uma variante de melanoma, de crescimento lento, surgindo de lesão pré-maligna (Corell, J.J., 2008). Correlaciona-se com a exposição solar contínua e com a idade avançada (Fitzpatrick, T.B., Einsen, A.Z. et al, 2005; Sanchez, J.H.G., Eisman, A.B. et al, 2006). É considerado o menos agressivo dos melanomas. Surge principalmente em idade entre 60-70 anos, com predomínio no sexo feminino. Possui período pré-invasivo longo. Inicialmente, o lentigo maligno apresenta-se como uma lesão macular, lisa, de desenvolvimento lento e progressivo, com 3- 6 centímetros de diâmetro podendo ser maior. Situa-se geralmente na cabeça e pescoço. São típicas as lesões de diferentes tamanhos, mal delimitadas, que se distinguem da pele envolvente pela cor acastanhada ou negra. O desenvolvimento de nódulo elevado dentro da área de pigmentação indica transformação da lesão para melanoma a partir de lentigo maligno. Esta variante não ocorre em crianças. A nível histológico, há proliferação contínua dos melanócitos atípicos, de aspecto dendrítico, ao longo da camada basal, adelgaçamento da epiderme e presença de elastose solar. Possui as duas fases de crescimento, sendo a fase predominante a de crescimento radial que pode durar até 20 anos ou mais (Champion, R.H., Burton, J.L. et al, 1992; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., 2005; Corell, J.J., 2008; Barnhill, R.L., Mihm, M.C., et al, 2008).

O **melanoma nodular** surge principalmente no tronco e nos membros, normalmente em pacientes com idade superior a 50 anos, sendo mais frequente em homens. Caracteriza-se por uma pápula, ou nódulo pigmentado ou amelanótico, de cor negra ou azulada, com bordos bem definidos, com ulceração ou hemorragia, nos estádios avançados. A nível histológico localiza-se a nível da junção dermoepidérmica, com extensão de células neoplásicas para a derme, havendo um comprometimento pouco expressivo da epiderme. A componente epidérmica não ultrapassa em lateralidade os limites do tumor, este tipo de melanoma não possui fase de crescimento radial prévio (Champion, R.H., Burton, J.L. et al, 1992; Fitzpatrick, T. B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Markovic, S.N., Erikson, L.A. et al, 2007; Corell, J.J., 2008; Barnhill, R.L., Mihm, M. C., et al, 2008).

O **melanoma acro-lentiginoso** é um subtipo raro, surge mais frequentemente em indivíduos asiáticos (29-46%), hispânicos e africanos (60-72%). Surge principalmente na sétima década de vida não havendo predomínio de género. Inicia-se como uma mácula de cor castanha-negra, de contorno geográfico, com uma fase de crescimento horizontal, de duração curta, seguindo-se outra fase de crescimento vertical que dá origem a nódulo ou tumor quase sempre ulcerado. Histologicamente, caracteriza-se por uma proliferação melanocítica atípica de aspecto dendrítico, linear, predominante na camada basal e camadas superiores da epiderme. Um infiltrado inflamatório de grande densidade pode também estar presente. A epiderme é hiperplásica e exhibe características de proliferação lentiginosa de melanócitos pleomórficos. Não há elastose. Localiza-se essencialmente nas palmas, nas plantas e dedos. Associa-se a elevado grau de mortalidade, por se detectar na maioria dos casos já com elevada espessura e quase sempre ulcerados (Goldstein, B.G. & Goldstein, A.O., 2001; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A. Z., 2005; Corell, J.J., 2008; Barnhill, R.L., Mihm, M.C., et al, 2008).

O **melanoma subungueal** é uma variante do melanoma acro-lentiginoso que envolve o leito ungueal, e apresenta-se na maioria dos casos ulcerado. A sua incidência varia entre os 0,7 e 3,5%. É frequentemente diagnosticado nos idosos, entre a quinta e a sétima décadas, sem predomínio de género. As manifestações iniciais deste tipo de melanoma são uma pigmentação longitudinal no leito ungueal ou presença de uma massa, com conseqüente deformação da lâmina ungueal. Este tipo de melanoma envolve principalmente o polegar e o hálux. No estadio avançado, pode surgir uma pigmentação linear que envolve a prega ungueal e a pele periungueal (mancha de Hutchinson) (Champion, R.H., Burton, J.L. et al, 1992; Fitzpatrick, T. B., Eisen, A.Z., 2005; Fitzpatrick, J.E. & Morelli, J.G., 2007; Barnhill, R.L., Mihm, M. C., et al, 2008)

O **melanoma desmoplásico** é uma variante pouco frequente do melanoma cutâneo maligno. Ocorre essencialmente em indivíduos com idades compreendidas entre os 60 e 70 anos, sendo mais frequente no sexo masculino. Localiza-se na cabeça e no pescoço, mas pode ocorrer na conjuntiva e zonas perianais. Clinicamente o melanoma desmoplásico pode ser amelanótico e manifestar-se como uma lesão eritematosa ou cor de pele em forma de placa ou nódulo. Uma percentagem deste tipo de melanoma aparece conjuntamente com o lentigo maligno, mas podem associar-se a outros tipos de melanoma como o melanoma de extensão superficial ou melanoma acro-lentiginoso. Histologicamente é caracterizado por estroma fibrosado onde se observam células fusiformes que permeiam o colagéneo da derme ou lâmina própria estendendo-se até ao tecido subcutâneo. Um achado típico do melanoma desmoplásico é a densa infiltração perivascular linfocitária e o notável neurotropismo do tumor. Tem habitualmente índices de Breslow entre 4 e 5 mm de espessura e níveis de Clark IV e V. Este tipo de tumor é frequentemente não diagnosticado clinicamente por ter características diferentes do melanoma maligno clássico. As células tumorais têm

positividade para a proteína S100 e Melan-A e são negativas com o HMB-45. Possui um baixo risco de metástases comparativamente aos outros tipos de melanoma, mas apresenta uma elevada incidência de recorrência local, e maior predisposição para metastizar a nível pulmonar (Champion, R.H., Burton, J.L. et al, 1992; Fitzpatrick, T. B., Eisen, A.Z., 2005; Markovic, S.N., Erikson, L.A. et al, 2007; Corell, J.J., 2008; Barnhill, R.L., Mihm, M. C., et al, 2008).

O **nevo azul maligno**, é uma forma rara de melanoma cuja lesão precursora é o nevo azul celular. É caracterizado por uma formação nodular, ou papular, pouco saliente, bem delimitada, não pilosa, de 1-3 cm de dimensão, de cor azulada, sendo constituído por células névicas fusiformes ou globosas com pleomorfismo celular, com baixo índice mitótico, hipercromatismo nuclear, nucleólos proeminentes podem estar presentes, com elevada quantidade de pigmento melânico, situando-se na derme profunda. A grande parte dos melanomas em nevo azul tem componentes celulares do nevo azul – melanócitos pigmentados dendríticos, fibrose e melanofágos. O nevo azul maligno pode-se originar também nos Nevos de Ota e Ito (Esteves, J., Baptista, A.P. et al, 2005).

A metastização é mais frequente nos gânglios linfáticos, pulmões e pele. O nevo azul maligno tem predomínio no sexo masculino, pode atingir qualquer idade, com maior incidência na faixa etária dos 40 anos (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

3.4 Melanoma Metastático e Recorrência Local

O melanoma pode metastizar através de via hematogénica e via linfática, ou invasão directa (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

As metástases são mais frequentes nos gânglios linfáticos, pele, tecido subcutâneo e menos frequentemente em órgãos viscerais. Em 60-80% dos doentes com melanoma, as metástases localizam-se nos gânglios linfáticos (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

Os mais atingidos são os ilioinguinais, axilares e os cervicais. O tumor metastizado pode ser constituído por aparentes metástases macroscópicas ou por micrometástases detectadas através de exame histológico. Metade dos doentes desenvolve metástases ao nível da pele, a maior parte dos quais localizam-se nas áreas locoregionais de drenagem linfática (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

A detecção tardia de metástases corresponde a um mau prognóstico, pois a grande parte dos doentes, tem uma doença disseminada metastática (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

As metástases viscerais, localizam-se principalmente nos pulmões (14-20%), fígado (14-20%), cérebro (12-20%), osso (11-17%), e intestino (1-7%) (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

O melanoma metastático tende a crescer em ninhos, em ‘toalha’ ou feixes. Observa-se pleomorfismo, mitoses e necrose celular. A nível citológico, as células podem ser epiteloideas ou fusiformes (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

Um problema comum é a dificuldade de distinguir um melanoma primário de uma metástase cutânea (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

A metástase cutânea localiza-se na derme reticular ou hipoderme e raramente envolve a epiderme, enquanto que no melanoma primário há sempre envolvimento da epiderme. As metástases cutâneas geralmente são de dimensões variáveis (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

Os tumores primários têm maior pleomorfismo e possuem uma maior resposta celular inflamatória e fibrose reactiva. Dado que existem metástases cutâneas epidermotrópicas, a distinção entre melanoma maligno primário e metastático é difícil mesmo a nível histológico (Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008).

Cerca de 4 a 12 % dos pacientes com melanoma maligno desenvolvem metástases sem identificação do tumor primário. Estas metástases são mais frequente em homens do que em mulheres e localizam-se frequentemente nos gânglios linfáticos (64%), e cerca de 21% dos pacientes apresentam metástases viscerais (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Barnhill, R.L., Mihm, M.C. et al, 2008)

Aproximadamente 15 a 36 % dos pacientes com melanoma de estágio II e III poderão ter metástases ou melanoma recorrente durante o decurso clínico da doença (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

A recorrência local é definida como qualquer recorrência próxima ao local da cicatriz cirúrgica de melanoma primário (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005). Vários autores definem como recorrência local quando a lesão surge a 2 cm da excisão cirúrgica do tumor. Os factores que aumentam o risco de recorrência local são: elevado índice de Breslow, melanomas localizados na cabeça e pescoço com ulceração, melanoma maligno desmoplásico (48% de casos), envolvimento ganglionar, e

satelitose. A recorrência local de melanoma está associada um pior prognóstico, a sobrevida de 10 anos nestes doentes é de 5% (Tanabe, K.K. & Tyler, D., 2008). A recorrência regional define-se como aparecimento de nova lesão a 5 cm do local excisado e presença de doença metastática regional. A frequência da recorrência é aproximadamente de 3%, relacionada com a espessura do tumor (índice de Breslow) (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Barnhill, R.L., Mihm, M.C., et al, 2008).

3.5 Diagnóstico

3.5.1 Exame Físico

O diagnóstico de melanoma baseia-se na observação clínica, no reconhecimento de sinais e sintomas, na presença de lesão suspeita, e aplicação de algoritmos diagnósticos sobretudo do sistema ABCD(E): A de assimetria da lesão, B de características dos bordos (regular, irregular), C de cor (mudança de cor: preto, castanho, cinzento, rosa, branco ou azul), D de diâmetro superior a 6 milímetros, E de evolução (figura 2) (Thomas J. M. & Giblin, V., 2006; Demierre, M.F. & Geller, A.C., 2008). Esta técnica serve principalmente para estabelecer o diagnóstico de suspeita que para o diagnóstico definitivo.

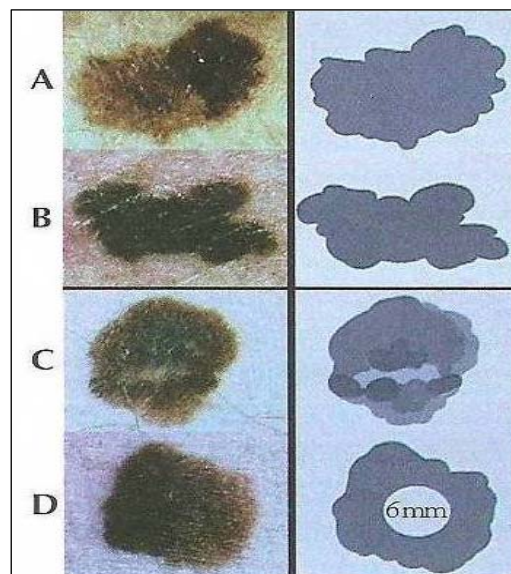


Figura 2 - Sistema ABCDE. **A.** Assimetria. **B.** Bordos. **C.** Cor. **D.** Diâmetro. Adaptado de "Manual de Dermatologia y Venerologia", Corell, J.J., 2008, pg. 442.

Os sinais característicos de evolução do melanoma são a alteração da forma, do tamanho, da superfície, as mudanças de cor do nevo, e a sintomatologia associada a esta evolução. O sinal major de suspeita de tumor é a variação de cor da lesão, seguido da mudança de tamanho da lesão. Outros sinais como a ulceração, hemorragia, e aumento de diâmetro da lesão frequentemente sugerem estadio avançado de melanoma maligno. Normalmente estas alterações ocorrem após semanas ou anos de evolução (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Rager, E.L., Bridgeford, E.P. et al, 2005; Markovic, S.N., Erikson, L.A, et al, 2007).

3.5.2 Técnicas

A cura de um melanoma relaciona-se com a excisão do tumor na sua fase inicial de desenvolvimento ficando assim estabelecida a necessidade de um diagnóstico precoce. Como as lesões pigmentadas muitas vezes não são diagnosticadas pelas suas características clínicas, mesmo para um profissional experiente, são necessárias técnicas adicionais para uma maior precisão e confirmação de diagnóstico clínico. As técnicas utilizadas para o diagnóstico são diversas como: a dermatoscopia, biópsia de excisão, biópsia incisional, imunohistoquímica (proteína S-100, proteína HMB-45, Tirosinase) (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Corell, J.J., 2008; Barnhill, R.L., Mihm, M.C., et al, 2008).

A biópsia cutânea pode ser excisional ou incisional (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Corell, J.J., 2008).

A biópsia excisional consiste na excisão da totalidade da lesão suspeita, com margem lateral mínima de dois milímetros atingindo o tecido celular subcutâneo. A

biópsia por excisão fornece uma amostra ideal para o exame histopatológico da lesão, através do qual se verifica o grau de invasão do tumor (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

Nos casos em que não é possível (acessibilidade ou lesões de grandes dimensões em que não há certeza do diagnóstico) realiza-se a biópsia incisional que deve ser executada no local onde a lesão apresenta maior espessura ou maior pigmentação. Este tipo de biópsia fornece uma pequena amostra da lesão que pode ser pouco representativa, limitando a análise da invasão do tumor. As biópsias parciais, em shaving ou por punção devem ser evitadas e só praticadas em locais onde a biópsia excisional é de difícil execução (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Corell, J.J., 2008).

A dermatoscopia também denominada por microscopia de superfície ou, ainda, microscopia de epiluminescência é um método utilizado para visualização das estruturas localizadas abaixo da camada córnea da pele, apresentando como principal indicação o estabelecimento do diagnóstico diferencial das lesões pigmentadas da pele (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Demierre, M.F & Geller, A.C., 2008).

A dermatoscopia visa a vigilância dos nevos displásicos e diagnóstico diferencial entre lesões pigmentadas que poderiam não ser visualizados ao exame clínico, devido à sua forma regular e cor homogénea, como no caso do melanoma *in situ* (apenas envolvendo a epiderme) (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

Os falsos negativos de melanoma na dermatoscopia são: as lesões melanocíticas benignas; os melanomas amelanóticos, em que apenas o padrão vascular pode ser visualizado; os melanomas que não apresentam os padrões dermatoscópicos específicos,

como o caso dos melanomas spitzóides e o nevo azul maligno. (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

A imunohistoquímica aplica-se nas seguintes situações: no diagnóstico diferencial de lesões pigmentadas e na confirmação de lesão melanótica. As proteínas utilizadas são a proteína S-100 e a HMB-45. A proteína S-100 expressa-se em todos os melanomas malignos e nevos melanocíticos, como em outros tumores, cartilagíneos, osteosarcomas, carcinomas viscerais e tumores da célula de Langerheans. A proteína HBM-45 é um anticorpo monoclonal com elevada especificidade para o melanoma maligno, não sendo imunorreactivo em carcinomas, linfomas, sarcomas e melanomas desmoplásicos (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Corell, J.J., 2008).

