

**UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO**

**ANDRESSA MARIA CASTELLO PEREIRA E  
MUNIQUE TAGLIABUES CAMPINA**

**MELANOMA: VERIFICAÇÃO DAS ETAPAS EMPREGADAS  
PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO EM HOSPITAL  
DE REFERÊNCIA E PERSPECTIVAS FUTURAS**

BAURU  
2014

**ANDRESSA MARIA CASTELLO PEREIRA E  
MUNIQUE TAGLIABUES CAMPINA**

**MELANOMA: VERIFICAÇÃO DAS ETAPAS EMPREGADAS  
PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO EM HOSPITAL  
DE REFERÊNCIA E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Geisiany Maria de Queiroz.

BAURU  
2014

Pereira, Andressa Maria Castello.

P4361m

Melanoma: verificação das etapas empregadas para o diagnóstico e tratamento em hospital de referência e perspectivas futuras / Andressa Maria Castello Pereira; Munique Tagliabues Campina. -- 2014.

56f. : il.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Geisiany Maria de Queiroz.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Melanoma. 2. Neoplasia de pele. 3. Diagnóstico. 4. Tratamento. 5. Perspectivas Futuras. I. Campina, Munique Tagliabues. II. Queiroz, Geisiany Maria de. III. Título.

**ANDRESSA MARIA CASTELLO PEREIRA E  
MUNIQUE TAGLIABUES CAMPINA**

**MELANOMA: VERIFICAÇÃO DAS ETAPAS EMPREGADAS PARA O  
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA E  
PERSPECTIVAS FUTURAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Geisiany Maria de Queiroz.

Banca examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Geisiany Maria de Queiroz  
Universidade do Sagrado Coração

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Fávoro Trombone Garlet  
Universidade do Sagrado Coração

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dulce Helena Jardim Constantino  
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 02 de dezembro de 2014.

## AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado saúde e força para enfrentar todas as dificuldades.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Geisiany Maria de Queiroz, pois a realização do presente estudo, em um importante hospital, só foi possível graças a ela, pela atenção que dedicou ao nosso trabalho e apoio ao longo de todo esse processo.

À Universidade do Sagrado Coração, pela possibilidade de obter minha formação em nível superior.

Aos meus pais Solange e Zuza, e ao meu irmão Gustavo, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

À Munique, minha amiga e parceira de TCC, por toda dedicação na elaboração desse estudo.

Ao Hospital Fundação Amaral Carvalho de Jaú/SP e aos seus funcionários, por abrirem as portas, autorizando a realização dessa pesquisa.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação, muito obrigada.

Andressa Maria Castello Pereira.

## AGRADECIMENTOS

À Deus (Pai, Filho e Espírito Santo), por me conceder a vida e a fé necessária para continuar.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Geisiany Maria de Queiroz, nossa orientadora de TCC, de vida acadêmica e muitas vezes de vida pessoal, muito obrigada pela confiança, dedicação, luta, paciência, nada teria acontecido sem sua ajuda.

Aos meus pais com imenso amor e orgulho, Teresa Tagliabues, você é uma rainha, que venceu tanta coisa e que me ensina a também vencer, obrigada pelo suporte dado, por lutar comigo e não me deixar desanimar, e Celso Aparecido Campina (em memória), meu herói, minha inspiração, que lutou com tanta coragem contra o melanoma, que queria que as pessoas soubessem dos riscos do câncer de pele, coração gigante, meu protetor, meu amigo, MEU PAI! Meu maior desejo era vê-lo lendo esse agradecimento, mas sem dúvida, você sabe.

À tia Fátima, que sempre esteve comigo, você é minha melhor amiga, ninguém me conhece tão bem. Às primas Aline e Fernanda, vocês são minhas irmãs, obrigada por me apoiarem em momentos difíceis, por estarem sempre comigo nos bons momentos, e se alegrarem com minhas conquistas.

À minha avó pelo carinho e ajuda, mesmo quando me oferecia seus pequenos trocadinhos.

À todos que estiveram nesse caminho comigo, meu muito obrigada. Aos meus tios Isabel e João, ao primo Renan, por me oferecerem ajuda para continuar na faculdade.

À Andressa, minha parceira de TCC, muito obrigada, por se dedicar tanto, sonhar, correr, lutar, se esforçar, e realizar tudo isso comigo.

Ao Hospital Fundação Amaral Carvalho de Jaú/SP, pela confiança e por permitir o desenvolvimento desse projeto.

“Não há no mundo exagero mais belo que a gratidão.”

(Jean de La Bruyère)

Munique Tagliabues Campina

“Se não podes entender, crê para que entendas. A fé precede, o intelecto segue.”

(Santo Agostinho)

## RESUMO

Neoplasias são patologias caracterizadas por alterações na divisão celular, que levam ao surgimento de células indiferenciadas capazes de invadir tecidos e órgãos. Dependendo do tipo celular atingido, nota-se o surgimento de diferentes neoplasias. A neoplasia que tem início nos melanócitos, presentes no tecido epitelial, designa-se melanoma. Apesar de a neoplasia do tipo melanoma representar apenas 4% das neoplasias malignas da pele, esse tem altos índices de mortalidade e é reconhecidamente grave, devido a sua alta probabilidade de metástase. O objetivo desse estudo foi constatar as etapas empregadas para o diagnóstico clínico-laboratorial e tratamento do melanoma em hospital de referência e abordar as perspectivas biotecnológicas futuras destacadas em literatura científica, para o diagnóstico e tratamento do mesmo. Este estudo foi, a princípio, descritivo e documental, foram analisados 40 prontuários médicos de diferentes pacientes diagnosticados com quaisquer dos tipos de melanoma no hospital de referência, Fundação Hospital Amaral Carvalho de Jaú/SP, durante o ano de 2008. A constatação foi realizada quanto à incidência e prevalência dos tipos de melanoma e quanto aos aspectos de diagnóstico e tratamento empregados. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente. E realizou-se ainda, uma revisão da literatura científica com a finalidade de apontar quais as perspectivas futuras e avanços científicos biotecnológicos alcançados para o diagnóstico e tratamento do melanoma. Após a análise dos 40 prontuários constatou-se que 60% dos pacientes eram mulheres e 40% homens. A média de idades entre homens foi de 54 anos e entre mulheres de 49 anos. Houve predominância de indivíduos caucasianos 77,5%, não havendo pacientes de etnia negra ou indígena. A localização da lesão primária nas mulheres é maior em membros inferiores e nos homens se localiza predominantemente no tronco. Foi observado também que 10% dos pacientes apresentaram metástase e somente 12,5% deles tiveram recidiva. Notou-se ainda que o Hospital Amaral Carvalho de Jaú/SP emprega protocolos padronizados internacionalmente, tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento. Vários são os avanços biotecnológicos científicos que buscam melhorar o diagnóstico e o tratamento do melanoma.

**Palavras-chave:** Melanoma. Neoplasia de pele. Diagnóstico. Tratamento. Perspectivas futuras. Avanços científicos.



## ABSTRACT

Neoplasms are diseases characterized by changes in cell division, which lead to the appearance of undifferentiated cells able to invade tissues and organs. Depending on the cell type affected, note the emergence of different tumors. The neoplasia that begins in melanocytes present in the epithelial tissue, is called melanoma. Although neoplasia type melanoma accounts for only 4 % of all malignant neoplasms of the skin, that has high mortality and is admittedly severe, due to its high probability of metastasis. The aim this study was to observe the steps employed for clinical and laboratory diagnosis and treatment of melanoma in a reference hospital and approach the future biotechnological perspectives presented in the literature for the diagnosis and treatment of the same. This study was descriptive, documentary, 40 medical records of patients diagnosed with any different types of melanoma were analyzed in reference hospital, Fundação Hospital Amaral Carvalho de Jaú/SP, during the year 2008. The observation was performed in relation the incidence and prevalence of different types of melanoma and the aspects of diagnosis and treatment used. The data obtained were analyzed statistically. In addition, did a review of the scientific literature for showed future prospects scientific and biotechnological advances for the diagnosis and treatment of melanoma. After analysis of 40 records found that 60% of patients were women and 40% men. The average age for men was 54 years and for women 49 years. There was a predominance of caucasians 77.5%, no found patients of black or indigenous ethnicity. The location of the primary lesion in women is greater in the lower limbs in men and is located predominantly in the trunk. It was also observed that 10% of patients had metastases and only 12.5% of them relapsed. More noted that the Fundação Hospital Amaral Carvalho de Jaú/SP uses internationally standardized protocols for diagnosis and treatment. Several scientific advances in biotechnology that search for improve the diagnosis and treatment of melanoma.

**Keywords:** Malignant Melanoma. Skin neoplasm. Diagnosis. Treatment. Future prospects. Scientific advances.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 : Fase inicial do melanoma maligno. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 2: Fase de crescimento vertical do melanoma maligno .	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 3: Melanoma extensivo superficial (MES).....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 4: Melanoma lentigo maligno (MLM). ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 5: Melanoma nodular (MN).....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 6: Melanoma acral lentiginoso. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 7: Aparência clínica de lesão sugestiva de melanoma.	<b>Erro! Indicador não definido.7</b>
Figura 8: Assimetria da lesão. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 9: Bordas irregulares. ....	<b>Erro! Indicador não definido.8</b>
Figura 10: Cor variada. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 11: Diâmetro com tendência a ser maior que 6 mm. ...	<b>Erro! Indicador não definido.8</b>
Figura 12: Evolução, podendo ter elevação da lesão.....	<b>Erro! Indicador não definido.9</b>
Figura 13: Níveis de Clark. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 14: Níveis de Clark e Breslow.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 15: Distribuição por sexo dos casos de melanoma diagnosticados no ano de 2008, no hospital Amral Carvalho .....	36
Figura 16: Distribuição dos casos de melanoma diagnosticados em 2008, em relação á cor da pele, no hospital Amaral Carvalho.....	37
Figura 17: Percentual de histórico familiar de melanoma no hospital Amaral Carvalho, ano de 2008.....	38
Figura 18: Percentual da incidência dos tipos morfológicos do melanoma, no hospital Amaral Carvalho, ano de 2008.....	40
Figura 19: Presença de metástase em pacientes com melanoma no hospital Amaral Carvalho, ano de 2008.....	44
Figura 20: Estado final do paciente até o termino desse estudo, no hospital Amaral Carvalho, ano 2008 .....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação TNM do melanoma cutâneo. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b> 2
Tabela 2: Risco da exposição solar pela profissão ou hábito em pacientes diagnosticados com melanoma no hospital Amaral Carvalho Jaú-SP em 2008 .....	38
Tabela 3: Localização do tumor primário em pacientes diagnosticados com melanoma no hospital Amaral Carvalho Jaú-SP em 2008.....	39
Tabela 4: Índice de Clark, Breslow e presença de ulceração em pacientes diagnosticados com melanoma no hospital Amaral Carvalho Jaú-SP em 2008 .....	41
Tabela 5: Presença de linfonodo sentinela (LS) e micrometástase no (LS), em pacientes diagnosticados com melanoma no hospital Amaral Carvalho Jaú-SP em 2008.....	42
Tabela 6: Pacientes diagnosticados com melanoma no ano de 2008, que realizaram tratamento com linfadenectomia, quimioterapia, radioterapia ou Interferon Alfa no hospital Amaral Carvalho Jaú-SP.....	43
Tabela 7: Percentual de recidiva em pacientes diagnosticados com melanoma no hospital Amaral Carvalho Jaú-SP em 2008 .....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS

CDDP: Cisplatina  
CG-MS: Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massa  
DTIC: Dacarbazina  
FDA: Food and Drug Administration  
FDG: Fludesoxiglicose  
GM-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos  
HE: Hematoxilina/eosina  
IFN- $\alpha$ : Interferon alfa  
IFN- $\beta$ : Interferon beta  
IFN- $\gamma$ : Interferon gama  
IL 2: Interleucina 2  
LCG: Linfocintilografia  
LDH: Enzima Lactato Desidrogenase  
LN: Linfonodo  
LNS: Linfonodo Sentinela  
MES: Melanoma Extensivo Superficial  
MLM: Melanoma Lentigo Maligno  
MN: Melanoma Nodular  
PET-CT: Tomografia computadorizada por Emissão de Pósitrons  
PIM: Perfusão Isolada do Membro  
RNM: Ressonância Nuclear Magnética  
SNC: Sistema Nervoso Central  
TC: Tomografia Computadorizada  
TNF: Fator de Necrose Tumoral  
UICC: União Internacional Contra o Câncer  
UV: Ultravioleta  
VEGF: Fator de Crescimento Vascular Endotelial  
VOC: Compostos Orgânicos Voláteis  
SPME: Fase de Micro extração Sólido

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.1</b>
1.1	MELANOMA .....	Erro! Indicador não definido.1
1.2	DIAGNÓSTICO.....	Erro! Indicador não definido.4
1.3	TRATAMENTO .....	Erro! Indicador não definido.4
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>30</b>
2.1	PERSPECTIVAS FUTURAS .....	30
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.4</b>
3.1	OBJETIVOS GERAIS.....	34
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	34
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.5</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADO E DISCUSSÃO .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.6</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.7</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.8</b>
	<b>APÊNDICE A- FORMULÁRIO MELANOMA .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.3</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 Melanoma**

Neoplasia ou câncer, como é popularmente conhecido, é uma patologia caracterizada por alterações no processo de divisão celular que leva a um crescimento anormal e acelerado de células indiferenciadas, que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se. À capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos, ou ainda distantes do foco inicial da neoplasia, dá-se o nome de metástase (CARVALHO, 2000). Dependendo do tipo celular atingido nota-se o surgimento de diferentes neoplasias. A neoplasia que tem início em tecidos conjuntivos como: ossos, músculos ou cartilagem, é chamada de sarcoma; quando se origina na medula óssea e, portanto, afeta as células sanguíneas, denomina-se leucemia; se o câncer tem início em tecidos epiteliais como a pele ou mucosas é denominado carcinoma; quando a origem vem dos melanócitos, células produtoras de melanina (pigmento natural da pele), presentes no tecido epitelial, designa-se melanoma (CARVALHO, 2000).

As causas do surgimento de neoplasias são variadas, podendo ser extrínsecas ou intrínsecas ao organismo, ou mesmo inter-relacionadas. As causas extrínsecas estão relacionadas aos costumes ou hábitos próprios de um ambiente social e cultural, alguns bem conhecidos, como tabagismo, exposição excessiva ao sol, ingestão de certos componentes alimentares, obesidade, estresse e ausência de uma vida saudável. As intrínsecas, na maioria das vezes, são predeterminadas geneticamente, e estão associadas à capacidade de defesa do organismo frente às agressões externas. As causas extrínsecas são responsáveis pelo surgimento de 90% dos casos de neoplasias (INCA, 2013).

As neoplasias de pele são de grande importância em saúde pública, devido ao crescente número de novos casos, principalmente em indivíduos de pele branca (SCHAFFER et al., 2004). Essas neoplasias se dividem em benignas e malignas, ou do tipo não melanoma (benignas) e melanoma (malignas). As neoplasias não melanomas são o tipo de câncer de pele mais frequente no Brasil, correspondendo a 25% de todos os tumores benignos registrados no país. É o tumor de maior incidência, e com baixa mortalidade, pois é altamente curável se detectado precocemente. É geralmente observado em pessoas com mais de 40 anos, de pele clara, sensíveis à ação dos raios solares, ou com antecedentes de doenças cutâneas. Como a pele é o maior órgão do corpo humano e está exposta a radiação UV, a neoplasia de pele não melanoma pode apresentar diferentes linhagens de tumores. Os mais frequentes são o carcinoma basocelular, diagnosticado em 70% dos casos e o carcinoma epidermóide, responsável por 25% dos casos. A estimativa de novos casos de neoplasias de pele não

melanoma em 2012 foi de 134.170, onde 62.680 eram homens e 71.490 mulheres, e o número estimado de mortes no ano de 2010 foi de 1.521, sendo que 841 eram homens e 680 mulheres (INCA, 2013).

Apesar de as neoplasias do tipo melanoma representarem apenas 4% das neoplasias malignas da pele, este tem altos índices de mortalidade e é reconhecidamente grave, visto a sua alta probabilidade de metástase. O número estimado de novos casos no ano de 2012 foi de 6.230, sendo que 3.170 eram homens e 3.060 mulheres (INCA, 2013).

Segundo Schaffer et al. (2004) a ocorrência de casos do melanoma maligno dobrou nos últimos 25 anos, tornando-se a neoplasia mais frequente em relação a outras neoplasias.

Melanoma, que caracteriza um dos vários tipos de câncer já descritos na literatura, tem origem neuroectodérmica, ou seja, origina-se da crista neural, desenvolvendo-se a partir de um grupo de células embrionárias. As células afetadas são os melanócitos, que são células encontradas ao longo da camada basal da epiderme, com a função principal de produzir o pigmento melanina, estes migram da crista neural para toda a epiderme durante a embriogênese, o que contribui para sua alta capacidade de metastatização, até mesmo em fases iniciais. Assim, estas células que já possuem grande capacidade de se disseminar, acabam se mostrando ainda mais eficientes em destruir tecidos adjacentes (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

O termo melanoma deriva das palavras gregas, “melas” que significa preto e “omã” que significa tumor (SCOLYER et al., 2011). A primeira descrição de melanoma surgiu nas escrituras de Hipócrates durante o período de 460 a 375 a.C., recebendo a denominação de “melanoma” somente em 1838 por Robert Carswell, que o descreveu como lesões malignas pigmentadas da pele. Apesar de ser um tipo de alteração neoplásica rara, a incidência do melanoma cutâneo vem aumentando significativamente de 1:1500 em 1935, para cerca de 1:75 no ano 2000. Este aumento na incidência é atribuído a melhorias nos métodos de diagnóstico, o que contribui para um diagnóstico cada vez mais precoce e favorece ainda a sobrevivência dos pacientes, proporcionando a diminuição das taxas de mortalidade desde a década de 30 (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

A carcinogênese do melanoma está fortemente relacionada aos raios UV (ultravioletas) solares. Estudos demonstram forte associação do desenvolvimento de melanoma com o histórico de queimaduras induzidas por estes, na forma de banhos solares ou artificialmente, em câmeras de bronzamento artificial. O espectro da radiação ultravioleta subdividi-se em três bandas de comprimento de ondas, denominadas UVA, UVB e UVC. Essas radiações UV quando excessivas e sem a proteção com filtros solares, são indutoras de

processos oxidativos, que quando absorvidas reagem com o oxigênio molecular produzindo espécies reativas capazes de induzir reações inflamatórias na pele e danos ao DNA (SOUZA et al., 2004).

O melanoma, na maioria das vezes, apresenta duas fases opostas. A fase inicial (Figura 1) ou de crescimento radial onde a lesão é plana e pequena; e a fase de crescimento vertical (Figura 2), que possui o pior prognóstico, pois apresenta células malignas profundas na derme reticular ou invadindo o tecido subcutâneo (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).



**Figura 1:** Fase inicial do melanoma maligno.  
(Fonte: <http://www.dermatologia.net/novo/base/doencas/melanoma.shtml>)



**Figura 2:** Fase de crescimento vertical do melanoma maligno.  
(Fonte: <http://www.emmanuelfranca.com.br/imgatlas/melanoma.html>)



As divisões dos tipos de melanoma podem levar em consideração as suas características histopatológicas e morfológicas. Dividindo-se em melanoma extensivo superficial (MES), melanoma lentigo maligno (MLM) e melanoma nodular (MN), que são os mais conhecidos. Melanoma acral lentiginoso e melanoma desmoplásico foram incluídos recentemente. Esta classificação considera o trabalho de Wallace Clark, e de outros autores do final dos anos 70.

O melanoma extensivo superficial (Figura 3) ocorre geralmente em pacientes jovens, com idade média de 50 anos, se apresenta como uma lesão irregular, de crescimento lento e pigmentação variada, com combinação de castanho ao preto-acizentado, róseo ou com partes despigmentadas, é conhecido clinicamente pela presença de uma área elevada (SCOLYER et al., 2011). Subtipo mais comum presente em 70% dos casos, ocorrendo em qualquer parte do corpo (FRANÇA, 2013).



**Figura 3:** Melanoma extensivo superficial (MES).  
(Fonte: <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/17757/image.htm>)

O melanoma lentigo maligno está relacionado com os locais de exposição crônica ao sol, como a região da cabeça, pescoço e antebraço, sendo comum em pacientes idosos, em torno de 80 anos. É reconhecido como uma grande mácula pigmentada, com bordas irregulares variando do castanho ao preto. Nódulos escuros estão presentes na superfície (Figura 4) (SCOLYER et al., 2011).