3.6 Prognóstico

Inúmeros estudos têm sido realizados sobre os factores de prognóstico do melanoma cutâneo baseando-se em dados clínicos e múltiplas técnicas de investigação.

Os factores de prognóstico a serem considerados são (Pecegueiro, M., Bivar, J., et al, 1999; Merino, R., Martinez, E. et al, 2001; Desmond, R.A & Soong, S.J., 2003):

1. Clínicos: a localização do tumor (principalmente palmas e plantas, couro cabeludo, pavilhão auricular, pescoço, mucosas, leito ungueal), idade, sexo, o tempo desde da biópsia até ao tratamento definitivo.
- 2 Histológicos: o índice de Breslow (espessura da lesão em milímetros), o nível de invasão da lesão (nível de Clark), presença de ulceração, subtipo histológico, a fase progressiva do tumor, invasão linfática e vascular, presença de metástases e satelitose microscópica, índice mitótico e fenómenos de regressão.

O melhor factor de prognóstico de melanoma cutâneo primário é a medição da espessura do tumor, que é feita com uma ocular calibrada em milímetros, desde da camada granulosa da epiderme até à camada mais profunda do tumor invasivo (índice de Breslow). Quanto maior for a espessura da lesão, pior é o prognóstico. Quando o tumor está ulcerado esta mediação torna-se mais complicada, aconselhando-se a medir desde da base da úlcera à célula da camada mais profunda. (Azevedo, G. & Mendonça, S., 1992; Heinzerling, L.M., Dummer, R. et al, 2002; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Corell, J.J., 2008).

Os doentes com melanomas com índice de Breslow inferior a 0.76 mm têm uma sobrevida aos 5 anos de cerca de 100%. Contudo se existir uma metástase de um gânglio linfático a sobrevida aos 5 anos decai para 10 a 50%. (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Corell, J.J., 2008).

A presença de ulceração à superfície do tumor é o segundo factor de prognóstico mais importante. O nível de Clark mostrou-se como um importante factor preditivo de sobrevida apenas nos melanomas com espessura inferior a 1,0 mm. Nos melanomas com espessura superior a 1,0 mm, a presença de ulceração é considerada o factor preditivo mais significativo, correspondendo a um maior risco de desenvolvimento de metástases (Merinp, R., Martinez, M. et al 2001; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Balch, C.M., Soong, S. J. et al, 2005; Barnhill, R.L., Mihm, M. C., et al, 2008).

Os níveis de Clark, descritos em 1969 por W. Clark, correspondem aos graus de profundidade de proliferação neoplásica, dividem-se em cinco níveis de crescente gravidade (figura 3) (Corell, J.J., 2008):

Nível I – melanoma in situ; proliferação de melanócitos intra-epidérmica ou juncional

Nível II – proliferação abrangendo a zona juncional e a derme papilar

Nível III – infiltração neoplásica até à derme reticular

Nível IV – invasão tumoral da derme reticular

Nível V – invasão tumoral do tecido celular subcutâneo.

O melanoma in situ é constituído por melanócitos atípicos confinados à epiderme, há hiperplasia dos melanócitos basais, não existindo concentração de

melanócitos atípicos nas cristas interpapilares. Há um certo grau de atipia a nível citológico correspondendo ao grau de invasão (nível de Clark) de I (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

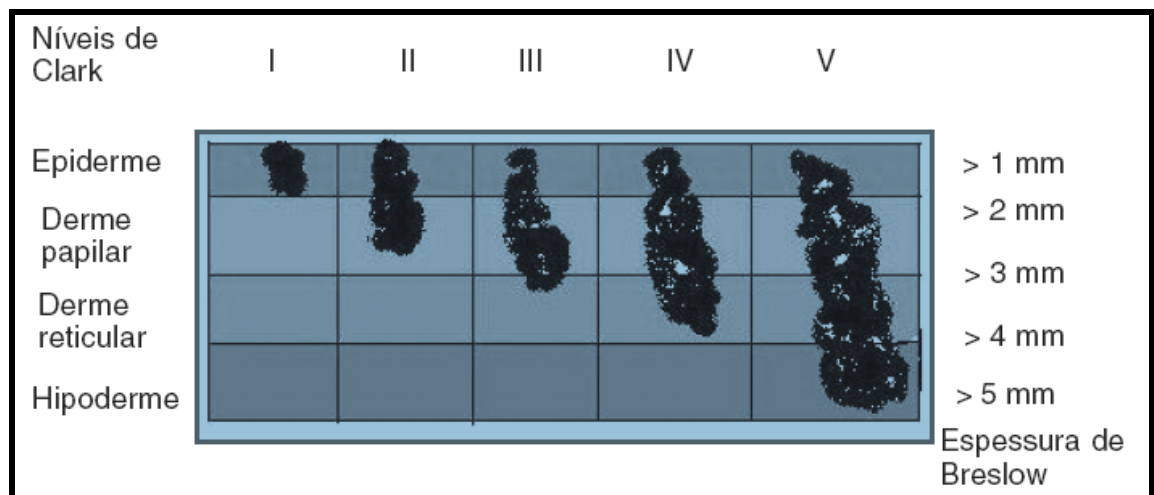


Figura 3 - Níveis de Clark e índice de Breslow Adaptado de Canto, A.C.M.& Oliveira, J., 2007.

A classificação de Clark tem limitações para além de subjectiva, varia com a área anatómica e não valoriza o crescimento exofítico de algumas lesões, as possíveis modificações secundárias na espessura do tumor (Esteves, J., Baptista, A.P., 2005).

Existe uma relação entre o índice mitótico (medida por mitoses por mm^2) e o prognóstico da lesão. O índice de prognóstico definido como mitoses/ mm^2 x espessura da lesão, foi sugerida como melhor indicador de prognóstico que a espessura da lesão tumoral isolada. Doentes com melanoma de espessura entre 1,5 a 3,99 mm e índice de prognóstico superior a 19 demonstram pior taxa de sobrevida em relação aos pacientes com índice de prognóstico inferior a 19 (Kopf citado em Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005). O valor do índice de prognóstico isolado ainda não foi corroborado noutros estudos (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

O infiltrado inflamatório é um reflexo da resposta do hospedeiro frente ao tumor. Consideram-se três respostas: ausente quando não existe resposta inflamatória, a ligeira quando há um infiltrado focal tanto na base do tumor como no interior do mesmo, e intenso quando existe um infiltrado difuso tanto na base como no seio do tumor. A presença de resposta inflamatória intensa nem sempre se traduz num bom prognóstico (Corell, J.J., 2008).

A satelitose corresponde à presença de pequenos nódulos localizados na derme, superiores a 0,05 milímetros, relacionando-se com a propagação linfática do melanoma. São sempre considerados marcadores de prognóstico desfavorável (Corell, J.J., 2008).

Em suma, o prognóstico é pior nos casos em que há uma elevada espessura, com elevado nível de invasão, presença de ulceração, elevada taxa de mitoses celulares, idade avançada, sexo masculino, lesão localizada a nível do tronco, cabeça, pescoço, palmas e plantas.

3.7 Estadiamento

O estadiamento do melanoma é determinado pelo crescimento vertical medido em milímetros, índice de Breslow e pela invasão local, nível de Clark. A American Joint Committee on Cancer (AJCC) aprovou um novo sistema de estadiamento de melanomas em 2002. Baseia-se na combinação de 3 factores: 1) invasão do tumor (T) descrito como o índice de Breslow em milímetros; 2) presença de gânglios linfáticos (N) (por dissecação da área ganglionar ou biópsia do gânglio sentinela), incluindo metástases em trânsito; 3) Metástases à distância (M), incluindo níveis plasmáticos de lactatodesidrogenase (LDH). A combinação destes factores decreta quatro estadios evolutivos, os dois primeiros correspondem ao tumor primitivo localizado, o terceiro estágio quando existe afectação dos gânglios linfáticos e o quarto quando há disseminação generalizada da doença. No tumor primitivo (T) a presença de ulceração agrava o prognóstico da doença, de forma que um melanoma de espessura inferior a 1 milímetro classifica-se como T1a e se tem ulceração como T1b. A invasão dos gânglios linfáticos regionais (N) corresponde ao estágio III e a invasão pode ser micrometastática ou macrometastática. O número de gânglios linfáticos é determinante quanto mais gânglios atingidos pior é o prognóstico. A presença de metástases viscerais (M) assombra ainda mais o prognóstico da doença (Balch, C., Soong, S.J. et al, 2001; Balch, C.M., Buzaid, A.C. et al, 2001; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Corell, J.J., 2008).

Aproximadamente 85% dos doentes classificam-se nos estádios I e II, 15% dos doentes encontram-se no estágio III e 2% dos doentes no estadio IV (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

Quadro 2 - Estadiamento da AJCC 2002 em NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2008.

| 2002 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Melanoma | Regional Lymph Nodes (N) |
|---|---|
| Primary Tumor (T) | NX Regional lymph nodes cannot be assessed |
| TX Primary tumor cannot be assessed (e.g., shave biopsy or regressed melanoma) | N0 No regional lymph node metastasis |
| T0 No evidence of primary tumor | N1 Metastasis in one lymph node |
| Tis Melanoma <i>in situ</i> | N1a Clinically occult (microscopic) metastasis |
| T1 Melanoma ≤ 1.0 mm in thickness with or without ulceration | N1b Clinically apparent (macroscopic) metastasis |
| T1a Melanoma ≤ 1.0 mm in thickness and level II or III, no ulceration | N2 Metastasis in two or three regional nodes or intralymphatic regional metastasis without nodal metastases |
| T1b Melanoma ≤ 1.0 mm in thickness and level IV or V or with ulceration | N2a Clinically occult (microscopic) metastasis |
| T2 Melanoma 1.01 -- 2.0 mm in thickness with or without ulceration | N2b Clinically apparent (macroscopic) metastasis |
| T2a Melanoma 1.01 -- 2.0 mm in thickness, no ulceration | N2c Satellite or in-transit metastasis without nodal metastasis |
| T2b Melanoma 1.01 -- 2.0 mm in thickness, with ulceration | N3 Metastasis in four or more regional lymph nodes, or matted metastatic nodes, or in-transit metastasis or satellite(s) with metastasis in regional node(s) |
| T3 Melanoma 2.01 -- 4.0 mm in thickness with or without ulceration | Distant Metastasis (M) |
| T3a Melanoma 2.01 -- 4.0 mm in thickness, no ulceration | MX Distant metastasis cannot be assessed |
| T3b Melanoma 2.01 -- 4.0 mm in thickness, with ulceration | M0 No distant metastasis |
| T4 Melanoma > 4.0 mm in thickness with or without ulceration | M1 Distant metastases |
| T4a Melanoma > 4.0 mm in thickness, no ulceration | M1a Metastasis to skin, subcutaneous tissue, or distant lymph nodes |
| T4b Melanoma > 4.0 mm in thickness, with ulceration | M1b Metastasis to lung |
| | M1c Metastasis to all other visceral sites or distant metastasis at any site associated with an elevated serum lactic dehydrogenase (LDH) |

Quadro 3 - Estádios da AJCC 2002 Adaptado de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2008.

| | |
|--------------------|--|
| Estadio 0 | Tis N0 M0 |
| Estadio IA | T1a N0 M0 |
| Estadio IB | T1b N0 M0 T2a N0 M0 |
| Estadio IIA | T2b N0 M0 T3 a N0 M0 |
| Estadio IIB | T3b N0 M0 T4 a N0 M0 |
| Estadio IIC | T4b N0 M0 |
| Estadio III | qq T N1 M0 qq T N2 M0 qq T N3 M0 |
| Estadio IV | qq T qq N M1 |

3.8 Tratamento

Na actualidade o tratamento com maior eficácia é a cirurgia. Qualquer outro tratamento que se realize é adjuvante (Corell, J.J., 2008).

3.8.1 Tratamento do Tumor Primitivo

A biópsia excisional sempre que seja possível e obrigatoriamente quando existe dúvidas no diagnóstico. (Corell, J.J., 2008).

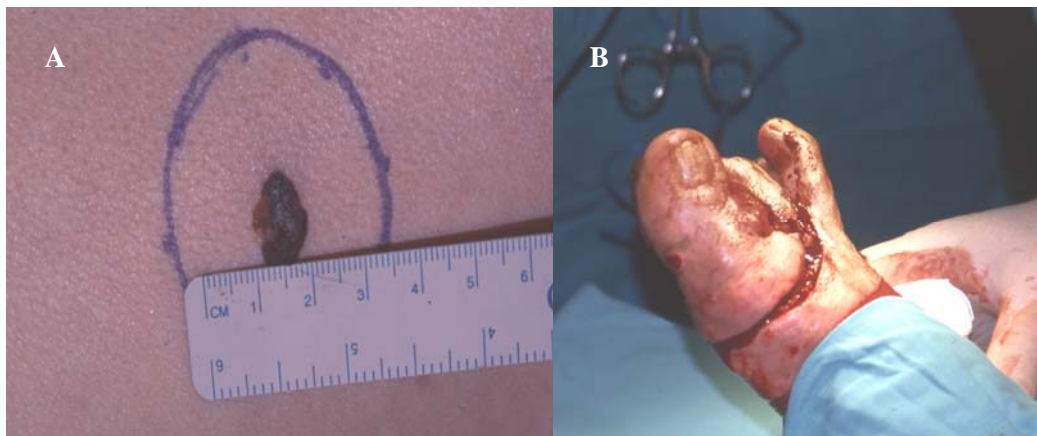


Figura 4 - A. Margens cirúrgicas de 1,5 cm de melanoma de extensão superficial - índice de Breslow 2 mm e nível de Clark III. **B.** Excisão cirúrgica de melanoma acro-lentiginoso. Fotografias gentilmente disponibilizadas e autorizadas pelo Serviço de Dermatovenereologia do H.S.M.

Em relação às margens de segurança aquando da excisão do tumor, o protocolo de tratamento do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil sugerem as seguintes margens de segurança (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999).

- **Melanoma in situ** – margem de 0,5 cm
- **Melanoma < 0,75 mm** – margem de 1cm
- **Melanoma < 0,75 mm e < 1,5 mm** – margem de 1 cm
- **Melanoma > 1.5 mm e < 4 mm** – margem de 1 a 2 cm
- **Melanoma > 4 mm** – margem de 2 a 3 cm

Não há evidência que uma margem superior a 1 cm ofereça benefício adicional para o doente em termos de sobrevida, existe sim é uma menor probabilidade de recidiva local. A profundidade da excisão deverá ser até à fáscia aponevrótica profunda (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999).

O tratamento precoce visa reduzir a acentuada morbilidade e mortalidade do melanoma. O tratamento cirúrgico realizado em doentes com espessura inferior a 1 mm, a taxa de sobrevida dentro de um ano foi de 90%. Para lesões com elevada espessura a taxa de sobrevida pode ser reduzida até 50% (Alves, R., Esteves, T. et al, 2007). A taxa de mortalidade é elevada em países como a Austrália e Nova Zelândia, sendo a taxa de mortalidade superior em indivíduos do sexo feminino (Gonzales, M., Erdei, E. et al, 2008).

Em Portugal, na última década, a taxa de mortalidade subiu 3% no sexo masculino e 5% no sexo feminino (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999).

3.8.2 Tratamento das Áreas Ganglionares

Para saber o estado dos gânglios linfáticos pode ser necessário realizar uma linfadenectomia da área de drenagem e respectivo estudo anatomopatológico. Clinicamente podem apresentar-se três situações (Santos, V. V., Pena, C. et al, 2004; Corell, J.J., 2008).

- Se existem gânglios palpáveis, realiza-se a técnica de punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Se esta técnica for positiva realiza-se a dissecação completa da área ganglionar, se negativa e a suspeita persiste, realiza-se a biópsia por excisão completa do gânglio, seguido da dissecação completa se existir invasão da área linfática.

- Se não existem gânglios palpáveis realiza-se a biópsia de gânglio sentinela (BGS), e numa segunda etapa realiza-se a dissecação ganglionar completa. Se necessário, outra técnica de estudo seria a dissecação ganglionar completa (linfadenectomia electiva) mas que está a ser abandonada por apresentar elevada morbidade (Corell, J.J., 2008; Stone, M., 2008).

- Se há metástases em trânsito, e ausência de outro tipo de metástases é possível realizar o tratamento cirúrgico destas.

A Técnica da Biópsia do Gânglio Sentinela

A biópsia do gânglio sentinela deve ser realizada em tumores ulcerados com índice de Breslow entre 0,75 milímetros a 1,0 milímetros e nível de Clark IV ou V e nos que têm índice de Breslow superior a 1,0 milímetros.(Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004; Stone, M., 2008).

A realização da técnica de localização e biópsia do gânglio sentinela, evita a execução de linfadenectomias desnecessárias, permitindo o estudo do gânglio sentinela e posterior dissecação ganglionar se este for positivo (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004).

A linfocintigrafia cutânea ou biópsia do gânglio sentinela é um exame auxiliar de diagnóstico, em que se procede à injeção intradérmica de um radiofármaco ^{99}Tc com uma vida média de 6 horas, de possível drenagem linfática e fagocitose, e que se deposita no primeiro gânglio linfático, o sentinela. Injecta-se 0,1 mL de ^{99}Tc nos quatro pontos cardinais do tumor ou da cicatriz de biópsia excisional. A imagem funcional da drenagem linfática faz-se com câmara gama. Não tem complicações locais e sistémicas além das complicações cirúrgicas, é uma técnica de execução simples (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Corell, J.J., 2008).

Tem como objectivo a visualização da distribuição anatómica dos vasos linfáticos de uma dada região da derme, identificação das estruturas ganglionares relacionadas com as vias de drenagem linfática (gânglio sentinela). Permite a orientação intraoperatória por sonda, a biópsia selectiva de estruturas ganglionares, o diagnóstico de doença ganglionar (micrometastização). Quando associada à análise anatómopatológica e imunohistoquímica do gânglio sentinela, evita a linfadenectomia desnecessária e permite estimar o prognóstico do paciente (Johnson, T.M., Sondak, V.K. et al, 2005; Izquierdo, J., Ochaita, P.L. et al, 2006; Corell, J.J., 2008; Stone, M., 2008).

Quando a biópsia do gânglio sentinela é positiva efectua-se a dissecação completa da cadeia ganglionar e terapia adjuvante. Esta técnica realiza-se em doentes com o diagnóstico de melanoma maligno da derme ou mucosas, sem evidência de metastização loco-regional ou à distância. É uma técnica de diagnóstico que estabelece o prognóstico

e selecciona os pacientes para futura dissecação ganglionar completa e respectiva terapia adjuvante. Não é considerada uma técnica de tratamento (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004; Corell, J.J., 2008).

Ainda não foi comprovada a relação entre a técnica e o aumento de sobrevida dos pacientes com melanoma (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004).

Durante o século passado, segundo Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004, a técnica de dissecação electiva dos gânglios linfáticos foi amplamente aceite no tratamento de melanomas de espessura entre 0,76-4,0 milímetros.

A técnica baseia-se na teoria que o melanoma em primeiro lugar drena por via linfática e posteriormente por via hemática. Actualmente sabe-se que quando o melanoma metastiza no território ganglionar já se disseminou também por via hemática, de modo que a identificação de metástases ganglionares é um indicador de metástases à distância (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

A dissecação electiva é recomendada em pacientes com idade inferior a 60 anos, e espessura da lesão tumoral entre 1,5 mm e 4mm. O objectivo desta técnica é realizar a linfadenectomia do local primário da drenagem linfática do tumor (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Santos, V. V., Pena, C. et al, 2004).

Quatro estudos prospectivos aleatorizados, da Organização Mundial de Saúde (WHO-1 Trial e WHO-14 trial), da Clínica Mayo e outro do Intergroup Melanoma Surgical Trial em Santos, V. V., Pena, C. et al, 2004, demonstraram que a dissecação electiva dos gânglios linfáticos não eleva a sobrevida dos doentes com melanoma

3.8.3 Tratamento das Metástases em Trânsito

O aparecimento de metástases em trânsito são mais frequentes em pacientes com melanomas localizados nas extremidades, com índice de Breslow superior a 4 milímetros, do que em melanomas de menor espessura e nos pacientes com biópsia do gânglio sentinela positivo. Quando existem metástases em trânsito, após um minucioso diagnóstico para eliminar outras localizações, deve-se realizar excisão em bloco desde a zona primária do tumor até à área ganglionar envolvida (Corell, J. J., 2008).

3.8.4 Tratamento Adjuvante

A terapêutica adjuvante encontra-se ainda em fase de ensaio e investigação clínica (imunoterapia, quimioterapia, terapia biológica) (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004; Corell, J.J., 2008). Realiza-se em pacientes em risco depois do tratamento correcto do tumor primitivo e das áreas ganglionares, sem que tenha sido demonstrado evidências de doença. A sua finalidade é eliminar a possibilidade de doença residual. Os pacientes com biópsia de gânglio sentinela positivo têm indicação para realizarem tratamento com Interferão- α 2b segundo Kirkwood, 1996 citado em Corell, J.J., 2008, mas com eficácia duvidosa. É preconizado a terapêutica adjuvante nos doentes com estádios II e III (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004; Corell, J. J., 2008).

Os melanomas de estadio II devem realizar Interferão- α 2a, 3 milhões de unidades/ m^2 /dia subcutânea três vezes por semana durante 18 meses iniciada após a cirurgia. Normalmente é bem tolerado este tratamento, com uma sobrevida de 3 anos de 84,4% (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Corell, J.J., 2008).

Nos estadios IIB-III realiza-se Interferão- α 2b, 20 milhões de unidades/ m^2 /dia intravenoso, cinco dias da semana durante 1 mês mais 10 milhões de unidades/ m^2 /dia subcutânea, três dias por semana durante 11 meses (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005; Santos, V.V., Pena, C. et al, 2006).

O Interferão (INF) geralmente é mal tolerado pelo doente, possui diversos efeitos secundários como a astenia, anorexia, hepatotoxicidade, neutropenia, alterações tiroideias, principalmente quando é administrado em doses elevadas. Os benefícios do Interferão- α 2b como tratamento adjuvante compensam a toxicidade inicial do tratamento (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Santos, V.V., Pena, C. et al 2004). Não aumenta a sobrevida global do doente mas eleva a sobrevida livre de doença por alguns meses, sendo a sobrevida livre de doença aos 5 anos de 10% (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004).

A perfusão hipertérmica isolada de um membro com citostáticos é praticada nas recidivas locais (até 2 cm da lesão primária), metástases em trânsito (metástases subcutâneas ou intracutâneas entre a lesão primária e a área ganglionar regional) e metástases regionais (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999).

3.8.5 Tratamento das Metástases à Distância

Na actualidade, a sobrevivência global é inferior a 6 meses e menos de 20% dos pacientes vivem até aos 12 meses. Quando a metástase é isolada (cutânea, subcutânea, ganglionar, pulmonar, cerebral, hepática, ou gastro-intestinal) e cirurgicamente acessível realiza-se a sua excisão. Através da cirurgia pode-se eliminar a metástase (cirurgia curativa), diminuir a massa tumoral (cirurgia citoreduzora) para facilitar a

acção da quimioterapia ou simplesmente actuar como cirurgia paliativa, aumentando a qualidade de vida do doente. Outro tratamento é a radioterapia que se utiliza nas grandes lesões inoperáveis envolvendo as mucosas e em doentes com melanoma a partir de lentigo maligno que não têm condições operatórias. A radioterapia pode levar à melhoria sintomática em doentes com metástases cerebrais, ósseas, mediastínicas e viscerais, podendo ser também uma terapia adjuvante da cirurgia ganglionar em doentes de elevado risco (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004)

O melanoma no estadio avançado é refractário à maioria dos tratamentos sistémicos, mas têm-se observado alguns benefícios com a utilização de modificadores biológicos e agentes citotóxicos. A quimioterapia é frequentemente indicada em doentes no estágio IV, em melanomas com metástases à distância, em trânsito ou metástases satélites não operáveis e em tumores primários em que não é possível realizar a excisão (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005). Poucos fármacos mostram eficácia contra o melanoma, entre eles incluem-se a dacarbazina, sendo este considerado o melhor agente, as nitrosureias e a cisplatina. A taxa de resposta objectiva varia entre 10% e 20%. Respostas completas são raras. As respostas observam-se com mais frequência em doentes com metástases cutâneas, linfáticas e pulmonares. A quimioterapia intensiva, de alta dose com ou sem transplante autólogo de medula óssea, pode ser uma opção- embora bastante tóxica - para doentes jovens com bom estado geral (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al 1999; Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004; Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z. et al, 2005).

3.9 O Seguimento

No seguimento (follow-up) deve constar de uma história clínica detalhada, um exame físico exaustivo: observação generalizada da superfície cutânea, pesquisa da cicatriz operatória, observação e palpação de gânglios linfáticos. Os doentes com história de melanoma maligno cutâneo devem realizar anualmente exames complementares de diagnóstico: hemograma, provas de função hepática (transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica), radiografia do tórax, ecografia abdominal (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999).

Em doentes com suspeita de metastização, em regra realizam outros exames complementares tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RMN), PET (tomografia por emissão de positrões) ou PET-TC (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999).

A radiografia de tórax tem uma baixa sensibilidade e especificidade, não deve ser considerada como exame de rotina em pacientes com melanoma localizado. Só se deve realizar quando há sintomatologia que justifique (Corell, J.J., 2008; Donohoe, K., 2008).

A TC e RMN são métodos de exploração clínica. A sua sensibilidade e especificidade dependem do tamanho e da localização das metástases (Corell, J. J., 2008; Donohoe, K., 2008).

As indicações para a realização da PET são as seguintes: doentes diagnosticados previamente com melanoma com suspeita de recidiva única ou baixa probabilidade de cirurgia radical; excepcionalmente para fins de estadiamento dos melanomas primários com elevada probabilidade de metastização, com índice de Breslow superior a 4 milímetros (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999; Donohoe, K., 2008).

A seguinte tabela mostra o seguimento que deve ser efectuado em cada estadio do tumor (Quadro 4).

Quadro 4 - Esquema de seguimento de melanoma maligno Adaptado de IPO Lisboa, 1999 (PHF – provas de função hepática; Rx- Radiografia, MM – Melanoma Maligno, TC – Tomografia computadorizada, RMN – Ressonância Magnética)

| Estadio 0 | EstadioIA | EstadioIB | EstadioIIA | EstadioIIB | EstadioIII | EstadioIV |
|---------------------------------------|--|---|---|--|--|--|
| MM in situ | MM ≤ 0,75 mm | MM > 0,65 a ≤ 1,5 mm | MM > 1,5 a ≤ 4,0 mm | MM > 4,0 mm | MM com metástases ganglionares | MM com metástases à distância |
| Clark I | Clark II | Clark III | Clark IV | Clark V | | |
| Margem 0,5 cm | Margem 1,0 cm | Margem 1,0 cm | Margem 1,0 a 2,0 cm | Margem 2,0 a 3,0 cm | | |
| Seguimento apenas | Seguimento apenas | Seguimento apenas | Gânglio sentinela + INF α em baixas doses | Gânglio sentinela + IFN α em baixas doses | Esvaziamento ganglionar + IFN em altas doses | Cirurgia das metástases + radioterapia + terapia adjuvante |
| Rx tórax + PHF+ Eco abdominal inicial | Rx tórax + PHF + ECO abdominal inicialmente anual | Rx tórax + PFH + Eco abdominal inicialmente anual | Rx tórax + PFH + Eco abdominal + TC/ RMN Inicialmente anual | Rx tórax + PFH + Eco abdominal + TC/RMN Inicialmente anual | Variável | Variável |
| 6/6 meses 2 anos, anualmente depois | 3/3 meses. 2 anos; 6/6 meses 3 anos; anualmente | 3/3 meses 2 anos; 6/6 meses 3 anos; anualmente | 3/3 meses. 3 anos; 6/6 meses. 2 anos; anualmente | 3/3 meses. 3 anos; 6/6 meses. 2 anos; anualmente | 3/3 meses. 5 anos; 6/6 meses depois | 3/3 meses. 5 anos; 6/6 meses depois |
| Seguimento em centro de ambulatório | | | Seguimento em centros de oncologia | | | |

3.10 A Prevenção do Melanoma

A prevenção do melanoma tem sido fulcral, uma vez que a detecção precoce é o factor que mais influencia o prognóstico do doente, pois à medida que a espessura do tumor aumenta, a sobrevida diminui (Pecegueiro, M., Bivar, J. et al, 1999).

A prevenção primária entende-se como a redução dos factores de risco, através de campanhas de prevenção, principalmente em populações de alto risco: incentivar a aprendizagem do autoexame da pele, informar sobre as características indicativas de melanoma, e reduzir a exposição solar, sendo esta medida o mais importante factor na prevenção de melanoma (Silva, J.M., 2001; Conejo-Mir, J. S., 2002). Algumas medidas de prevenção recomendadas são: evitar a exposição solar entre as 11 horas e as 17 horas, usar vestuário de protecção e chapéu de abas largas, óculos de sol, protector solar de factor superior a 15 e de trinta em trinta minutos (Silva, J.M., 2001; Heinzerling, L.M., Dummer, R., Panizzon; R.G. et al, 2002; Conejo-Mir, J. S., 2002). A prevenção primária é a forma mais eficaz para o controlo do melanoma maligno cutâneo (Conejo-Mir, J. S., 2002).

A prevenção secundária corresponde ao diagnóstico e tratamento numa fase inicial. Doentes com história de melanoma e familiares de doentes com melanoma deverão ser alertados para o aparecimento de novo melanoma e/ou metástases. O autoexame da pele consiste em inspeccionar cuidadosamente o corpo, devendo-se registar um mapa com a localização dos nevos detectados, assim como as suas dimensões e data do exame (Silva, J.M., 2001; Conejo-Mir, J.S., 2002). Deve ser realizado periodicamente de 3 em 3 meses pelo doente e anualmente pelo médico (Silva, J.M., 2001). Segundo Brody, M. S. et al, 2000 citado em Conejo-Mir, J. S., 2002, 60% dos doentes, na maioria mulheres, detectaram o seu melanoma. Têm surgido várias

campanhas que incidem na identificação de indivíduos com elevado risco de desenvolver melanoma maligno cutâneo: pessoas de fototipo I e II, com olhos azuis, antecedentes pessoais de melanoma, número elevado de nevos, síndrome de nevo displásico familiar (Conejo-Mir, J. S., 2002).