**Figura 4:** Melanoma lentigo maligno (MLM).  
(Fonte: <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/18101/image.htm>)

Melanoma nodular também ocorre em pacientes com mais idade, em média 70 anos. Apresenta-se como um nódulo de crescimento rápido de cor castanho-escura a preta, onde podem ocorrer ulceração e hemorragia (Figura 5) (SCOLYER et al., 2011). É o segundo subtipo mais comumente encontrado correspondendo de 15% a 30% dos pacientes diagnosticados (FRANÇA, 2013).



**Figura 5:** Melanoma nodular (MN).  
(Fonte: <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/18028/image.htm>)

O melanoma acral lentiginoso recebe essa denominação por aparecer em locais acrais, ou seja, nas palmas das mãos, solas dos pés e região subungueal. Possui crescimento lento e

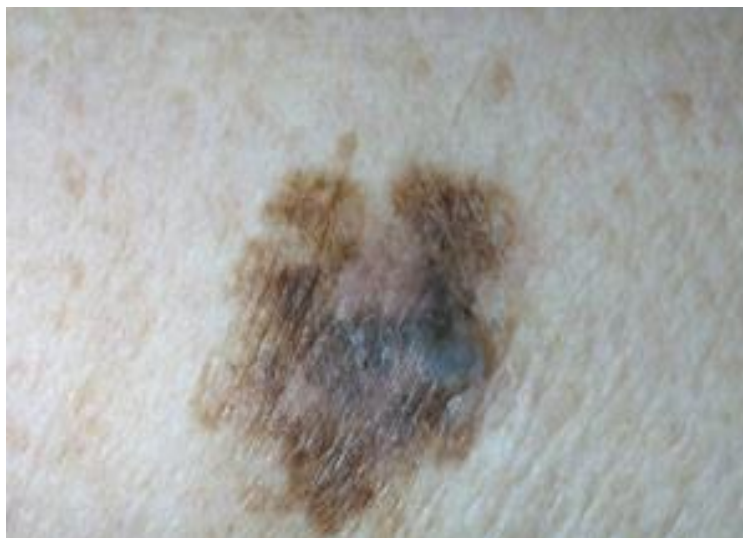
máculas pigmentadas semelhantes ao MLM (Figura 6) (SCOLYER et al., 2011). Subtipo menos comum presente em 2% a 8% dos casos diagnosticados (FRANÇA, 2013).



**Figura 6:** Melanoma acral lentiginoso.  
(Fonte: <http://www.pelledigitale.com.br/melanoma.html>)

## 1.2 Diagnóstico

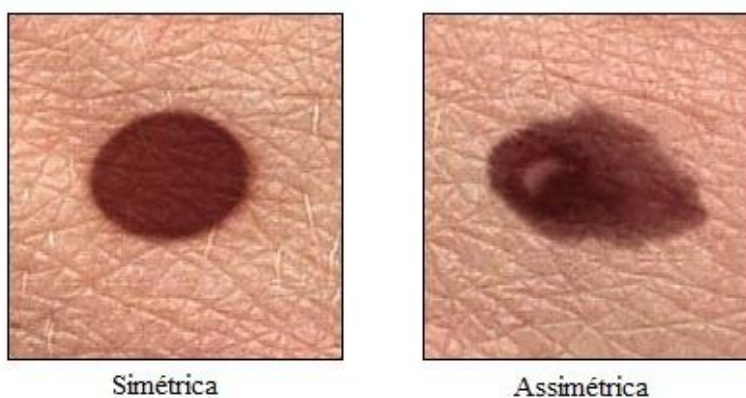
Mesmo diante dos altos índices de mortalidade e da alta probabilidade de metástase, o melanoma possui bom prognóstico quando diagnosticado precocemente, o que pode ser difícil, especialmente em lesões recentes. A avaliação se inicia com inspeção minuciosa da lesão. A aparência clínica da lesão associada à história de alterações em semanas ou meses, manchas ou nódulos de crescimento rápido, pintas clinicamente atípicas que sofrem mudança de tamanho, cor e bordas, são fortemente sugestivos de melanoma (Figura 7). Ulcerações e sangramentos são sinais tardios (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).



**Figura 7:** Aparência clínica de lesão sugestiva de melanoma.  
(Fonte: <http://www.dermatologia.net/novo/base/doencas/melanoma.shtml>)

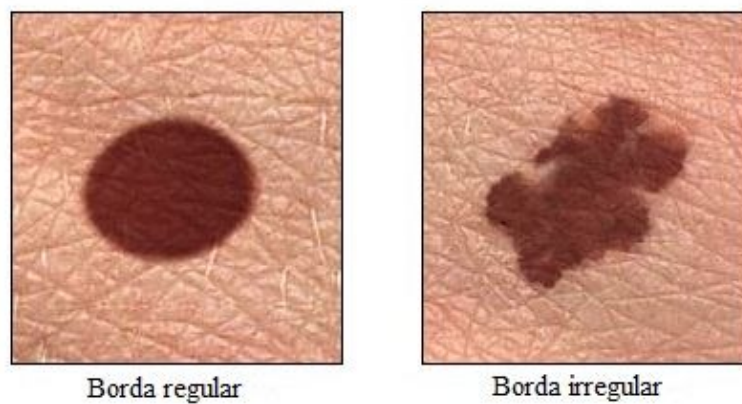
Utiliza-se como regra clássica para o reconhecimento de lesões suspeitas, cinco características clínicas importantes, o chamado ABCDE do melanoma: (A) refere-se à assimetria da lesão (Figura 8); (B) bordas irregulares (Figura 9); (C) cor variada (Figura 10); (D) diâmetro com tendência a ser maior que 6 mm (Figura 11); (E) Evolução, podendo ter elevação da lesão (Figura 12) (FRANÇA, 2013).

Movimentos de educação pública destacam a importância da proteção solar, da realização do autoexame de pele e de levar ao conhecimento médico lesões suspeitas, reconhecidas através do ABCDE do melanoma (SCHAFFER et al., 2004).

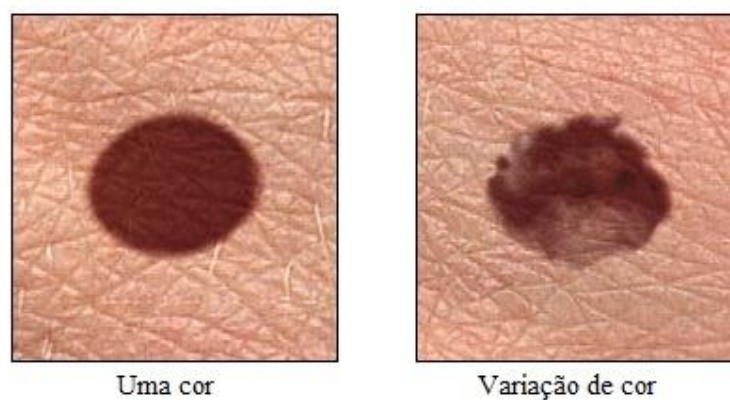


**Figura 8:** Assimetria da lesão.  
(Fonte: <http://orientacaomedicaessencial.com.br/melanoma>)

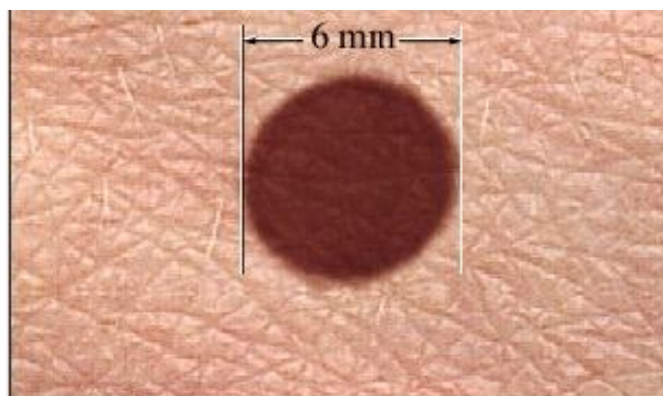




**Figura 9:** Bordas irregulares.  
(Fonte: <http://orientacaomedicaessencial.com.br/melanoma>)



**Figura 10:** Variação de cor.  
(Fonte: <http://orientacaomedicaessencial.com.br/melanoma>)



**Figura 11:** Diâmetro igual ou maior que 6 mm.  
(Fonte: <http://orientacaomedicaessencial.com.br/melanoma>)



**Figura 12:** Evolução, com elevação da lesão.  
(Fonte: <http://orientacaomedicaessencial.com.br/melanoma>)

A biópsia deve ser realizada sempre que existir qualquer suspeita de melanoma, sendo necessária para se estabelecer um diagnóstico seguro, estimar o prognóstico e estabelecer um plano terapêutico racional. Recomenda-se que seja excisional ou total, sempre que possível (FRANÇA, 2013).

A biópsia excisional é a remoção completa da lesão junto com o tecido celular subcutâneo. A lesão retirada é encaminhada para a avaliação anatomopatológica, que indicará a presença de células malignas ou não (TOVO et al., 2005). Se confirmada a presença do melanoma maligno, é realizada a pesquisa através de diagnóstico por imagem de cintilografia, tomografia computadorizada (TC), radiografias ósseas, ressonância nuclear magnética (RNM) ou PET-CT (Tomografia por Emissão de Pósitrons) para buscar possíveis metástases (WAINSTEIN e BELFORT, 2004). O exame PET-CT é um procedimento de imagem molecular, que possibilita aos médicos visualizarem de maneira tridimensional células e moléculas. No procedimento, o paciente recebe uma injeção com quantidade pequena de um radiotraçador como o fluordesoxiglicose (FDG), contendo um açúcar e um elemento radioativo. Essa substância se distribui pelo corpo através do sistema vascular e é absorvido pelas células neoplásicas. O paciente é colocado dentro do aparelho PET/CT composto por um conjunto de detectores que recebem os sinais emitidos pelo radiotraçador e o aparelho então, detecta, através desses, a intensidade de atividade metabólica e transforma os sinais em imagens (SMNI, 2009).

Também é de suma importância para o diagnóstico e melhor prognóstico do melanoma o conhecimento dos marcadores moleculares desta patologia. A proteína p16 é um importante marcador do melanoma. O gene CDKN2A encontrado no cromossomo 9 em uma região caracterizada por perda de heterozigosidade, deleção e mutação em melanomas, é o responsável pela produção desta proteína. De acordo com estudos realizados atualmente em ratos, a perda ou deleção desta proteína leva ao aumento da incidência de câncer nos animais, principalmente, melanoma. Estes estudos mostram ainda, que quando esta proteína não está expressa, ocorre um aumento significativo de células tumorais na fase de crescimento do

melanoma. Existe ainda o gene p53, que tem como características manter as células estáticas quando algum erro no DNA acontece. Esse gene pode, inclusive, desencadear um processo de apoptose caso este dano não seja reparado (SCHAFFER et al., 2004).