Prevenção terciária tem como objectivo limitar a morbilidade, e fornecer ao doente a melhor qualidade de vida (Markovic, S. N., Erickson, L.A. et al, 2007).

Diagnóstico e tratamento precoces podem permitir taxas de cura de cerca de 90% (APCC).

MATERIAIS E MÉTODOS

IV. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 População do Estudo

População pode ser definida como “todo o conjunto de indivíduos que possuem alguma característica comum”, sendo por vezes igualmente denominada por universo (Mausner, J. & Kramer, S., 1999).

A população deste estudo é constituída por 105 casos de melanoma maligno cutâneo referenciados, diagnosticados, estadiados e seguidos no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins, na Guarda. A escolha do distrito e do hospital deveu-se em parte pela localização próxima à Faculdade Ciências da Saúde, situada na Covilhã, onde o autor desempenha as suas actividades, e pelo Hospital de Sousa Martins ser um dos hospitais de ensino da Faculdade Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior.

Utilizou-se o estudo descritivo simples, que consiste em descrever simplesmente um fenómeno ou um conceito relativo a uma população, estabelecendo as características desta população ou de uma amostra desta (BEagle, R., Bonita, R. et al, 1993).

4.2 Análise Estatística

O presente estudo pode ainda ser classificado como sendo retrospectivo, em virtude dos dados terem sido analisados de Janeiro de 1995 até ao mês de Dezembro de 2007.

Procedeu-se à revisão dos processos clínicos, conservando o anonimato dos doentes, tendo obtido os seguintes dados: idade, sexo, data da primeira consulta, o tempo de evolução da lesão, localização anatómica da lesão, as características clínicas, a técnica de diagnóstico, características histológicas (subtipo, índice de Breslow, nível de Clark, presença de ulceração), a realização de alargamento cirúrgico, exames realizados incluindo a biópsia do gânglio sentinela, estadiamento proposto pela AJCC 2002, tratamentos efectuados e a evolução clínica.

Foi efectuada uma análise documental descritiva dos casos utilizando o programa Microsoft Office Excel 2007. Utilizando variáveis estatísticas como a média, a mediana (número no centro de um conjunto numérico), o desvio padrão (medida do grau de dispersão dos valores em relação ao valor médio (a média)) e cálculo de percentagens (Beagle, R. Bonita, R. et al, 1993).

4.3 Materiais

Com o objectivo de facilitar o processo de colheita da informação necessária para a execução deste trabalho, procedeu-se à revisão bibliográfica sobre a temática em questão, e à recolha dos processos clínicos, no período de 12 de Março a 20 de Abril de 2008, autorizados pelo presidente do conselho de administração e comissão de ética do Hospital de Sousa Martins (anexo 1 e 2).

A pesquisa de artigos científicos foi realizada no período de 1 de Dezembro a 11 de Abril de 2008, utilizando o motor de busca Google e as bases de dados do e-Medicine, Pubmed e UpToDate. Efectuou-se pesquisa nos sites da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, Melanoma Molecular Map Project,

Nacional Comprehensive Cancer Network e Instituto Português de Oncologia(IPO) do Porto.

As palavras-chave utilizadas foram as seguintes: melanoma maligno, melanoma cutâneo, cutaneous malignant melanoma, skin cancer, nevo, factores de prognóstico no melanoma, prognostic factors of melanoma, risk factors of melanoma, prevention of melanoma, sentinel node biopsy, management of malignant melanoma, epidemiology of cutaneous melanoma.

Seleccionaram-se os artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola e com data de publicação de 1987 até 2008, escolhendo os artigos com ‘‘abstract’’ e ‘‘fulltext’’.

Utilizaram-se também alguns livros, cedidos pela tutora Dr^a Maria Fátima Cabral, o livro *Dermatology secrets in color* publicado pela editora Mosby Elsevier em 2005, o livro *Skin Cancer* da editora MacGraw-Hill publicado em 2008 e o livro *Manual de Dermatologia y Venereologia* da Editorial Medica Panamerica do ano de 2008. Utilizaram-se também os seguintes livros: *Textbook of Dermatology – Fifth edition* da editora Blackwell Scientific Publications do ano 1992, *Dermatology In General Medicine – sixth edition* da editora McGraw Hill de 2003.

Recorreu-se às ‘Recomendações para o Diagnóstico, Estadiamento, Tratamento e Vigilância do Melanoma Maligno do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil – Centro de Lisboa’ de Março de 1999.

RESULTADOS

V. RESULTADOS

5.1 Descrição Quanto À Demografia e Clínica do Melanoma

No período entre 1995 a 2007 foi diagnosticado melanoma maligno cutâneo em 102 doentes, no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins na Guarda, sendo 68 casos do sexo feminino (67%) e 34 do sexo masculino (33%).

O total de melanomas diagnosticados foi de 105, 70 casos em mulheres (67%) e 35 casos em homens (33%). Foram detectados 2 casos de novo melanoma primário em 2 doentes, um do sexo feminino e outro do sexo masculino, e 1 caso de dois melanomas em simultâneo, numa doente do sexo feminino.

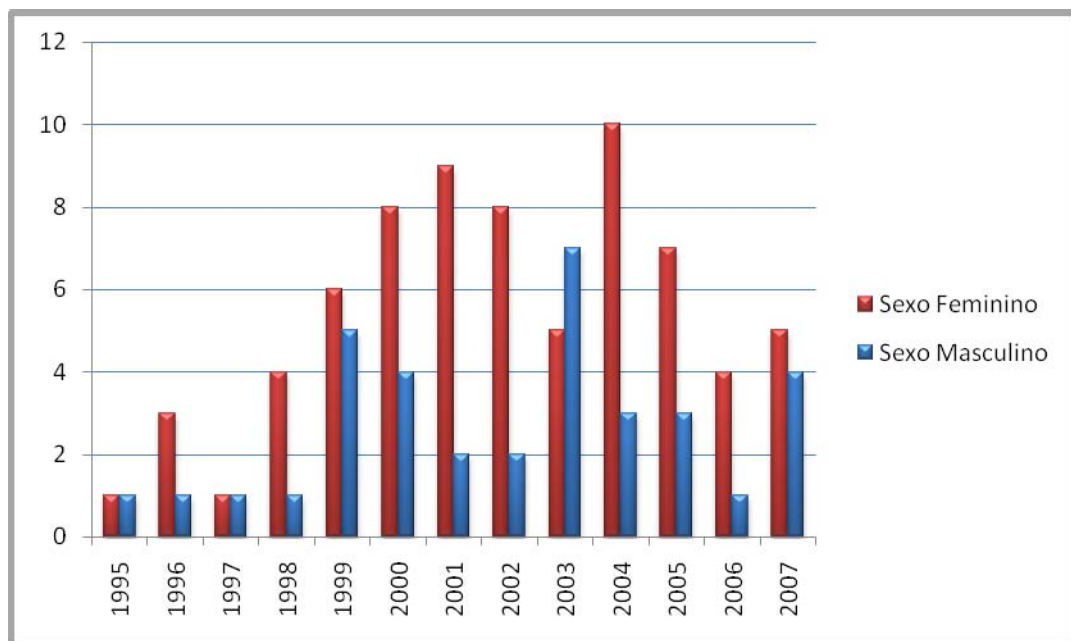


Gráfico 1 - Incidência anual de Melanoma Maligno Cutâneo, distribuída por género (n=105).

A idade média dos doentes na altura do diagnóstico foi de 64,4 anos para as mulheres (28 a 93 anos) e de 64,8 anos para os homens (27-95 anos). A mediana foi de 65,5 anos para as mulheres e 69 anos para os homens. O desvio padrão das idades para as mulheres foi de 17,09 e de 17,36 para os homens.

Ao longo dos anos observou-se uma variabilidade na incidência de melanoma maligno cutâneo, tendo sido registados apenas 2 casos de melanoma em 1995 e 1997.

A partir de 1998 até 2001 observou-se um aumento na incidência do número de casos diagnosticados de melanoma, tendo havido um decréscimo entre 2001 e 2004, ano durante o qual foram diagnosticados 13 novos casos de melanoma maligno cutâneo. A partir 2005 até 2007 houve uma diminuição de casos de melanoma maligno cutâneo (gráfico 1).

Dos 70 casos de melanomas em mulheres, a cabeça foi o local anatómico mais afectado totalizando 50% dos casos, sendo o membro inferior o segundo local de diagnóstico de eleição, com 20 % de casos de melanoma (gráfico 2).

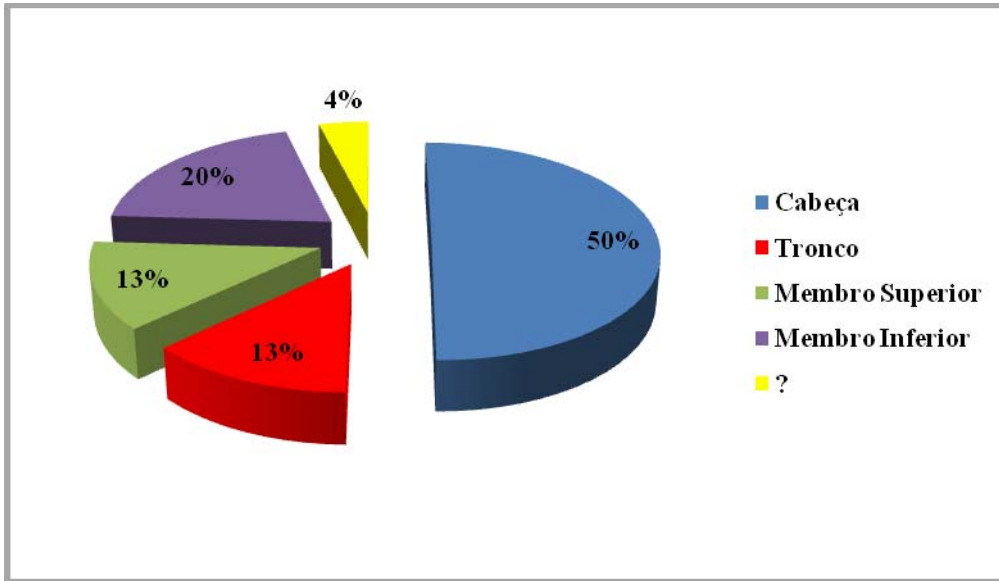


Gráfico 2 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo por local anatómico no sexo feminino (n=105).

Nos homens, dos 70 casos registados 40% localizavam-se na cabeça e 29% dos casos no tronco (figura 4).

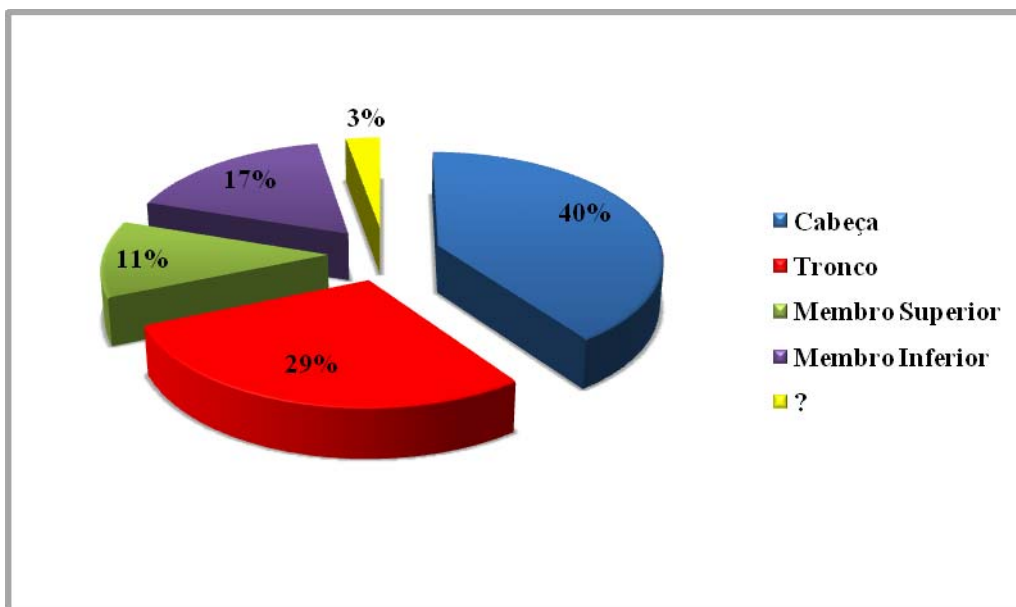


Gráfico 3 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo por local anatómico no sexo masculino (n=105).

A distribuição do melanoma maligno pelos diferentes segmentos corporais, cabeça, tronco, membro superior e membro inferior foi semelhante em ambos os sexos.

Ao longo dos 12 anos estudados, não foi observada alteração significativa da localização anatômica de melanoma.

A maioria dos doentes com melanoma são trabalhadores rurais.

5.2 Subtipos Histológicos de Melanoma

O subtipo de melanoma maligno cutâneo mais prevalente foi o melanoma de extensão superficial (SSM) com 45 casos. O segundo subtipo de melanoma foi o melanoma nodular (NM) com 26 casos, seguido do melanoma sobre lentigo maligno (LMM) com 20 casos, o acro-lentiginoso (ALM) com 4 casos e o melanoma subungueal com 2 casos. Os menos prevalentes foram o melanoma spitzóide (SPTZ) e o melanoma desmoplásico ambos com um único caso.

Em ambos os sexos predominou o melanoma de extensão superficial, observando-se 30 casos no sexo feminino e 15 casos no sexo masculino (gráfico 4).

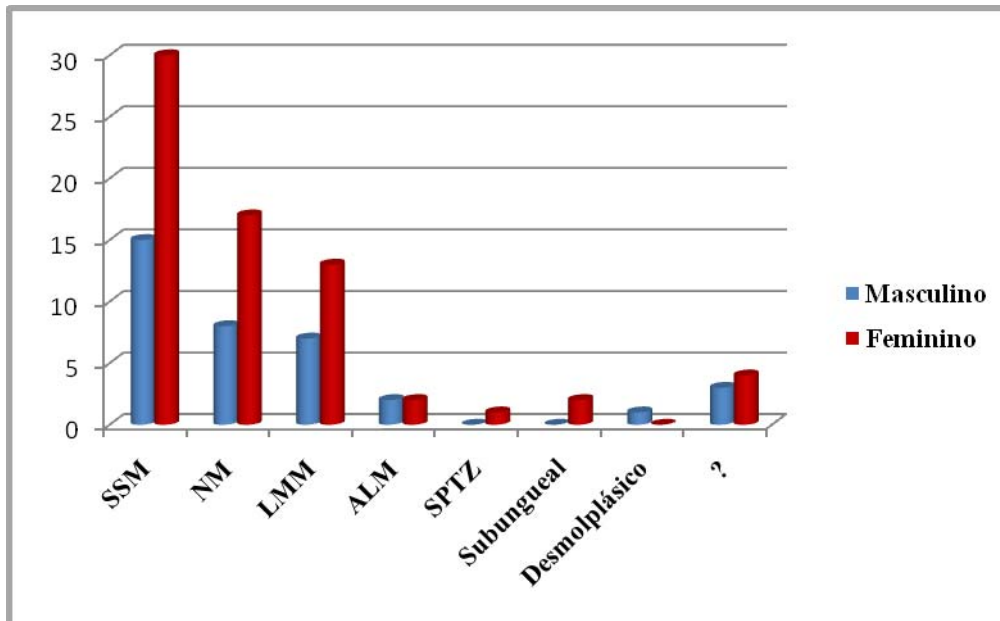


Gráfico 4 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo de acordo com o subtipo histológico e género (n=105).

O subtipo melanoma de extensão superficial (SSM) tem maior incidência na faixa etária superior aos 70 anos, tendo como localização preferencial a cabeça. O melanoma nodular (NM), também apresenta maior predilecção em doentes com idade superior a 70 anos, com localização predominante no tronco. O melanoma sobre lentigo maligno (LMM) atingiu especialmente a faixa etária superior a 70 anos e localiza-se preferencialmente no tronco (gráfico 5 e 6).

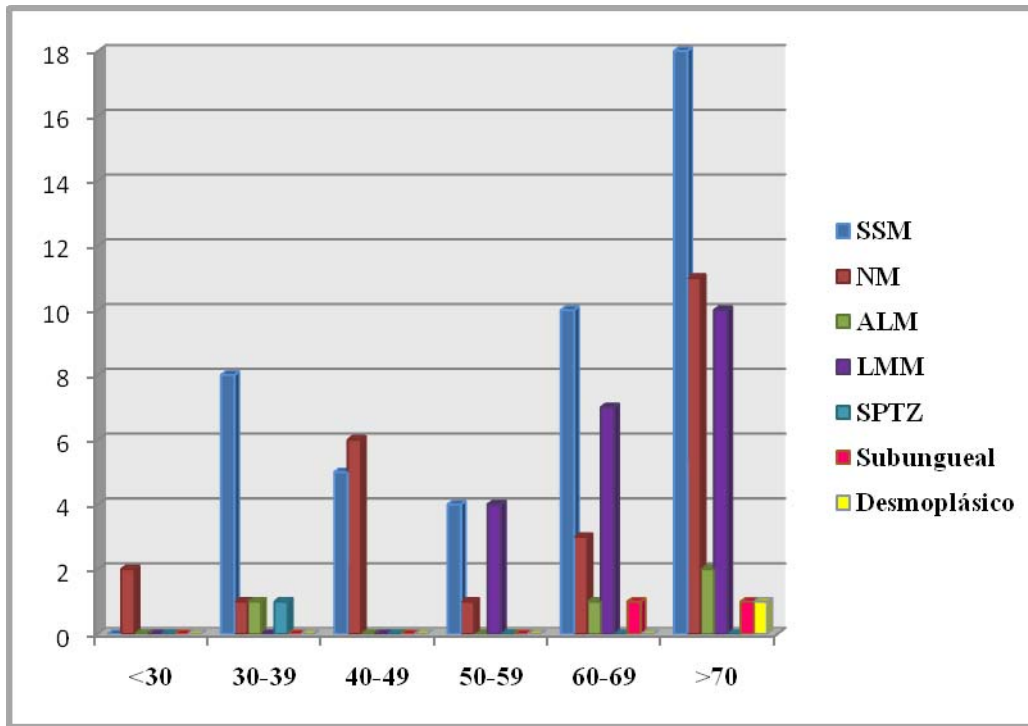


Gráfico 5 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo de acordo com o subtipo histológico e grupo etário (n=105).

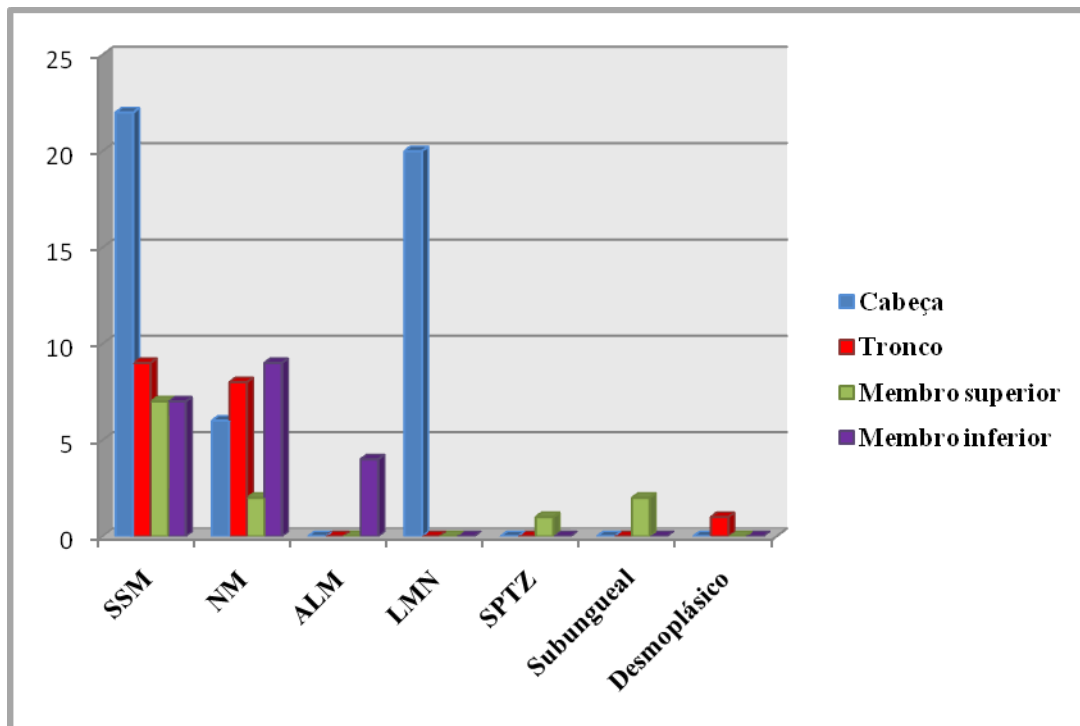


Gráfico 6 - Distribuição de Melanoma Maligno Cutâneo de acordo com o subtipo histológico e localização anatômica (n=105).

Houve um caso de melanoma desmoplásico localizado no tronco num doente do sexo feminino de 89 anos. O caso de melanoma spitzóide (SPTZ) localizava-se no braço de um doente do sexo feminino de 34 anos de idade.

5.3 Tempo de Evolução das Lesões

21 doentes desconheciam o tempo de evolução, 27 doentes referiam tempo de evolução inferior a 12 meses e 49 doentes referiam tempo evolução da lesão foi superior a 12 meses (gráfico 7).

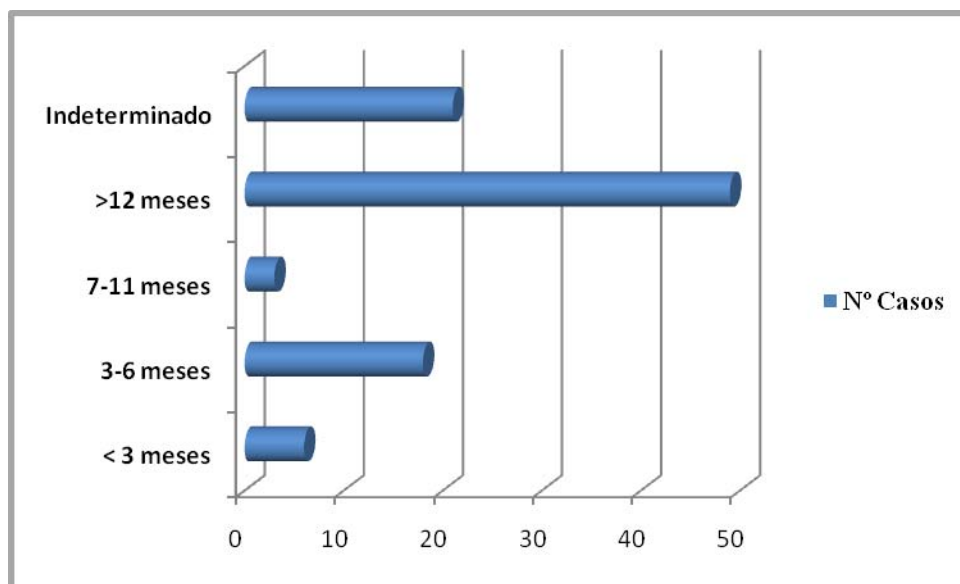


Gráfico 7 - Evolução no tempo das lesões (n=105).

5.4 Factores de Prognóstico

A média do índice de Breslow foi de 3,01 milímetros (0,18-17 milímetros), a mediana de 1,75 e o desvio padrão de 3,37, sendo a menor espessura (0,18 milímetros) observada num doente do sexo masculino de 74 anos de idade, com melanoma de

extensão superficial (SSM) localizado no tronco e com evolução superior a 12 meses (gráfico 8).

A maior espessura (17 milímetros) foi observada num doente do sexo masculino, de 63 anos, com melanoma acro-lentiginoso (ALM) localizado no membro inferior e apresentando ulceração ao nível da lesão.

26% das lesões apresentavam índice de Breslow inferior a 1 milímetro (gráfico 8).

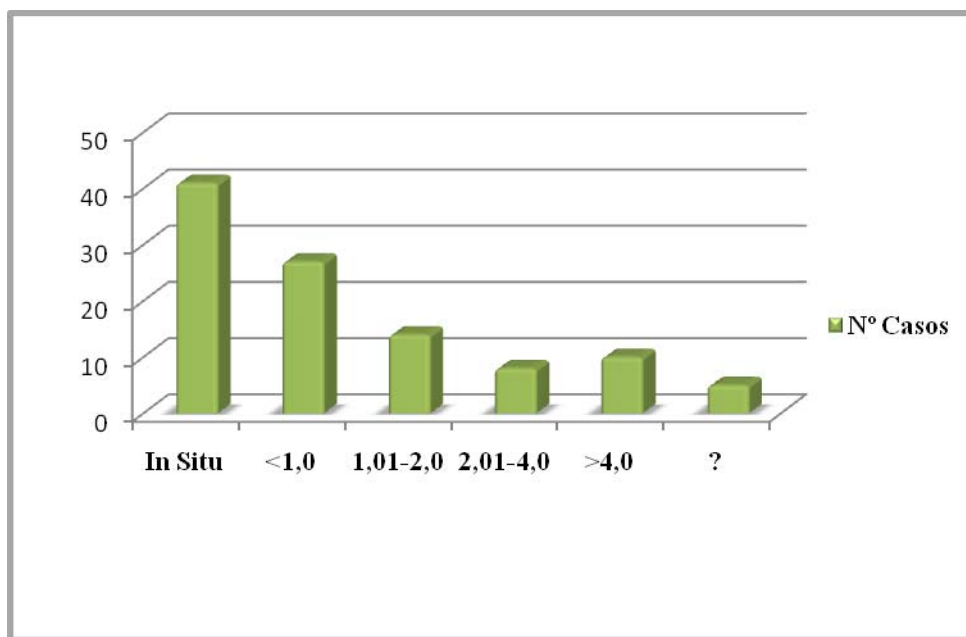


Gráfico 8 - Índice de Breslow (mm) (n=105).

Do ponto de vista histológico, houve uma predominância do nível de Clark I (41 casos), seguido de nível de Clark II (18 casos) e do nível de Clark IV (17 casos) (gráfico 9).

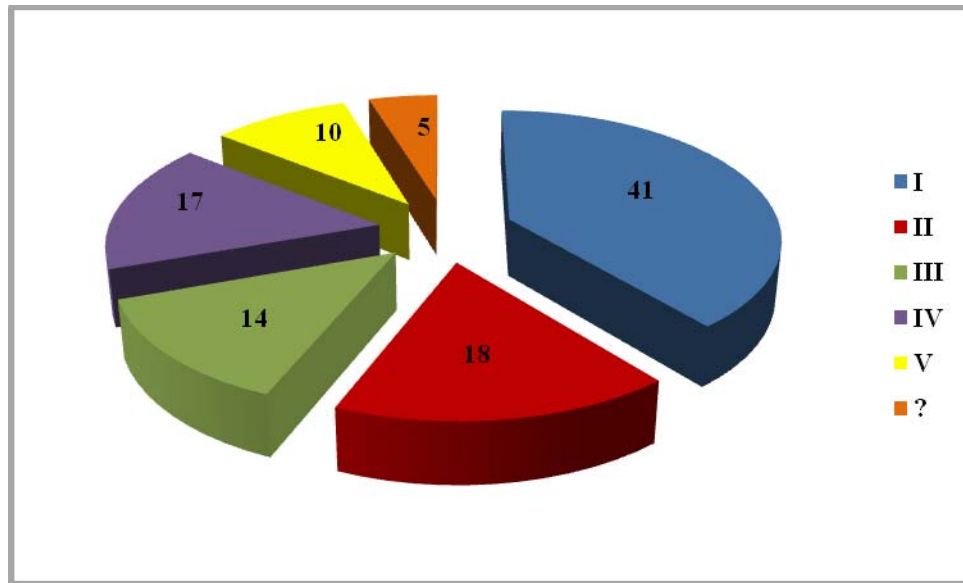


Gráfico 9 - Nível de Clark (n=105).

A ulceração esteve presente em 21 doentes com melanoma maligno cutâneo, em 3 casos de melanomas com espessura inferior a 1 milímetro. 11 doentes com ulceração faleceram.

As lesões precursoras de melanoma maligno foram reportadas em 37% dos casos (39 doentes), 25 casos de melanoma extensão superficial (SSM), 7 de melanoma nodular (NM), 2 de melanoma acro-lentiginoso (ALM), 4 de melanoma sobre lentigo maligno (LMM), 1 de melanoma spitzóide (SPTZ) (gráfico 10).

Em relação ao tipo de lesão, observaram-se 21 nevos melanocíticos adquiridos, 10 nevos congénitos, 7 nevos atípicos e 1 nevo azul num doente com melanoma nodular.

Conhece-se apenas um caso de um doente, do sexo masculino de 31 anos, com antecedente familiar de melanoma maligno cutâneo.

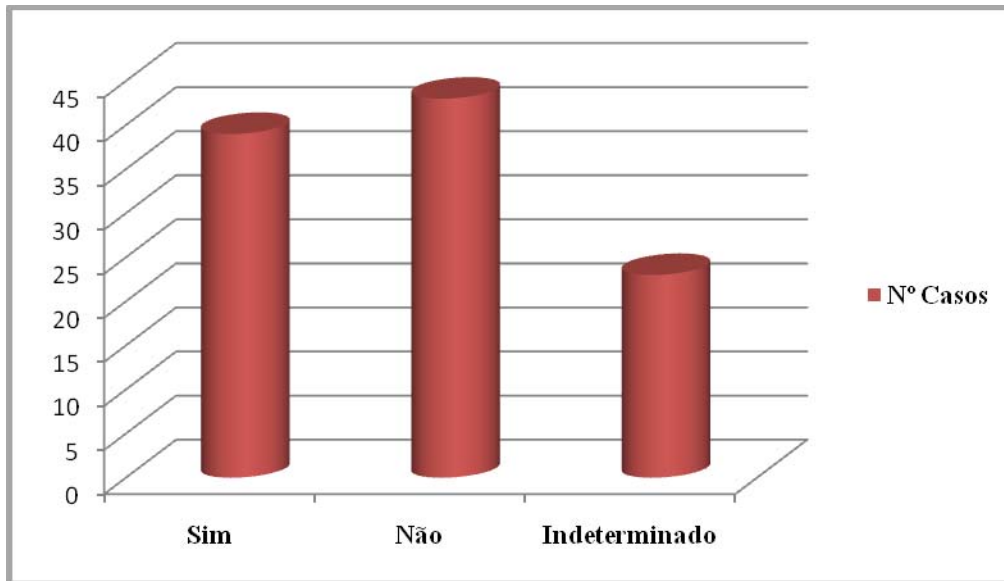


Gráfico 10 - Presença de Nevos (n=105).

5.5 Estadiamento dos Melanomas

Os 105 casos diagnosticados foram estadiados de acordo com o sistema proposto pelo American Joint Committee On Cancer (AJCC) de 2002 (5 doentes não estadiados por não ser possível determinar nem o índice de Breslow nem o nível de Clark) (tabela 1).