De acordo com estudo realizado por Figueiredo et al. (2003), este gene foi expresso em 7 de 25 lesões benignas e em 19 de 25 lesões malignas. É importante ressaltar também o gene WAF1, que se apresenta com frequência deletados em pacientes com melanoma. Porém, já foram apresentados níveis altos e baixos desse gene em células melanocíticas, dessa forma, estudos complementares são necessários para que se possa entender o significado da expressão do mesmo.

Técnicas de hibridização genômica comparativa mostraram diferentes alterações cromossômicas em melanomas, sendo que futuramente, a análise do genoma pode colaborar com a detecção e classificação da neoplasia melanocítica, contribuindo para um diagnóstico precoce e eficiente (SCHAFFER et al., 2004).

O VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) é um sinal químico mitótico de células endoteliais, que tem como função aumentar a permeabilidade vascular e também tem sido muito expresso nas linhagens celulares de melanoma (FIGUEIREDO et al., 2003).

Além do local da doença, a presença de elevada concentração da enzima lactato desidrogenase (LDH) no soro, hipoalbuminemia e leucocitose também tem sido associadas com mau prognóstico no melanoma (BHATIA et al., 2009).

Dentre os métodos empregados para visualizar estruturas situadas abaixo do extrato córneo, definindo por sua vez o diagnóstico de lesões pigmentadas na pele, visando o diagnóstico do melanoma cutâneo em suas fases iniciais de evolução, destaca-se a dermoscopia que é um método que permite a análise de estruturas subcutâneas da epiderme e da derme papilar, que a olho nu não podem ser visualizadas (REZZE et al., 2006). Esse método é considerado não invasivo e foi introduzido em 1989. Estudos demonstraram o aumento de cerca de 10% a 20% na precisão do diagnóstico de lesões pigmentadas devido ao uso da dermoscopia, além de ter relevância também na diferenciação do melanoma a partir de lesões cutâneas pigmentadas não melanocíticas (SCHAFFER, et al., 2004).

Ao longo dos últimos 25 anos foram desenvolvidas inovações tecnológicas, que viabilizaram um melhor diagnóstico "in vivo" do melanoma. Entre essas inovações destaca-se a fotografia total cutânea com imagem sequencial, os sistemas de análise de imagem computadorizada e a microscopia confocal de varredura a laser. Essas técnicas ainda estão sendo melhoradas e prometem ser de grande valor para o futuro do diagnóstico dessa neoplasia (SCHAFFER et al., 2004).

Outra forma de diagnóstico é através da imuno-histoquímica, que é realizada em cortes histológicos e preparados citológicos, para o reconhecimento de determinados antígenos celulares e teciduais, permitindo assim identificar e classificar células específicas dentro de uma população morfológicamente heterogênea através de anticorpos marcados (reação antígeno-anticorpo) “in situ”. Essa reação é visualizada através de moléculas reveladoras como fluorocromos, enzimas, partículas de ouro coloidal entre outras, conjugadas aos anticorpos. Uma das principais aplicações da imunohistoquímica são no diagnóstico de tumores, linfomas não Hodgkin, sarcoma de Ewing, carcinomas, tumores neuroectodérmicos e melanoma (BACARELLI, 1995).

Os marcadores tumorais mais utilizados para o diagnóstico de melanoma maligno são a proteína S-100 e HMB-45, que são anticorpos específicos anti-melanomas (BACARELLI, 1995). Apesar de ser bastante sensível, S-100 é menos empregado, devido a sua baixa especificidade. O HMB-45 é o mais utilizado por ser altamente específico, contudo apresenta a desvantagem de não mostrar resultado positivo em neoplasias melanocíticas de células fusiformes (SCHAFFER et al., 2004).

A União Internacional Contra o Câncer (UICC) indica a utilização do sistema TNM juntamente com os padrões Clark e Breslow para a correta classificação diagnóstica de tumores malignos (Tabela 1).

O T da classificação TNM representa a espessura e as características do tumor primário em mm (T1= 1,0 mm; T2= 1,01 mm; T3= 2,01-4,0 mm e T4 maior que 4,0 mm), TX tumor não pode ser avaliado e Tis tumor *in situ*, a presença ou não de ulceração, metástase e o aumento sérico da enzima desidrogenase láctica (LDH) determinam o prognóstico (BRAUD et al., 2003). O N do sistema, demonstra as características da drenagem linfática dos linfonodos do local onde o tumor se localiza, sua graduação vai do NX ao N3, sendo que NX significa que o tumor não pode ser avaliado, N0 ausência de metástase em linfonodos regionais, N1 a N3 comprometimento crescente dos linfonodos regionais e o M é a presença ou não de metástases à distância, com graduação de MX a M1, sendo que MX significa que o tumor não pode ser avaliado, M0 ausência de metástase à distância e M1 metástase à distância (INCA, 2014).



**Tabela 1:** Classificação TNM do melanoma cutâneo.

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

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

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

(Fonte: WAINSTEIN; BELFORT, 2004)

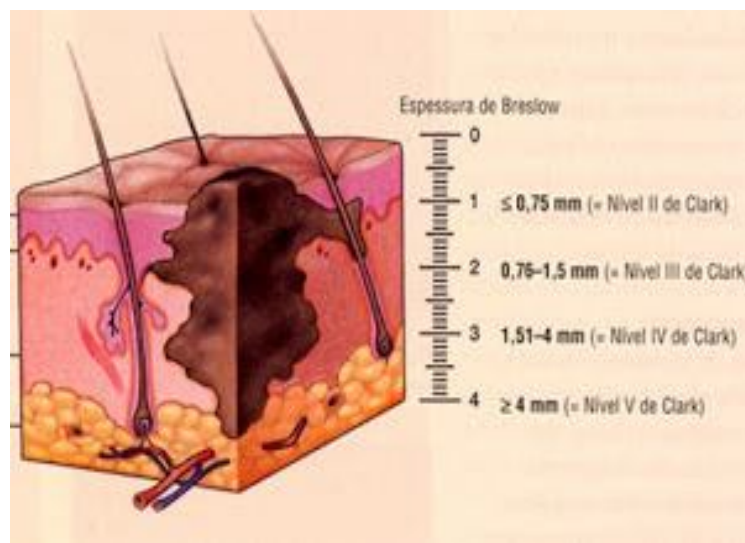
Em 1967, o patologista Dr. Wallace Clark, sugeriu uma classificação histogenética para o melanoma, subdividindo a doença com base em suas características e de acordo com o nível de pele envolvidas, mostrando relação do prognóstico com a profundidade da lesão hoje chamado nível de Clark. Da mesma forma, Alexandre Breslow em 1970, classificou o melanoma através da espessura tumoral para o prognóstico (SCOLYER et al., 2011).

Clark baseia-se na profundidade de infiltração ou invasão do melanoma na pele e está dividido em cinco níveis ou graus: nível 1 melanoma *in situ*, está confinado na epiderme e seus anexos; nível 2 infiltração na derme papilar; nível 3 infiltração com transição entre a derme papilar e a reticular; nível 4 infiltração na derme reticular e nível 5 infiltração no tecido subcutâneo e pânículo adiposo, como demonstrado na Figura 13 (BRAUD et al., 2003).



**Figura 13:** Níveis de Clark.  
(Fonte: <http://plataformabright.es/ContenidosInformativos/12>)

A classificação do melanoma por Breslow mede por meio de um micrômetro ocular a espessura vertical do tumor, desde o topo da camada granular ou base da superfície de ulceração até o ponto mais profundo do mesmo e é a característica mais importante na precisão do tempo de sobrevida (Figura 14) (BRAUD et al., 2003).



**Figura 14:** Nível de Clark e Breslow.  
(Fonte: <http://peebmsp20102.blogspot.com.br/>)

Quando o paciente apresenta lesões menores que 0,76 mm realiza-se o acompanhamento dos linfonodos, enquanto que para pacientes com lesões maiores indica-se a pesquisa de linfonodos sentinela, devido à possibilidade de micrometástases. O linfonodo sentinela (LNS) corresponde ao primeiro linfonodo da cadeia linfática que recebe a drenagem

de uma determinada região, e por isso quase sempre é o primeiro local de implantação tumoral, pois a disseminação ocorre de maneira ordenada e sequencial. A análise do mesmo pode informar o estado de toda a cadeia linfática do local (SAPIENZA et al., 2004).

Esse rastreamento é feito através da Linfocintilografia (LCG) pré-operatória, que demonstra a cadeia com maior risco de lesões metastáticas. A técnica da LCG é feita através de uma injeção intradérmica de Fitato (ou outro carreador), marcado com tecnécio-99. Essa injeção é aplicada em quatro pontos ao redor do tumor primário, e esse radiomarcador é drenado pelos mesmos vasos linfáticos que drenam o tumor. O trajeto dos vasos marcados é visto pela cintilografia, permitindo a identificação das lesões suspeitas e a localização do linfonodo sentinela. Nesse momento é injetado por via intradérmica ao redor da lesão primária, o corante azul patente, que com ajuda do contador gama seguirá pela mesma cadeia linfática do radiotraçador, corando de azul os linfonodos que devem ser analisados. A análise é feita através de cortes seriados em parafina para a imunohistoquímica e dois cortes corados com hematoxilina/eosina (HE) para a identificação da presença de micrometástases. Se os linfonodos tiverem a invasão micrometastática os mesmo são retirados, procedimento denominado de linfadenectomia, podendo ser radical, com a retirada de todos os linfonodos da área, ou seletiva, com a retirada de alguns (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

Os exames citados permitem realizar o estadiamento patológico para determinar o prognóstico e o tratamento do melanoma. Estadiar uma neoplasia maligna significa avaliar o seu grau de disseminação, demonstrar a taxa de crescimento e a extensão da doença. A classificação é baseada em informações como: localização, tamanho ou volume do tumor, sexo e idade do paciente, metástases à distância, diagnóstico histopatológico, invasão linfática, entre outros. Há dois tipos de estadiamento, o clínico e o patológico. O clínico é dado a partir do exame físico e dos exames complementares de acordo com o tumor, e o estadiamento patológico baseia-se nos achados cirúrgicos e no exame anatomopatológico, sendo este último, o mais preciso. O estadiamento deve ser realizado devido às taxas de sobrevida diferirem quando a doença está restrita ao órgão de origem e quando esta se estende a outros órgãos (INCA, 2014).