A maioria dos casos encontrava-se no estágio 0 (39% dos casos), correspondendo ao melanoma *in situ*, e no estágio IA (17% dos casos). Apenas 8% dos doentes pertenciam ao estágio III e 10% dos doentes ao estágio IV (tabela 1).

Tabela 1- Estádios da AJCC 2002 (n=105).

| <i>Estádios</i> | Número de Casos |
|---------------------|------------------------|
| <i>0</i> | 41 |
| <i>IA</i> | 18 |
| <i>IB</i> | 9 |
| <i>IIA</i> | 5 |
| <i>IIB</i> | 5 |
| <i>IIC</i> | 4 |
| <i>III</i> | 8 |
| <i>IV</i> | 10 |
| Inespecífico | 5 |

Na avaliação clínica posterior dos casos de melanoma, registaram-se 10% de metástases (10 casos) e 18% de falecidos (19 casos).

5.6 Factores de Prognóstico e Falecimentos

A morte e as metástases foram mais frequentes em melanomas com localização no tronco e membros inferiores, nos subtipos nodular e acro-lentiginoso, nos níveis de Clark III e IV e em tumores com espessura superior a 4,0 milímetros (gráficos 11,12,13 e 14).

As metástases localizaram-se preferencialmente, em ordem decrescente de frequência, nos gânglios axilares, na pele, fígado, pulmão e cérebro.

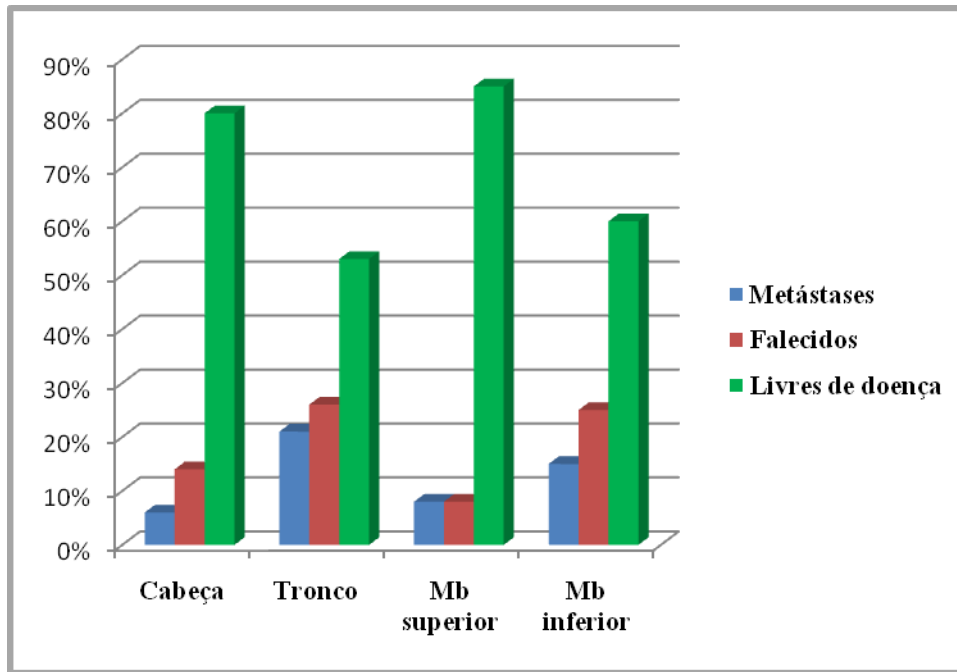


Gráfico 11 - Estado do doente e localização anatômica de Melanoma Maligno Cutâneo (n=105).

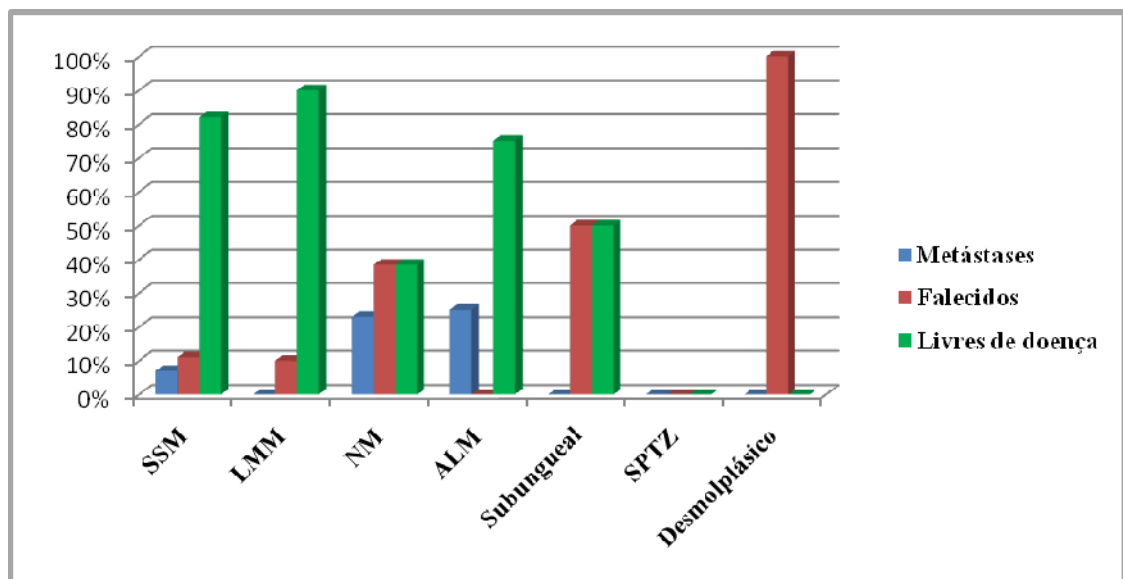


Gráfico 12 - Estado do doente e o subtipo de Melanoma Maligno Cutâneo (n=105).

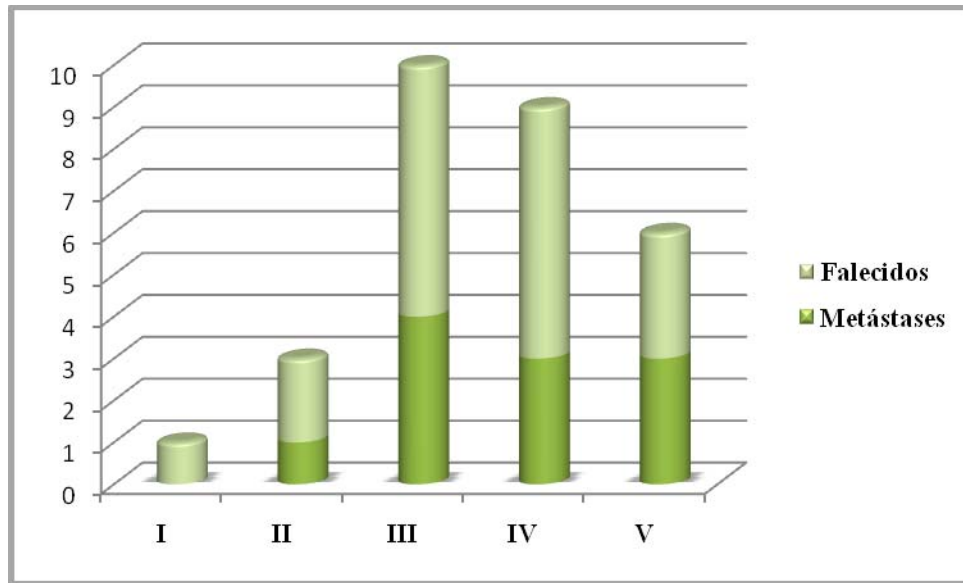


Gráfico 13 - Nível de Clark e estado do doente (n=29)

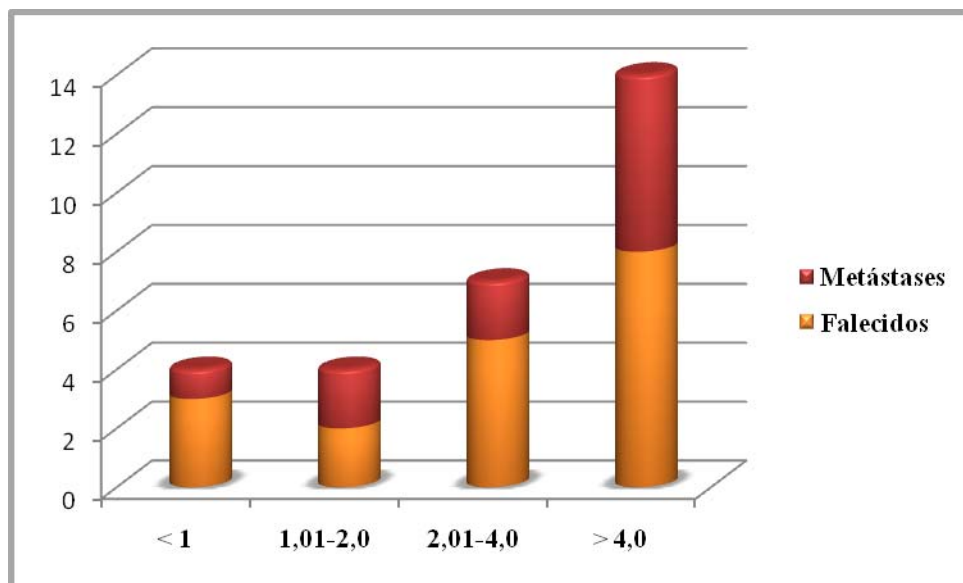


Gráfico 14 - Índice de Breslow (mm) e estado do doente (n=29).

A mortalidade relacionada com melanomas, de causa directa, ocorreu em 18 doentes, correspondendo a 17% de casos. Dos 18 doentes falecidos de causa directa, 6 pertenciam ao estágio III e 7 doentes ao estágio IV (gráfico 15 e 16).

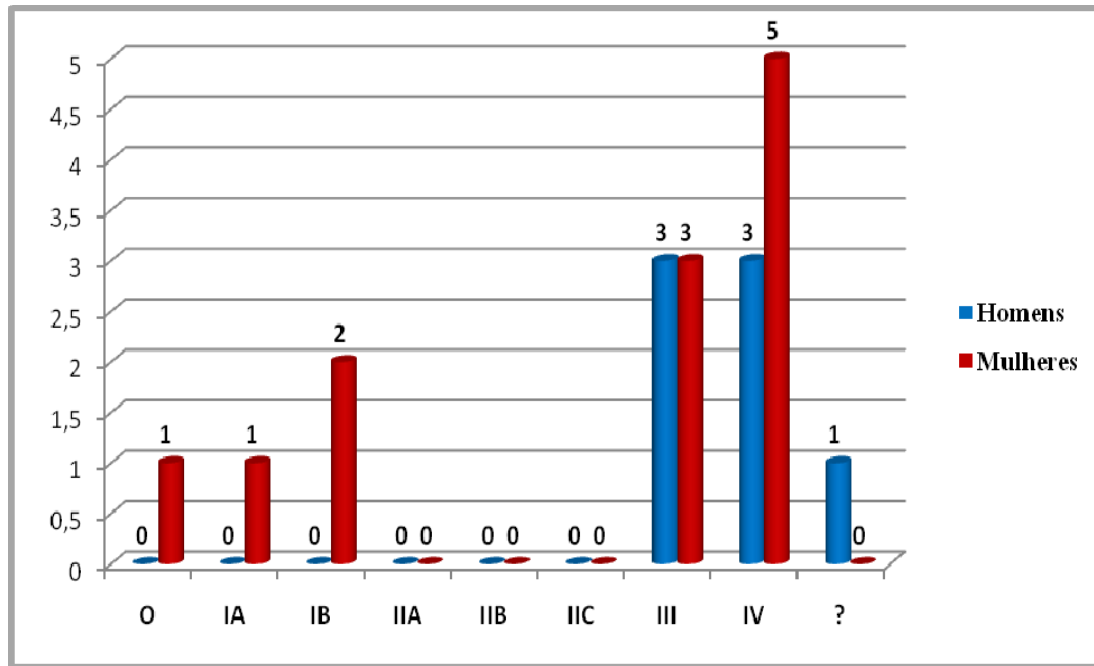


Gráfico 15 - Estadio clínico e mortalidade (n=19).

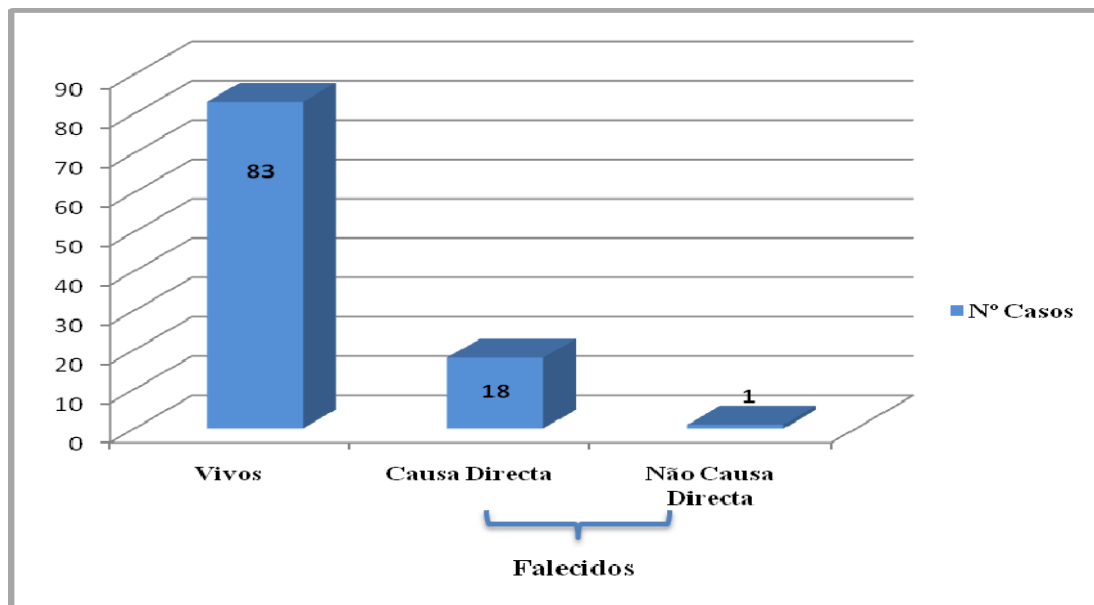


Gráfico 16 - Mortalidade em doentes com Melanoma Maligno Cutâneo (n=102).

As características clínicas dos 12 pacientes que faleceram por melanoma maligno e com metástases, durante os 12 anos estudados (Quadro 5).

Quadro 5 - Doentes falecidos e presença de metástases (SSM - Melanoma de Extensão Superficial; NM - Melanoma Nodular; P - Pulmão; C - Cérebro; F – Fígado, F- Feminino, M - Masculino).

| Sexo | Idade | Subtipo de Melanoma | Localização | Estadio Inicial | Metástases |
|------|-------|---------------------|-------------|-----------------|--------------|
| F | 64 | SSM | Tronco | III | Satélites |
| M | 82 | NM | Mb inf. | IV | Regional |
| M | 53 | SSM | Tronco | III | Cutânea |
| M | 73 | NM | Tronco | IV | Regional |
| F | 87 | NM | Mb. Inf. | III | Visceral (P) |
| F | 86 | NM | Cabeça | IV | Satélite |
| F | 65 | NM | Cabeça | III | Satélite |
| F | 89 | NM | Tronco | IV | Visceral (F) |
| M | 83 | NM | Cabeça | IV | Visceral (F) |
| F | 44 | NM | Mb. Inf. | IV | Visceral (C) |
| F | 89 | Desmoplásico | Tronco | IV | Visceral (F) |
| F | 73 | Subungueal | Mb. Sup. | Ib | Cutânea |

5.7 Biópsia do gânglio sentinela, Tratamento cirúrgico e Vigilância

No Hospital de Sousa Martins a biópsia de gânglio sentinela realiza-se nos casos em que o índice de Breslow é superior a 1 mm. Poderá ser realizada nos casos com índice de Breslow entre 0,75 – 0,99 mm associado a nível de Clark IV ou V e presença de ulceração. Podendo-se ponderar a realização desta técnica nos casos de melanomas

de localização axial, em indivíduos de idade jovem, alto índice mitótico, invasão angiolinfática, regressão histológica significativa, componente de crescimento vertical.

Inicialmente a biópsia do gânglio sentinela era realizada no Instituto Português de Oncologia de Coimbra, tendo sido implementada, a partir de 2000, nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os doentes após a realização da biópsia do gânglio sentinela, em Coimbra, são posteriormente reenviados para o Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins, na Guarda, para seguimento.

A partir de 2000 foi realizada biópsia de gânglio sentinela em 9 doentes, maioritariamente com índice de Breslow superior a 1 mm (um caso de melanoma in situ, de subtipo extensão superficial, de localização a nível do tronco num indivíduo jovem). A pesquisa de gânglio sentinela realizada neste grupo de doentes foi negativa.

Confirmado o diagnóstico de melanoma cutâneo maligno foi realizado alargamento cirúrgico em 90 casos (2 doentes recusaram o tratamento e 10 transferidos para outro hospital para consulta/decisão terapêutica), com margens de segurança estipuladas de acordo com o índice de Breslow, em média dois meses após diagnóstico.

No período de vigilância, dos 105 casos de melanoma foram diagnosticados 3 casos (3%) de um novo melanoma primário. A localização e o subtipo do novo melanoma foram coincidentes com o primeiro diagnóstico em 2 casos. Houve um doente com 2 melanomas em simultâneo, no mesmo ano, com a mesma localização mas de subtipos de melanoma diferentes. O índice de Breslow do segundo melanoma foi superior ao primeiro melanoma, havendo a exceção de um dos casos em que o segundo melanoma apresentava um índice de Breslow inferior ao primeiro.

A grande parte dos doentes que tiveram melanoma, continua em seguimento no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins.

DISCUSSÃO DE RESULTADOS

VI. DISCUSSÃO DE RESULTADOS

A incidência de melanoma maligno cutâneo tem vindo a aumentar nas últimas décadas, devendo-se à maior acuidade diagnóstica, maior detecção de melanomas, mas também devido às modificações de estilo de vida e hábitos de exposição solar principalmente durante a infância e à crescente cultura do bronzeado associado à teoria da beleza (Sanchez, J.H.G., Eisman, A.B. et al, 2006).

Durante o período do estudo retrospectivo, no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins, entre 1995 a 2007, observou-se um aumento de incidência de melanoma cutâneo entre 1995 a 2001. Houve uma diminuição da incidência entre 2001 a 2004, com um pico de novos casos de melanoma em 2004 e nova diminuição de incidência em 2007.

A incidência de melanoma afecta sobretudo as mulheres, cerca de 67% dos casos, como se verifica noutros trabalhos como Ferreira, M., Costa, V. et al, 2007 e Alves, R., Esteves, T. et al, 2007.

A idade média de diagnóstico dos doentes com melanoma está em concordância com alguns dos dados epidemiológicos publicados (Neto, V., Rija, H. et al, 1999). A idade média foi de 64 anos, sendo a faixa etária dos 70 anos predominante neste estudo com 40% de casos de melanoma em relação com a população idosa na região estudada. SEER, 2002 mostra uma elevada incidência em pacientes idosos, menor exposição solar durante a infância, e maior consciencialização da população à cerca dos hábitos solares.

Os locais mais afectados foram cabeça e membro inferior nas mulheres, cabeça e tronco nos homens, estando de acordo com os dados recentes (Neto, V., Rija, H. et al, 1999; Alves, R., Esteves, T. et al, 2007; Clark, L.N., Shin, D.B. et al, 2007), que

apontam alterações a nível da distribuição anatómica dos melanomas em cada género, com tendência para a diminuição de novos casos nos membros inferiores, o que poderá ser explicado, como já foi citado anteriormente pelas tendências de moda, cultura do bronzeado que condicionam as alterações das áreas expostas ao sol (Whiteman, D.C., Stickley, M. et al, 2006). As mulheres expõem-se mais ao sol do que os homens, devido à utilização de poucas peças de vestuário.

É de referir que a população em estudo é sobretudo rural com exposição solar constante.

A dose de radiação ultravioleta pode influenciar a distribuição anatómica dos melanomas (Desmond, R.A.& Soong, S.J., 2003).

Histologicamente predominou o subtipo de melanoma de extensão superficial, em segundo o melanoma nodular, seguido do lentigo maligno, do melanoma acrolentiginoso, do melanoma subungueal, do melanoma spitzóide e do melanoma desmoplásico, coincidindo com outros estudos realizados (Catorze, M.G., Cabeças, M.A. et al, 1998; Neto, V, Rija, H. et al, 1999; Ferreira, M., Costa, V. et al, 2007; Alves, R., Esteves, T, et al, 2007).

O elevado número de casos de melanoma de extensão superficial (43%) e também de melanoma lentigo maligno (19%) é o reflexo da constante exposição solar em que os pacientes estão envolvidos e também devido ao tipo de população do estudo que é constituída essencialmente por pessoas com idade superior a 70 anos (40%). O melanoma a partir de lentigo maligno é 74 vezes mais frequente na cabeça do que em outro local (Desmond, R.A.& Soong, S. J., 2003).

No estudo realizado, o subtipo predominante quer em mulheres quer em homens foi o melanoma de extensão superficial. Este tipo de melanoma é predominante nas idades superiores a 60 anos e localiza-se essencialmente na cabeça e tronco. Estes dados são discordantes em relação a outros estudos, de acordo com a literatura este tipo de melanoma surge com mais frequência no tronco em homens e nos membros inferiores em mulheres, afectando sobretudo adultos com média de idade de 45 anos (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., et al 2005; Markovic, S.N., Erikson, L.A. et al, 2007; Corell, J.J., 2008).

É de salientar que o subtipo de extensão superficial se associa a exposições solares intermitentes e queimaduras solares agudas (Sanchez, J.H.G., Eisman, A.B. et al, 2006; Markovic, S.N., Erikson, L.A. et al, 2007; Corell, J.J., 2008).

Observaram-se 41 casos de melanoma in situ e uma diminuição de melanomas em estádios avançados (16%). Cerca de 12% dos tumores apresentavam espessura superior a 4,0 milímetros.

O índice de Breslow variou entre 0,18 milímetros a 17 milímetros. O melanoma de maior espessura foi observado no subtipo de melanoma acro-lentiginoso, estando de acordo com Corell, J.J., 2008 que refere que este tipo de melanoma tem um elevado grau de malignidade e índice de Breslow elevado, apresentando-se quase sempre ulcerado.

Estudos realizados, para validação do estadiamento de melanoma cutâneo da AJCC, em 17,600 doentes dos EUA, Europa e Austrália, demonstravam que apenas 10% de melanomas cutâneos tinham espessura superior a 4,0 milímetros e 40% apresentavam espessura inferior ou igual a 1 milímetro (Balch, C.M., Soong, S.J. et al, 2001).

A ulceração esteve presente em 21 casos (20%) de melanoma maligno cutâneo, dos quais 11 doentes faleceram. Em 3 casos (14%) a ulceração ocorreu em melanomas com espessura inferior a 1 milímetro. Segundo Bach, C.M., Soong, S.J. et al, 2001 referem que 35% dos melanomas ulcerados foram detectados em doentes com doença localizada dos quais 6% de casos eram de espessura inferior a 1 milímetro.

A maioria dos casos encontrava-se nos estádios 0 e I (55%). Quanto ao estágio I, 3 doentes faleceram passado em média 2 anos de vida. Faleceram 6 doentes no estadio III e 7 no estadio IV.

No Hospital de Sousa Martins a biópsia de gânglio sentinela realizou-se nos casos em que o índice de Breslow foi superior a 1 milímetro. Esta técnica poderá ser realizada nos casos em que o índice de Breslow apresenta-se entre 0,75 – 0,99 mm associado a nível de Clark IV ou V, presença de ulceração, podendo ponderar-se a realização desta técnica nos casos de melanomas de localização axial, em indivíduos de idade jovem, alto índice mitótico, invasão angiolinfática, regressão histológica significativa, componente de crescimento vertical.

A biópsia de gânglio sentinela, a partir de 2000, foi realizada em 9 doentes, maioritariamente com índice de Breslow superior a 1 milímetro, em que a pesquisa de gânglio sentinela foi negativa.

A biópsia de gânglio sentinela identifica doentes que podem beneficiar com a terapia adjuvante, identifica se há afecção ganglionar relacionando com o risco de recidiva e mortalidade (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004). Segundo Kettlewell, S., Moyes, C. et al, 2006, referem que o factor de prognóstico para a sobrevida do doente é o gânglio sentinela. Nos casos em que há invasão ganglionar, os factores de prognóstico são: o número de gânglios com invasão tumoral e o grau de afectação ganglionar

(microscópica ou macroscópica), que se relacionam com o risco de recidivas e mortalidade (Santos, V.V., Pena, C. et al, 2004).

Realizou-se alargamento cirúrgico em 90 pacientes com margens de segurança estipuladas de acordo com o índice de Breslow, em média 2 meses após diagnóstico. 2 pacientes recusaram o tratamento e 10 foram transferidos para outro hospital para consulta/decisão terapêutica ou realização de gânglio sentinela. A detecção precoce e a excisão tumoral por cirurgia confirmaram a importância na redução da morbidade e mortalidade (Langley, R.G., Barnhill, R.L. et al, 2003 citado em Alves, R., Esteves, T. et al, 2007).

De acordo com a literatura pode-se observar que o menor risco de metastização e taxa de mortalidade dependem do índice de Breslow e da presença de ulceração (Azevedo, G. & Mendonça, S., 2002; Ferreira, M., Costa, V. et al, 2007).

As metástases e número de falecidos foram mais frequentes nos melanomas com localização no tronco e membros inferiores, nos subtipos nodular e acro-lentiginoso, nos níveis III e IV, e nos melanomas com espessura superior a 2,01 milímetros, estando de acordo com a literatura (Catorze, M.G. Cabeças, M.A. et al, 1998).

A metastização foi mais frequente a nível ganglionar, o que está de acordo com a literatura (Barnhill, R.L., Mihm, M. C., et al, 2008). que refere que as metástases em 60% dos pacientes localizam-se nos gânglios linfáticos.

O aumento de incidência mundial de melanoma, a tendência crescente para a estabilização da mortalidade e taxas de sobrevida que se elevam progressivamente, (Azevedo, G. & Mendonça, S., 2002) devem-se em parte aos avanços das técnicas de diagnóstico. Actualmente há uma tendência decrescente da taxa de mortalidade de casos por melanoma em mulheres, que se deve em parte pela preocupação das mulheres na

procura de serviços de saúde, alertadas pelas modificações morfológicas de algum nevo ou alterações da pele (Lens, M.B. & Dawes, M., 2004). Os pacientes que faleceram, 17% eram do sexo feminino e 20% do sexo masculino.

Pelos resultados obtidos os melanomas a partir de lentigo maligno e nodular apresentam pior prognóstico resultando em 10% e 38,5% dos falecidos, respectivamente. O melanoma nodular caracteriza-se por ter um aparecimento tardio, é considerado um tumor invasivo, e não possui fase de crescimento radial apresentando potencial elevado de metastização (Corell, J.J., 2008).

A mortalidade em relação a outros subtipos de melanoma foi de 11% para o melanoma de extensão superficial O subungueal apresentou uma percentagem elevada de falecimentos, por existir dois únicos casos de melanoma, tendo um deles falecido.

O diagnóstico de melanoma maligno cutâneo eleva o risco de desenvolver um segundo melanoma primário, que pode ser síncrono ou metácrono, principalmente nos dois primeiros anos após o diagnóstico. No estudo realizado 3% dos doentes desenvolveram um segundo melanoma primário, com o índice de Breslow inferior quando comparado com o primeiro, há exceção de um caso. Este grupo de risco beneficia da vigilância médica para o diagnóstico precoce de um possível desenvolvimento de segundo melanoma (Ferreira, M., Costa, V. et al, 2007).

O estudo teve algumas limitações pois nem todos os processos, incluídos no período de tempo analisado, foram acessíveis. Havendo dificuldade na recolha dos dados.

Deparei-me também com a falta de informação nalguns processos devido à pouca disponibilidade por parte dos profissionais de saúde em registarem devidamente a informação dos doentes. A inexistência de informatização dos dados e de uma base de

dados coesa que permitisse a consulta rápida dos dados clínicos de pacientes com melanoma maligno cutâneo.

CONCLUSÕES

VII. CONCLUSÕES

A incidência de melanoma maligno cutâneo, a nível mundial, tem vindo a aumentar ao longo dos anos, passando dos 3% para 8 % dos casos anuais (NCCN, 2007 citado em Alves, R., Esteves, T. et al, 2007).

Nos últimos anos, no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital de Sousa Martins, observou-se uma redução dos novos casos de melanoma maligno cutâneo. Tendo-se observado um predomínio da incidência em mulheres, em praticamente todas as faixas etárias, com predomínio das lesões na cabeça e membros inferiores estando de acordo com a literatura mais recente. Os locais mais afectados pelo melanoma nos homens foram essencialmente a cabeça e o tronco.

O subtipo de melanoma maligno cutâneo mais prevalente foi o de extensão superficial, sendo explicado pela intensa exposição solar, pois a maioria da população em estudo eram trabalhadores rurais.

A incidência de melanoma cutâneo foi superior no grupo etário dos 70 anos, devido às características da população em estudo.

O índice de Breslow e a presença de ulceração, de acordo com a literatura são importantes factores de prognóstico, como foi também observado neste estudo.

A detecção foi precoce uma vez que maioria dos casos de melanomas encontrava-se no estágio 0, correspondendo ao melanoma in situ.

Nas mulheres o aumento da taxa de sobrevida e a tendência decrescente da mortalidade por melanoma é atribuída à detecção precoce.

Uma detecção no estadio inicial é o factor que mais influencia a sobrevivência do doente.

A prevenção dos factores de risco principalmente a exposição solar, através de programas interactivos, com a população em geral, programas com incidência nas escolas, torna-se um importante passo para reduzir significativamente a incidência e a mortalidade por melanoma cutâneo maligno.

Perspectivas Futuras

A incidência e a mortalidade por melanoma maligno cutâneo têm vindo a aumentar nestas últimas décadas, sendo de considerar a detecção e a excisão cirúrgica precoce como terapêuticas efectivas (Lugovic, L., Situm, M. et al, 2005).

A prevenção primária neste tipo de tumor é um investimento fundamental, no presente e no futuro, para a redução da incidência e mortalidade por melanoma maligno cutâneo (Mir, J.S.C., 2002; Demierre, M.F. & Geller, A.C., 2008). Desenvolver programas que tenham as seguintes prioridades: reduzir a exposição à radiação ultravioleta e incentivar a população à fotoprotecção quer com fotoprotectores com elevado índice quer com a utilização de roupa adequada (roupas com fotoprotecção); desenvolver programas de ensino do auto-exame da pele; promover programas de educação não só para profissionais de saúde e estudantes da área da saúde como também para crianças e adolescentes em idade escolar. (Mir, J.S.C., 2002). Sensibilizar as autarquias a criar mais áreas de sombra, tendo como objectivo a protecção solar, nas áreas comerciais, de lazer, nos espaços infantis, e recreios escolares.