### **1.3 Tratamento**

A descoberta precoce do melanoma maligno ainda é a melhor forma de sucesso no tratamento, pois apesar das terapias disponíveis atualmente, como quimioterapia, radioterapia, terapia bioquímica e vacinas, esses se mostram insuficientes em fornecer a cura ou a melhora de sobrevida (FERRARI JUNIOR et al., 2008).

Assim que confirmada a presença de melanoma, o tratamento de escolha mais comum é a cirurgia com ampliação de margens do tumor, o que permite a retirada de possível tumor residual e diminui as taxas de recorrência. Em tumores com espessura menor de 1 mm a margem de segurança de 1 cm costuma ser suficiente, para tumores com tamanhos entre 1 e 2 mm de espessura a margem pode chegar a 2 cm, acima de 3 mm margem de 2 a 3 cm (WAINSTEIN e BELFORT, 2004). Esse tratamento inicialmente pode ser suficiente se a neoplasia tiver índice de Breslow pequeno, porém a probabilidade de envolvimento ganglionar em lesões com Breslow de 1-4 mm atinge 20% dos casos diagnosticados, sendo importante a pesquisa do linfonodo sentinela (LNS) mesmo após o procedimento cirúrgico, uma vez que essa análise pode informar o estado de toda a cadeia linfática do local (SAPIENZA et al., 2004).

Mesmo diante do fato de os resultados não serem satisfatórios, uma vez que, apesar de maior taxa de resposta, a taxa de sobrevida se mantém inalterada, a quimioterapia continua sendo empregada como primeira opção para o tratamento do melanoma de pele maligno com metástase (SCHAFFER et al., 2004).

Quimioterapia é um procedimento baseado na infusão de drogas citotóxicas de maneira intravenosa, sendo que as mais comumente usadas são Dacarbazina (DTIC), Cisplatina (CDDP) e Nitrosouréias (Carmustina e Lomustina). O principal quimioterápico para o melanoma atualmente é a Dacarbazina (DTIC), um agente alquilante, capaz de transferir um grupo alquila de uma molécula orgânica para outra, empregado, portanto, para danificar o DNA das células cancerosas (WAINSTEIN e BELFORT, 2004). Inicialmente considerado um antimetabólito, o derivado triazeno da Dacarbazina exige ativação inicial pela citocromo P-450, através de uma reação de N-desmetilação, dessa forma, ocorre à clivagem espontânea do metabólito liberando um componente alquilante, o diazometano, na célula alvo (ALMEIDA, 2005). Isoladamente, a taxa de resposta de verificação de efeitos benéficos do melanoma ao quimioterápico Dacarbazina é de 14% a 20%, com início de ação entre quatro a seis meses, e a sobrevida de cerca de seis anos é de somente 2% dentre os pacientes tratados (WAINSTEIN; BELFORT, 2004). Os efeitos mais comuns desse quimioterápico incluem náuseas, vômitos, mielossupressão e fadiga. Décadas após a sua aprovação inicial nos EUA, pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1975, a Dacarbazina ainda continua a ser o padrão de cuidado para a maioria dos pacientes com esta patologia (BHATIA et al., 2009).

Os interferons também podem ser utilizados como tratamento para o melanoma de forma adjuvante. Eles podem ser de 3 tipos:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , sendo o primeiro o mais importante. O IFN- $\alpha$  age potencializando a ação das células NK e induzindo o desenvolvimento de células

TH1, que são linfócitos que podem ser ativados por uma célula apresentadora de antígenos sem mais estímulos. Uma vez ativado produzirá citocinas que ativam os linfócitos B e T CD8 que por sua vez ativarão as células de imunidade específica. O IFN- $\alpha$  2b Recombinante Humano é produzido por células de *Escherichia coli* transformadas e apresenta todas as características físicoquímicas do IFN- $\alpha$  (FOC, 2014). O IFN- $\beta$  é uma molécula lipofílica que pode ser utilizados em aplicações intralesionais como no sarcoma de Kaposi e tem atividade antiviral. O IFN- $\gamma$  é produzido por linfócitos T, B e NK, sendo sua ação principal a imunomoduladora. Este subtipo também pode ser chamado de IFN imune (VARELLAL; FORTE, 2001).

A bioquimioterapia também é utilizada para o tratamento do melanoma, principalmente em estágios mais avançados, trata-se de uma associação dos procedimentos da quimioterapia com drogas imunoterápicas, como o IFN- $\alpha$  e a interleucina 2, porém, o alto custo e a grande toxicidade, são fatores que complicam o uso desse tratamento (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

O uso isolado de interleucina 2 em altas doses é uma alternativa, mas desde que o paciente esteja em bom estado geral, pois esta é extremamente tóxica, causando efeitos colaterais como náusea, vômito, mal estar geral, diarreia, dores musculares, erupções cutâneas, febre, entre outros. Este medicamento atua através de mecanismo de imunomodulação, ou seja, intervém nos processos de autorregulação do sistema imune, levando ao estímulo de células T e “natural Killer” que destroem as células malignas através de vários mecanismos imunológicos. Possui resposta de 6% e sobrevida livre da doença de cerca de cinco anos (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

A quimioterapia simples (único quimioterápico) e a multiagentes (combinação de dois quimioterápicos ou mais) são consideradas de pouco sucesso para neoplasia melanocítica metastática. Estudos sobre o uso da bioquimioterapia multiagentes juntamente com a quimioterapia multiagentes com IFN- $\alpha$  e ou interleucina 2 estão sendo realizados. Assim como novos estudos que empregam como estratégia a utilização de vacinas compostas por citocinas relacionadas ao melanoma e células dendríticas, com o objetivo de estimular uma maior resposta antitumoral (SCHAFFER et al., 2004; DERMNET, 2011).

As citocinas são importantes proteínas que atuam na regulação da função das células do sistema imune. Algumas delas que estão sendo utilizadas no tratamento de pacientes com melanoma são: IL-2 (interleucina 2), IFN- $\alpha$  (interferon alfa), IFN- $\beta$  (interferon beta), IFN- $\gamma$  (interferon gama), GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos) e TNF (fator de necrose tumoral). A IL-2 foi testada em pacientes com melanoma metastático,

por meio de administração intravenosa, e, as taxas de resposta, foram de aproximadamente 20%. Avaliou-se também o efeito do plasmídeo recombinante humanizado codificando GM-CSF em pacientes com a mesma patologia e estes apresentaram a mesma taxa de resposta. A FDA aprovou a IL-2 e o INF- $\alpha$  para o tratamento do melanoma, contudo, essas substâncias causam efeitos colaterais como sintomas de gripe, dores musculares, erupções cutâneas, febre, fraqueza, náuseas e diarreia (DERMNET, 2011).

Existe um protocolo do Conselho de Enfermagem que deve ser seguido na administração dessas vacinas. Dentre as regras desse protocolo destacam-se não aplicar no membro que teve o melanoma primário; selecionar agulha de calibre de acordo com o protocolo de estudo; usar a rota correta (subcutânea profunda, intramuscular ou intradérmica); instruir o paciente que o mesmo sentirá dor localizada e que podem ocorrer irritação e inchaço do local, entre outros fatores. Atualmente a Sociedade Americana de Câncer observou que as vacinas são terapias experimentais que ainda não têm benefício comprovado (DERMNET, 2011).

A cirurgia de ressecção de metástases a distância em pacientes, que podem ter benefício de sobrevida e melhor qualidade de vida, é aceita (BHATIA et al., 2009). Aos pacientes que não apresentam a doença de forma disseminada sistêmica, mas sim de modo concentrado em membros superiores e inferiores, principalmente, quando inoperável, é indicado à perfusão isolada de membro (PIM) (WAINSTEIN; BELFORT, 2004). Esta técnica possibilita a administração isolada de altas doses de quimioterápicos no membro afetado pelo melanoma sem causar efeitos colaterais sistêmicos, já que o medicamento não circula por órgãos como pulmão, fígado, rim, cérebro e medula óssea. Esse procedimento é realizado com perfusões hipertérmicas (solução quimioterápica aquecida), o que potencializa o efeito do quimioterápico, afinal, pode-se superaquecer um membro afetado, sem superaquecer o corpo como um todo. A taxa de resposta após a perfusão isolada de membros é de 69%, sendo duradoura em aproximadamente 30% dos casos e o tempo médio para a recidiva é de 11 meses (WAINSTEIN, 2012). A droga Melfalan associada à hipertermia local é a mais utilizada. O alto custo, a pequena duração de resposta e a alta taxa de recorrência são fatores a serem melhorados (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

O melanoma é considerado um tumor resistente a radioterapia, sendo esta utilizada somente como tratamento paliativo, e, caso não apresente benefícios em curto prazo, é suspensa (WAINSTEIN; BELFORT, 2004). Os pacientes com essa neoplasia podem obter benefícios clínicos da radiação de forma a amenizar os sintomas, sendo utilizada geralmente junto com a terapia sistêmica (quimioterapia, bioquimioterapia, imunoterapia), com especial

utilidade em pacientes que possuam metástases de melanoma no sistema nervoso central (SNC), pois na maioria das terapias a penetração no SNC é limitada (BHATIA et al., 2009).

Na busca por novas opções terapêuticas destaca-se ainda a imunoterapia com células dendríticas, nesse procedimento, realiza-se a coleta de sangue do paciente com melanoma e a separação de monócitos e outros precursores, que *in vitro*, darão origem a células apresentadoras de antígenos ou células dendríticas, que são muito importantes para a ativação do sistema imunológico, pois mostram para os linfócitos quais células devem ser destruídas. Em seguida, essas células são produzidas aos milhares e colocadas junto aos antígenos tumorais obtidos de lisados tumorais, corpos apoptóticos, peptídeos, DNA tumoral, entre outros. Essas células são, então, injetadas no paciente de modo que o tumor seja apresentado ao sistema imune como algo que deve ser destruído (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

A maioria dos tumores não apresenta um único antígeno, mas vários, e compartilham com as células normais quase todas suas proteínas. Mesmo sendo muito parecidas, na parte da macroestrutura, essas apresentam entre si diferentes conformações ou glicosilações na proteína, assim, pequenas sequências de aminoácidos ou peptídeos podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico de forma específica. Considerando esse conhecimento prévio, os peptídeos estão também sendo usados para imunizar pacientes ou gerar resposta imunológica contra as células neoplásicas, são os chamados peptídeos tumorais. Vacinas como Canvaxin e Melacine são exemplos, porém não foram aprovadas pela FDA nos Estados Unidos (WAINSTEIN; BELFORT, 2004). A vacina Canvaxin foi desaprovada após os resultados dos ensaios clínicos determinarem que a mesma não foi eficaz no aumento de sobrevida em estágios avançados da doença, enquanto a vacina Melacine foi aprovada somente no Canadá, em maio de 2000, para o tratamento de melanoma avançado, ambas continuam a ser estudadas (DERMNET, 2011).

Ainda em termos de tratamentos, tem sido estudada a cirurgia micrográfica de Mohs, que pode ser auxiliada pela imunohistoquímica. Esse método é considerado vantajoso por remover totalmente o tumor, mantendo o máximo possível de pele sã ao redor da lesão. Apesar de essa cirurgia ser realizada há mais de 50 anos, existem alguns problemas na sua utilização. Um desses problemas é a difícil identificação de melanócitos quando congelados, isso ocorre, porque eles não possuem o vacúolo citoplasmático que existem nas lâminas de parafina. A coloração da lâmina é feita por hematoxilina e eosina. Outro ponto relevante é que, por ser retirado o mínimo possível de pele do local lesionado, existe certo receio de que isso colabore com a incidência de recidivas locais, porém, a Academia Americana de

Dermatologia tem apresentado margens cada vez menores de índices de recidivas (PIMENTEL; TERZIAN, 2002).

Estão sendo empregadas, com segurança, técnicas como as terapias com vetores recombinantes. Vetores como o vírus da gripe, que podem transportar antígenos tumorais e que ao infectar o organismo, gerariam uma resposta contra os antígenos tumorais, e, por consequência, contra as células tumorais do paciente, ou mesmo o inverso, esses vetores estimulariam o sistema imune que passaria a reagir contra o tumor diante do estímulo (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

Tratamentos mais complexos como, a terapia gênica, estão em fase de pesquisa. Esse mecanismo visa alterar o genoma das células tumorais, provocando mudanças no comportamento biológico ou mesmo a inativação do tumor. A terapia antiangiogênica muda todo o microambiente tumoral, promovendo uma diminuição de nutrientes e oxigênio, fazendo com que o mesmo regrida ou estacione no crescimento (WAINSTEIN; BELFORT, 2004).

Os métodos existentes de diagnóstico e de tratamento, que visam melhorar a sobrevivência de pacientes com melanoma avançado não estão obtendo bons resultados, sendo utilizados, na maioria das vezes, de forma paliativa, o que enaltece a necessidade da busca por novas técnicas mais eficientes, quer seja de diagnóstico mais rápido, quer seja de tratamento eficaz (FIGUEIREDO et al., 2003; FERRARI JUNIOR et al., 2008; SCOLEYR et al., 2011).



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Perspectivas futuras

Tratamentos experimentais para o melanoma vêm sendo realizados, afinal a quantidade de pacientes com melanoma metastático que passam por vários tipos de tratamento, como drogas e cirurgias e não obtém sucesso é grande. Por esse motivo, o melanoma é uma das neoplasias mais estudadas em relação a novas formas de tratamento (WAINSTEIN; BELFORT, 2004; BHATIA et al., 2009; DERMNET, 2011).

O diagnóstico precoce dessa neoplasia é tão importante quanto o tratamento, sabendo-se que quando diagnosticada precocemente ela apresentará um melhor prognóstico. Estudos atuais relatam que compostos orgânicos voláteis (VOC) liberados pelas células neoplásicas do melanoma podem ser reconhecidos através do odor, por serem diferentes dos liberados pela pele normal. Foi utilizada para essa comparação a técnica de micro extração sólido (SPME) aliada a cromatografia gasosa e espectrometria de massa (CG-MS), que detectou muitos VOCs, porém a grande maioria deles se tratavam de contaminantes ambientais, como por exemplo, produtos cosméticos. Embora esse tipo de análise não tenha apresentado grande eficiência em relação aos VOCs liberados pelo melanoma, estudos comprovam que existe diferença entre esses compostos quando liberados pela pele normal e liberados pela pele com neoplasia, já que cães farejadores já detectaram essa diferença. Além das técnicas SPME e CG-MS estudos sugerem o uso de um chamado “nariz eletrônico”, dispositivo este que permite uma sensível detecção dos compostos eliminados pela pele (KWAK et al.; 2013).

Entre as perspectivas futuras para o tratamento do melanoma maligno avançado, está ainda a classificação molecular do melanoma para posterior direcionamento do tratamento. Sabendo que essa neoplasia é tratada muitas vezes com uma abordagem uniforme, o sucesso é pouco provável uma vez que há muito é reconhecida como uma doença geneticamente heterogênea. Um determinado tratamento não vai beneficiar todos os subtipos moleculares, assim é necessária uma profunda compreensão da biologia e da genética dessa neoplasia o que pode promover melhores resultados. A observação desses subtipos genéticos podem demonstrar a sensibilidade ou resistência a várias terapias utilizadas e permitirão significativa melhora de vida de pacientes com a doença. A classificação molecular do melanoma propõe a utilização de terapias específicas para cada paciente (medicina personalizada ou farmacogenética) de acordo com as características moleculares dos seus tumores. O tratamento é direcionado de acordo com a mutação, que no caso do melanoma as mais comuns são: mutações no gene BRAF com frequência de 50-70%, em 90% destas mutações ocorrem à troca de valina por um ácido glutâmico na posição 600, BRAF V600E, essa

mutação surge em áreas da pele expostas ao sol de forma contínua, alterações no gene c-KIT que também surgem por dano solar e mutações nos genes GNAQ e GNA11 (ROMANO et al., 2011).

Ainda há muito a ser descoberto sobre o tratamento direcionado através da classificação molecular do melanoma, é um campo em rápida evolução que em breve estará disponível, promete terapias mais racionais e eficazes para o paciente. Dados de um ensaio clínico em fase 2 e fase 3 com RG7204, um inibidor da atividade de cínase BRAF, mostrou taxa de 55% de resposta em pacientes com esse tipo de mutação em fase de metástase e melhora na sobrevida livre de progressão de 6 a 7 meses, em comparação ao quimioterápico mais utilizado (Dacarbazina). Outro potente inibidor de cínase na mutação BRAF, Dabrafenib que também está em estudo de fase 2, mostrou resultados em pacientes com metástases cerebrais, onde de um subgrupo de 10 pacientes, 9 tiveram uma diminuição de 20% ou mais no tamanho dessas metástases (SCOLEYR et al., 2011).

Sabe-se que a mutação do gene BRAF leva a alteração de uma oncoproteína que recebe mesma denominação e que tem alto poder de ativação da via MAPK, que está relacionada a divisão e proliferação celular. Estudos *in vitro* mostraram a importante função dessa proteína na diferenciação e proliferação de células malignas. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram também que a ativação dessa proteína induz transformação maligna e comportamento tumoral agressivo. As mutações que ativam a proteína BRAF acontecem no éxon 15 do BRAF, e consistem na troca da timina pela adenina, que na proteína, leva a substituição do aminoácido valina pelo glutamato, levando ao aparecimento da BRAF V600E (LOPES, 2010).

A mutação KIT aparece em 36% dos melanomas acral e 28% dos melanomas que se originam na pele danificada pelo sol de maneira crônica (SMALLEY et al., 2008). O gene c-KIT codifica um receptor de tirosina quinase que quando ativado pela MAPK desencadeia vias de sinalização relacionadas ao crescimento e proliferação celular. Este gene está associado ao desenvolvimento de melanócitos, justamente devido a sua deficiência em baixas taxas de melanoblastos e melanócitos (SWICK et al., 2012).

As mutações GNAQ e GNA11 estão presentes em 80% dos melanomas uveais, que tratam-se de tumores malignos intraoculares. GNAQ e GNA11 são membros homólogos do nucleotídeo guanina, que possui afinidade de ligação à subunidade da proteína G. Normalmente essas proteínas quando ativadas por receptores acoplados a elas, tem participação na transdução de sinais nas células. Na presença de mutação Q209 em GNAQ ou GNA11, a proteína G vai desativar a enzima GTPase que tem como função inibir a ação da

proteína G. Sendo assim essas proteínas não vão ser desativadas, o que as tornam oncogênicas (KHALILI et al., 2014).

Atualmente diferentes estudos têm avaliado emprego de várias drogas para o tratamento do melanoma. O Vemurafenibe (anticorpo humanizado) é uma delas e apresenta um efeito antitumoral altamente significativo contra melanoma que surgem devido á mutação BRAF V600E. Estes estudos mostraram em pacientes com essa mutação e que já haviam recebido tratamento antes da administração do Vemurafenib, uma taxa de resposta de 53% com duração de 6 a 7 meses (CHAPMAN et al., 2011).

Outra droga que atua de forma eficiente em pacientes que apresentam a mutação BRAF é o Dabrafenibe, que é considerado tão eficaz quanto o Vemurafenibe. O Dabrafenibe apresenta menores efeitos colaterais quando comparado ao Vemurafenibe. O Trametinibe é outro medicamento que atua como o Vemurafenibe e o Dabrafenibe, porém ainda não está disponível no Brasil. Estudos apresentaram resultados positivos do uso deste medicamento em conjunto com o Dabrafenibe, além de mostrar-se mais eficaz não aumentou os efeitos colaterais (PEREIRA, 2014).

Imatinib é uma droga eficaz contra melanoma de pacientes com mutação KIT. Essa droga pode inibir várias tirosina-quinase. Os pacientes com melanoma acral lentiginoso, com presença dessa mutação, que fizeram tratamento com essa droga, apresentaram uma ótima resposta ao tratamento, cerca de 83% dos pacientes apresentam estabilidade em relação à doença (SWICK et al., 2012).

Ipilimumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, IgG1, para receptor de membrana CTLA-4 dos linfócitos T citotóxicos. A ligação do Ipilimumab com antígeno CTLA-4 leva a ativação das células T. Nivolumab, que também se trata de um anticorpo totalmente humano, IgG4, age bloqueando o receptor de morte programada (PD-1) de células T. Esse receptor tem papel importante na exaustão de células T em tecidos periféricos. Estudos demonstraram que a ativação de CTLA-4 aliada ao bloqueio de PD-1, apresentaram atividade antitumoral maior do que quando estimulados separadamente. O estudo realizado em fase III ou IV em pacientes com melanoma, mostrou que 31% destes apresentaram regressão de 80% do tumor na décima segunda semana de tratamento simultâneo com as duas drogas. A taxa de efeitos adversos foi maior na administração das drogas simultaneamente do que quando administradas individualmente. O estudo em questão sugere um estudo randomizado para comparação da eficácia dessas drogas quando utilizadas juntas e individualmente (WOLCHOK et al., 2013).