Para além do tratamento cirúrgico, considerado o tratamento principal no melanoma, não se deve descurar de outros tipos de tratamentos como a quimioterapia, a imunoterapia, a radioterapia e a terapia com modificadores biológicos (Interleucina-2, Interferão-alfa, Interferão-gama) (Lugovic, L., Situm, M. et al, 2005). Nos últimos anos, têm vindo a desenvolver-se a vacina para o melanoma, tratamentos com anticorpos monoclonais e tratamento adjuvante, como o interferão alfa, que eleva a sobrevida dos doentes com melanoma maligno cutâneo num estadio avançado (Lugovic, L., Situm, M. et al, 2005).

Inúmeros agentes de quimioterapia têm demonstrado actividade no tratamento das metástases à distância, como a Dacarbazina, eleito o agente mais eficaz em relação a outros citostáticos (Lugovic, L., Situm, M. et al, 2005).

Segundo Alonso, S.R., Ortiz, P. et al, 2004 citado em Wainstein, A.J. & Belfort, F.A., 2004, a descoberta da predisposição genética para desenvolvimento de melanoma, permite actuar numa etapa mais precoce da doença. Vários marcadores como o Ki67, p16 (INK4a), p21 (IP1) e BCL-6 estão a ser estudados por técnicas de *Microrray* para que seja possível, no futuro próximo, determinar um modelo de evolução do tumor e orientar o tratamento para cada doente.

BIBLIOGRAFIA

VIII. BIBLIOGRAFIA

Alves, R., Esteves, T., Marote, J., Caldeira, C., Neves, P. C. & Faria, A., 2007, 'Malignant melanoma review of 7 years (1998-2004) at Hospital Central of Funchal', *Skin Cancer*, vol. 22, pg. 181-189.

Amaro, J., 2007, 'Cancro Cutâneo – factos e números', [online] disponível no site www.apcc.online.pt

Austoker, J., 1994, 'Cancer prevention in primary care: melanoma – prevention and early diagnosis', *BMJ*, vol. 308, pg. 1682-1686.

Azevedo, G. & Mendonça, S., 1992, 'Risco crescente de melanoma da pele no Brasil', *Revista de Saúde Pública*, vol. 26, nº 4.

Balch, C.M., Buzaid, A.C., Soong, S.J., Gershenwald, J. E., Reintgen, D.S., Cascinelli, N., Fleming, I.D., Jr, A.H., Mihm, M.F., Morton, D.L., Urist, M., McMasters, K. M., Ross, M.I., Kirkwood, J.M., Atkins, M.B., Thompson, J.A., Coit, D.G. & Thompson, J.F., 2001, 'Final version of the American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma', *Journal of Clinical Oncology*, vol.19, nº 16, pg. 3635-3648.

Balch, C.M., Soong, S.J., Gershenwald, J.E., Thompson, J.F., Reintgen, D.S., Cascinelli, N., Urist, M., McMasters, K.M., Ross, M.I., Kirkwood, J.M., Atkins, M.B., Thompson, J.A., Coit, D.G., Byrd, D., Desmond, R., Zhang, Y., Liu, P.Y., Lyman, G.H & Morabito, A., 2001, 'Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American joint committee on cancer melanoma staging system', *Journal of Clinical Oncology*, vol.19, nº 16, pg. 3622-3634.

Barnhill, R., Mihm, M.C. & Elgart, G., 2008, 'Malignant Melanoma' in *Skin Cancer*, The McGraw-Hill companies, pg. 140-163.

Beagle, R., Bonita, R. & Kjellstrom, T., 1993, *Epidemiologia Básica*, Escola Nacional de Saúde Pública, Lisboa.

Berwick, M. & Wiggins, C., 2006, 'The current epidemiology of cutaneous malignant melanoma', *Frontiers in Bioscience*, vol.11, pg. 1244-1254.

Berwick, M., Wiggins, C., 2006, 'The current epidemiology of cutaneous malignant melanoma', *Frontiers in Bioscience*, vol. 11, pg. 1244-1254.

Canto, A.C.M. & Oliveira, J., 2007, 'Melanoma cutâneo: doença curável? Revisão de literatura e apresentação de um organograma de investigação e tratamento.', *Revista da AMRIGS*, vol. 51, nº 4, pg. 312-316.

Catorze, M.G., Cabeças, M.A., Rafel, M., Chaveiro, A., Lamarão, P., Cardoso, J. & Pacheco, F.A., 1998, 'Malignant melanoma (Epidemiological aspects of the casuistics in the department of dermatology of a lisbon hospital – 1991-1997)', *Skin Cancer*, vol.13, pg. 75-80.

Champion, R.H., Burton, J.L. & Ebling, F.J.G., 1992, *Textbook of Dermatology*, Blackwell, Oxford, pg. 1545-1560.

Clark, L.N., Shin, D.B., Troxel, A.B., Khan, S., Sober, A.J. & Ming, M.E., 2007, 'Association between the anatomic distribution of melanoma and sex', *J Am Acad Dermatol*, vol. 56, nº 5, pg.768-773.

Conejo-Mir, J.S., 2002, 'Campanas de prevención del melanoma', *Piel*, vol.17, nº10, pg. 457-465.

Corell, J.J.V., 2008, Manual de Dermatologia Y Venereologia – Atlas Y Texto, Editorial Medica Panamerica, Madrid, pg. 441- 469.

Demierre, M.F.& Geller, A.C., 2008, ‘Screening and early detection of melanoma’, UpToDate [online] disponível em <http://www.uptodate.com/>

Desmond, R. & Soong, S.J., 2003, ‘Epidemiology of malignant melanoma’, *Surg Clin N Am*, vol. 83, pg. 1-29.

Donohoe, K., 2008, ‘Imaging studies in melanoma’, UpToDate [online] disponível em <http://www.uptodate.com/>

Douglas, T., Tanabe & K.K., 2008, ‘Cutaneous melanoma: Management of local recurrence’, UpToDate [online] disponível em <http://www.uptodate.com/>

Esteves, J., Baptista, A.P., Guerra Rodrigo, F. & Marques Gomes, M., 2005, *Manual de Dermatologia*, 3ª edição., F. C. Gulbenkian, pg. 749-754, 812-821.

Ferreira, M., Costa, V., Torres, T. & Selores M., 2007, ‘Análise retrospectiva de melanoma cutâneo primário’, *Trab Soc Port Dermatol Venereol*, vol. 65, nº 4, pg. 509-518.

Fitzpatrick, J.E. & Morelli, J.G., 2007, *Dermatology Secrets in Color*, 3ª edição, Mosby Elsevier, Philadelphia, pg. 371-379.

Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z, Wolf, K., Freedberg I.M., Frank Austen, K., 2005, *Dermatology in General Medicine*, 6ª edição, McGraw Hill, New York, pg. 917-940.

Goldstein, B. G. & Goldstein, A.O., 2001, ‘Diagnosis and management of malignant melanoma’, vol. 63, nº 7, pg. 1359-1368 [online] disponível no site www.aafp.org/afp.

Gonzales, M., Erdei, E. & Berwick, M., 2008, 'Epidemiology of skin cancer' in *Skin Cancer*, The McGraw-Hill companies, pg. 32-36.

Heinzerling, L.M., Dummer, R., Panizzon, R.G., Bloch, P.H., Barbezat, R., Burg, G. & the task force 'Swiss Cancer' of the Swiss Cancer League, 2002, 'Prevention campaign against skin cancer', *Dermatology*, vol.205, pg. 229-233.

Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPO) do Porto [online] disponível no site <http://www.ipoportor.min-saude.pt/>.

Izquierdo, J.A.A., Ochait, P.L. & Lecona-Echeverria, M., 2006, 'Biopsia del ganglio centinela en pacientes con melanoma: resultados de 7 anos de experiencia (1997-2003)', *Piel*, vol. 21, nº 6, pg. 281-288.

Jemal, A., Devesa, S.S., Hartge, P., Tucker, M.A., 2001, 'Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the united states', *Journal of The National Cancer Institute*, vol. 93, nº 9, pg. 678-683.

Johnson, T.M., Sondak, V.K., Bichakjian, C.K. & Sabel, M. S., 2005, 'The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment', *J Am Acad Dermatol*, Vol. 54, nº 1, pg. 19-24.

Kettlewell, S., Moyes, C., Bray, C., Soutra, D., MacKay, A., Byrne, D., Shoaib, T., Majumder, B. & MacKie, R., 2006, 'Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective observational study', *BMJ*, [online] disponível no site <http://bmj.com/cgi/content/full/332/7555/1423>.

Lens, M.B., Dawes, M., 2004, 'Global perspective of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma', *British Journal of Dermatology*, vol. 150, pg. 179-185.

Lipsker, D., 2006, 'Growth, early detection and prevention melanoma', *Arch Dermatol*, vol. 142, pg. 1638-1640.

Lugovic, L., Situm, M. & Kos, L., 2005, 'Malignant melanoma – future prospects', *Acta Dermato Venerol Croat.*, vol. 13, nº1, pg. 36-43.

Markovic, S.N., Erikson, L.A., Rao, R.D., Weenig, R H., Pockaj, B.A., Bardia, A., Vachon, C.M., Schild, S.E., Mcwilliams, R.R., Hand, J.L., Laman, S.D., Kottschade, L. A., Maples, W.J., Pittelkow, M.R., Pulido, J.S., Cameron, J.D.& Creagan, E.T., 2007, 'Malignant melanoma in the 21 st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis', *Mayo Clin Proc.*, vol. 82, nº 3, pg. 364-380.

Mausner, J.S. & Kramer, S., 1984, *Epidemiolgy na Introduction Text*, 2ª edição, W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Meirino, R., Martinez, E., Marcos, M., Villafranca, E., Dominguez, M.A., Illarramendi, J.J., Arias, F., 2001, ' Factores prognósticos en el melanoma cutáneo', *Anales Sis San Navarra*, vol. 24, nº 1, pg. 167-172.

Melanoma Molecular Map Project [online] disponível no site <http://www.mmmp.org/MMMP/welcome.mmmp>.

Molgó, M., Santa Maria, M.L.S. & Lubiano, A, 2006, 'Epidemiologia do cancro cutâneo', *Piel*, vol. 2, nº 2, pg. 41-45.

NCCN - Nacional Comprehensive Cancer Network – Melanoma, 2008 [online] disponível no site http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf.

Neto, V., Rijo, H. & Cabrita, J., 1999, 'Cutaneous malignant melanoma – review of 11 years (1985-1995)', *Skin Cancer*, vol. 14, pg. 145-155.

Pecegueiro, M., Bivar, J., Sachse, M.F., Passos, M.J., Rosa, J.C., Colarinha, P., Amaro, J., Moura, C., 1999, 'Recomendações para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e vigilância do melanoma maligno', *Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil Centro de Lisboa*

Rager, E., Bridgeford, E.P. & Ollila, D.W., 2005, 'Cutaneous Melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment', *American Family Physician*, vol. 72, nº 2, pg. 269-275.

Sanchez, J.H.G., Eisman, A.B. & Ortega, S.S., 2006, 'Patrones de exposición solar y tipos de cáncer de piel', *Piel*, vol. 21, nº 10, pg. 472-476.

Santos, V.V., Pena, C. Acea, B. & Capdevila, E.F., 2004, 'Bases actuales del tratamiento del melanoma cutáneo en estadios I,II y III', *Piel*, vol. 19, nº 10, pg. 574-581.

Silva, J.M., 2001, 'Programa de prevenção contra o cancro da pele', *Acta Fotobiológica*, vol.15, pg. 19-24.

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia – manual de sol e pele [online] disponível no site <http://www.dermo.pt/default.asp>.

Stone, M., 2008, 'Evaluation and treatment of regional lymph nodes in melanoma', UpToDate [online] disponível em <http://www.uptodate.com/>

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, publica use data (1973-1999). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program. Cancer Statistics Branch, 2002 [online] disponível em www.seer.cancer.gov

Tanave, K.K. & Tyler, D., 2008, 'Cutaneous melanoma: management of local recurrence' UpToDate [online] disponível em www.uptodate.com

Thomas, J.M. & Giblin, V., 2006 'Cure of cutaneous melanoma', *BMJ*, vol.332, pg.987-988.

Wainstein, A.J. & Belfort, F.A., 2004, 'Conduta para o melanoma cutâneo', *Rev. Col. Bras. Cir.*, vol. 31, nº 3, pg. 204-214.

Whiteman, D.C., Sticklekey, M., Watt, P., Hughes, M.C., Davis, M.B., Green, A.C., 2006, 'Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma', *Journal of Clinical Oncology*, vol.24, nº 19, pg. 3172-3177.

ANEXOS

Ana Alexandra
13/3/18

Covilhã, 03 de Março de 2008

Exm.º Sr. Administrador do Hospital Sousa Martins,

Sou aluna do 6º ano de Medicina Integrado no Mestrado, pretendendo realizar um mestrado, juntamente com a Sra. Dr.ª Fátima Cabral, com base num estudo sobre melanomas na região da Guarda.

Venho por este meio pedir a Vossa Excelência a autorização da recolha de processos, relativamente a pacientes com melanomas referentes ao Hospital Sousa Martins.

Os meus melhores cumprimentos,

Ana Alexandra Ferreira Neto

(Ana Alexandra Ferreira Neto)

Morada:

Ana Neto

Alameda da Europa Lote 15 Bloco B – 5º Direito

6200 Covilhã

Email: ananeto1983@gmail.com

| |
|----------------------------------|
| HOSPITAL DE SOUSA MARTINS |
| Entrada N.º <i>6092</i> |
| Em. <i>08.03.18</i> |

A. Netomas
Clínica
Covilhã

26/5/08
[Signature]

Três centos.
A Presidente da Comissão de Ética

21/5/08
[Signature]

Covilhã, 12 de Maio de 2008

À Comissão de Ética,

Sou aluna do 6º ano de Medicina Integrado no Mestrado, da Faculdade Ciências da Saúde - UBI, pretendendo realizar um mestrado, juntamente com a Sra. Dr.ª Fátima Cabral, com base num estudo sobre melanomas na região da Guarda.

Venho por este meio pedir às Vossas Excelências a autorização da recolha de processos, relativamente a pacientes com melanomas referentes ao Hospital Sousa Martins, durante o período de 1995 a 2007.

Pretendo recolher dos processos clínicos, conservando o anonimato dos doentes, os seguintes dados: idade, sexo, data da primeira consulta, o tempo de evolução da lesão, localização anatómica da lesão, as características clínicas, técnica de diagnóstico, características histológicas (subtipo, índice de Breslow, nível de Clark, presença de ulceração), a realização de alargamento cirúrgico, exames realizados incluindo a biópsia do gânglio sentinela, estadiamento proposto pela AJCC 2002, tratamentos efectuados e a evolução clínica.

Os meus melhores cumprimentos,

Ana Alexandra Ferreira Neto

(Ana Alexandra Ferreira Neto)

FRZ
para
D. Maria da Elza
12.05.2008
[Signature]

Morada:

Ana Neto

Alameda da Europa Lote 15 Bloco B-5 Direito

6200 Covilhã

Email: ananeto1983@gmail.com

HOSPITAL DE COVILHÃ
Entrada N.º 11/67
Em 08/05/2008