Outra droga em estudo é o Lambrolizumab, também chamado de MK-3475. Em estudo envolvendo 85 pacientes, quase metade desses apresentaram resposta antitumoral em 12 semanas, sendo que 8 deles apresentaram resposta completa. Apesar de 7 pacientes terem apresentado complicações imunológicas consideradas graves, os efeitos colaterais desta droga foi menor que de outras em geral (WOLCHOK et al., 2013).

A quimioterapia tem uma taxa de resposta de 10% a 20% em pacientes com melanoma enquanto a imunoterapia tem taxa de resposta de 30%, e com maior duração, às vezes 2 anos. Para pacientes em estágio avançado de melanoma onde o prognóstico é ruim, estes são considerados grandes avanços (JENKS, 2014).

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo geral**

Esse trabalho de pesquisa teve como objetivo, constatar as etapas empregadas para diagnóstico-clínico laboratorial e tratamento de melanoma, em hospital de referência, e, abordar as perspectivas biotecnológicas futuras, destacadas em literatura científica, para o diagnóstico e tratamento desta neoplasia.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Verificar as etapas empregadas para diagnóstico e tratamento de melanoma em hospital de referência, por meio da análise de prontuários médicos, empregando formulário padrão;
- Analisar estatisticamente os dados colhidos dos prontuários;
- Destacar as perspectivas biotecnológicas futuras, presentes em literatura científica, para o diagnóstico e tratamento desta neoplasia.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

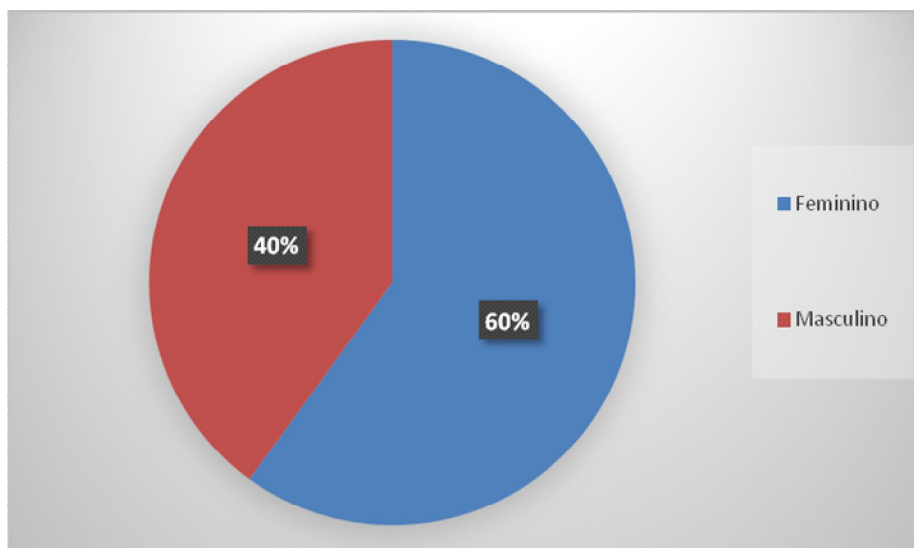
O presente estudo foi descritivo e documental, foram analisados 40 prontuários médicos de diferentes pacientes diagnosticados com quaisquer dos tipos de melanoma no hospital de referência, Fundação Hospital Amaral Carvalho de Jaú/SP, do ano de 2008, incluindo os prontuários de pacientes que estão em tratamento, acompanhamento ou que foram a óbito, as informações neles contidas permitiram a análise das etapas de diagnóstico, tratamento e evolução.

A verificação foi realizada, utilizando um modelo de formulário (Apêndice A), para facilitar a coleta dos dados disponíveis nos prontuários. A constatação foi quanto à incidência e prevalência dos tipos morfológicos de melanoma, sítio anatômico da lesão primária, diferença entre sexos, classificação da faixa etária, raça, profissão e histórico familiar, grau de invasão, presença de ulceração clínica, estadiamento (Clark, Breslow e TNM), presença ou não de linfonodo sentinela com ou sem presença da neoplasia, procedimento clínico-laboratorial utilizado para o diagnóstico, recidiva e o tipo, quando havia, levantamento dos estágios encontrados e os tratamentos empregados. O presente estudo está em análise no Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos da Fundação Hospital Amaral Carvalho de Jaú/SP, recebeu o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE: 32477414.6.0000.5434), sendo que a divulgação desses resultados prévios foram liberados pelos coordenadores responsáveis.

Após a obtenção destes dados, os mesmos foram analisados estatisticamente empregando o software Excel 2013. Foi aplicada a média em relação a idade dos pacientes e o cálculo de porcentagem em relação aos outros fatores, que foram expressos em forma de gráficos e tabelas. Realizou-se ainda, revisão da literatura científica, com a finalidade de apontar quais as perspectivas futuras e avanços científicos biotecnológicos alcançados para o diagnóstico e tratamento do melanoma.

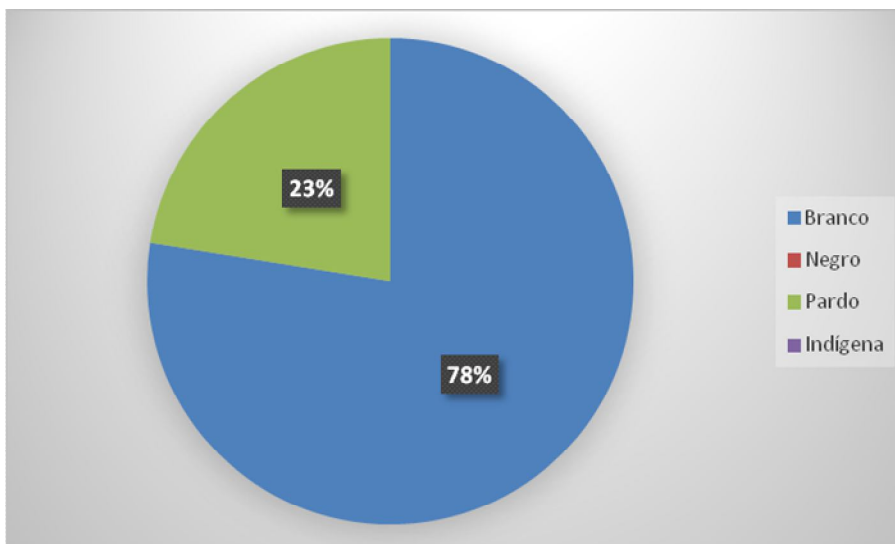
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 40 prontuários médicos de pacientes diagnosticados com melanoma no ano de 2008, no hospital de referência Fundação Amaral Carvalho, Jaú/SP. Dentre os 40 pacientes inseridos neste estudo 60% eram do sexo feminino e 40% do sexo masculino (Figura 15). Os autores Ferrari Júnior (2008) e Bretas et al. (2013) demonstraram a prevalência do sexo feminino nessa neoplasia, com 58,5% mulheres e 41,2% homens e 56,6% mulheres e 43,4% homens, respectivamente. O predomínio do sexo feminino pode ser devido a maior procura das mulheres aos centros dermatológicos, o que leva a um número maior de diagnósticos, além da valorização estética ao se bronzear (SOUZA et al., 2004).



**Figura 15:** Distribuição por sexo dos casos de melanoma diagnosticados no ano de 2008, no hospital Amaral Carvalho.  
Fonte: Elaborado pelos autores.

Sabidamente o melanoma predomina em indivíduos de pele branca ou caucasianos, pois esses são mais sensíveis à ação dos raios solares do que indivíduos com outros tipos de pele (INCA, 2013). Os pacientes avaliados neste estudo apresentaram essa predominância, pois 77,50% dos pacientes diagnosticados eram de pele branca, seguido de pardos 22,50%. Notou-se ainda que nesse período não foram diagnosticados pacientes negros ou indígenas (Figura 16).



**Figura 16:** Distribuição dos casos de melanoma diagnosticados em 2008, em relação à cor da pele, no hospital Amaral Carvalho.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A idade média do diagnóstico de melanoma em mulheres foi de 50 anos e nos homens 55 anos, a média total foi de 51,75 anos, o que corrobora com dados da literatura que demonstram idade média entre 50 e 58 anos (WEINSTOCK; BERWICK, 2003). A literatura indica que a prevalência nessa faixa etária ocorra devido ao efeito acumulativo dos raios solares (UVA, UVB E UVC), sabendo que esses são um dos principais fatores do surgimento do melanoma. Dessa forma, é de grande importância conhecer qual a frequência de exposição dessas pessoas a radiação solar, seja pela profissão ou por hábito. Neste estudo 25% trabalham ou já trabalharam em profissões diretamente expostas ao sol, como pedreiro, agricultor, pintor de obras, entre outros, 40% em profissões onde não são expostos diretamente ao sol, como costureira, ajudante de produção, advogado, analista de sistemas, entre outros e 35% dos casos eram aposentados e donas de casa. Existiam ainda aqueles casos onde essa informação era imprecisa, não podendo afirmar se houveram exposição solar ao trabalho. Dentre os que possuíam o hábito de tomar sol com histórico de queimaduras solares observou-se 17,50%, enquanto que 82,50% não possuíam esse hábito (Tabela 2). Deve-se ter cautela na interpretação dos resultados da exposição solar, pois muitos indivíduos consideram uma exposição de risco somente para aqueles que estão todo o tempo em contato com o sol.

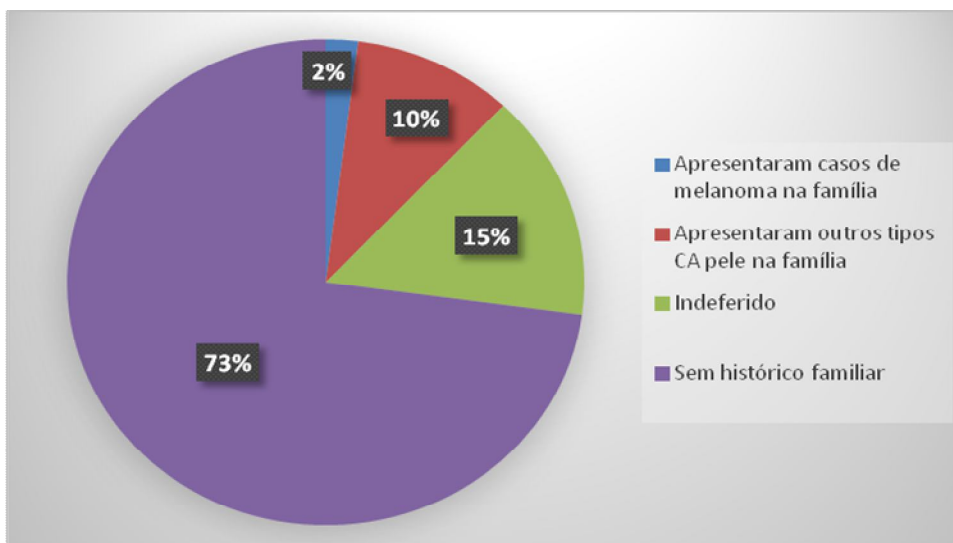


**Tabela 2:** Risco da exposição solar pela profissão ou hábito em pacientes com melanoma diagnosticados no hospital Amaral Carvalho Jaú- SP em 2008.

<b>Profissão</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Expostos ao sol</b>	<b>10</b>	<b>25%</b>
<b>Não expostos ao sol</b>	<b>16</b>	<b>40%</b>
<b>Indeferido</b>	<b>14</b>	<b>35%</b>
<b>Hábito de tomar sol</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	<b>7</b>	<b>17,50%</b>
<b>Não/ Indeferido</b>	<b>33</b>	<b>82,50%</b>

Fonte: Elaborado pelos autores.

Essa neoplasia é considerada de etiologia multifatorial, sendo o resultado de fatores externos (ambientais) e internos (genéticos). Segundo Carvalho et al. (2004), estima-se que 10% de todos os casos de melanoma sejam causados por mutações genéticas hereditárias. Os principais genes encontrados são CDKN2A e CDK4. Por isso, se faz necessário conhecer, sempre que possível, o histórico familiar desses pacientes. Nesse sentido, observaram-se, nesse estudo, que 2% dos pacientes apresentavam histórico familiar de melanoma e 10% outros tipos de neoplasia de pele não malignas, como o carcinoma (Figura 17). Esses dados corroboram com outros estudos que demonstraram haver em 16,7% dos casos correlação de melanoma com histórico familiar dessa neoplasia (Costa et al., 2013).



**Figura 17:** Percentual de histórico familiar de melanoma no hospital Amaral Carvalho, ano de 2008. Fonte: Elaborado pelos autores.

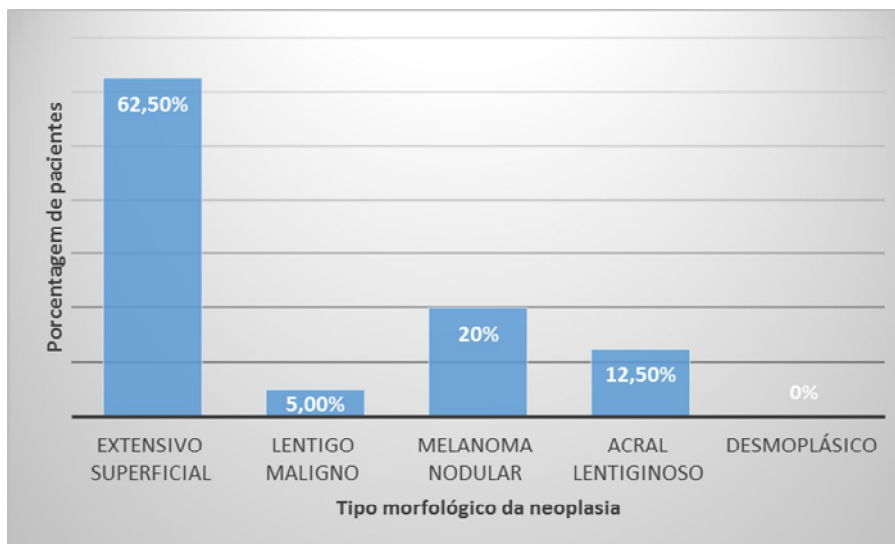
Segundo Anger et al. (2010), a localização do tumor primário tem ligação direta com as áreas de maior exposição solar no indivíduo. O resultado da incidência da doença em diferentes locais em homens e mulheres deve-se aos hábitos e vestimentas comuns de cada gênero. Nota-se este comportamento também no presente estudo, onde entre os homens em 42,8% dos casos o tumor primário localizava-se no tronco, enquanto entre as mulheres as lesões de membros inferiores prevaleceram em 36,6% dos casos diagnosticados (Tabela 3).

**Tabela 3:** Localização do tumor primário em pacientes diagnosticados com melanoma no hospital Amaral Carvalho Jaú- SP em 2008.

	Feminino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Cefálica</b>	4	17%	1	6,25%	5	12,50%
<b>Membro Superior</b>	7	29,16%	4	25%	11	27,50%
<b>Membro Inferior</b>	8	33,33%	4	25%	12	30%
<b>Tronco</b>	5	20,83%	7	43,75%	12	30%

Fonte: Elaborado pelos autores.

De acordo com os resultados observados nos estudos realizados por Ferrari Júnior et al. (2008) e Scolyer et al. (2011) o melanoma extensivo superficial (MES) predomina entre os demais tipos morfológicos, seguido do melanoma nodular (MN), acral-lentiginoso e lentigo maligno (MLM), fato que também foi observado entre os pacientes de melanoma diagnosticados em 2008, no hospital Amaral Carvalho de Jáu-SP, conforme demonstrado na figura 18.



**Figura 18:** Percentual da incidência dos tipos morfológicos do melanoma, no hospital Amaral Carvalho, ano 2008.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Nos prontuários analisados neste estudo, todos os pacientes procuraram orientação médica somente quando o nevo existente começou a se modificar, através da mudança de cor, sangramento, ulceração ou prurido, sinais da fase de crescimento vertical e pior prognóstico. Essa informação foi comparada e confirmada com os resultados do microestadiamento de Clark e Breslow, onde se percebeu maior número de casos (50%) com Clark em nível IV, que envolve a camada da derme reticular e em muitas vezes com transição para tecidos subcutâneos, e Breslow com maior número de lesões com tamanho de crescimento vertical de 2,01 a 4,0 mm (32,50%), como demonstrado na Tabela 4. Segundo Sapienza et al. (2004) o risco de envolvimento ganglionar atinge 20% nessa fase. Os 16 prontuários masculinos não apresentaram indivíduos nos níveis I e II de Clark e nos níveis de 0 a 0,76 mm e 0,77 a 1,0 mm no índice de Breslow. De acordo com a literatura, nesses casos, o diagnóstico tenha sido tardio, devido à despreocupação masculina em relação às manchas, à falta de proteção contra os raios solares e à menor procura pelo acompanhamento médico.

**Tabela 4:** Índice de Clark, Breslow e presença de ulceração em pacientes diagnosticados com melanoma no hospital Amaral Carvalho Jaú- SP em 2008.

	<b>Masculino</b>		<b>Feminino</b>		<b>Total</b>	
	<b>N =</b>	<b>% =</b>	<b>N =</b>	<b>% =</b>	<b>N =</b>	<b>% =</b>
	<b>16</b>	<b>% = 60%</b>	<b>24</b>	<b>% = 40%</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>
<b>Índice de Clark</b>						
<b>I</b>	0	0%	0	0%	0	0%
<b>II</b>	0	0%	5	20,83%	5	12,50%
<b>III</b>	4	25%	10	41,66%	14	35%
<b>IV</b>	12	75%	8	33,33%	20	50%
<b>V</b>	0	0%	1	4,16%	1	2,50%
<b>Índice de Breslow</b>						
<b>De 0 a 0,76 mm</b>	0	0%	7	29,16%	7	17,50%
<b>De 0,77 a 1,0 mm</b>	0	0%	4	16,66%	4	10%
<b>De 1,01 a 2,0 mm</b>	6	37,50%	4	16,66%	10	25%
<b>De 2,01 a 4,0 mm</b>	6	37,50%	7	29,16%	13	32,50%
<b>Maior que 4,0 mm</b>	4	25%	2	8,33%	6	15%
<b>Ulceração</b>						
<b>Presença</b>	6	37,50%	6	25%	12	30%
<b>Ausência</b>	9	56,25%	18	75%	28	70%

Fonte: Elaborado pelos autores.

Neste estudo, a pesquisa dos linfonodos sentinela nos pacientes com índice de Breslow maiores que 1,0 mm, apresentou-se em 80% dos casos positiva, com presença de 28,12% com micrometástase (Tabela 5). Bretas et al. (2013) demonstrou presença de micrometástase em 50% dos linfonodos, o que é um número elevado devido ao risco de metástases à distância.

Observou-se que no Hospital Amaral Carvalho a pesquisa de micrometástase na biópsia do linfonodo sentinela é realizada empregando duas análises diferentes, o anatomopatológico e o imunohistoquímico, a fim de, aumentar a precisão do diagnóstico desta neoplasia nos gânglios linfáticos. Notaram-se, em muitos prontuários, resultados negativos quanto ao exame anatomopatológico da biópsia e positivos quanto ao exame imunohistoquímico. De acordo com os médicos responsáveis, o protocolo adotado considera os resultados dos ensaios imunohistoquímicos, mesmo que o anatomopatológico tenha se apresentado negativo para a presença da neoplasia no linfonodo. Esta decisão se baseia no fato de que os marcadores imunohistoquímicos para o melanoma (S100 e HMB-45) em

comparação com o anatomopatológico apresentam maior precisão, uma vez que, a análise anatomopatológica depende da quantidade de células neoplásicas presentes no tecido. A presença da neoplasia em 28,12% dos linfonodos, como observado no estudo, é indicativa de diagnóstico tardio, reforçando a importância da realização do autoexame de pele através das características do ABCDE do melanoma e da necessidade de se transmitir a população, de forma clara e objetiva, o que é essa neoplasia, como se manifesta, seus riscos e formas de prevenção. O estudo de Maia e Basso (2006) demonstrou que 75% dos casos descobertos de melanoma, foram percebidos por leigos, como por cônjuge, amigos, familiares ou pelo próprio paciente, e, segundo os autores, isso pode de alguma forma refletir nos efeitos do prognóstico.

Observou-se em muitos dos prontuários analisados, segundo a avaliação psicológica, que os pacientes não tinham noção da gravidade dessa neoplasia, afirmando que por se tratar de um câncer de pele, que esses imaginavam que o mesmo não oferecia risco algum. Quando esses se deparavam com tratamentos como a quimioterapia, radioterapia, cirurgia, se assustavam por começar a entender a real complexidade envolvida em relação a essa neoplasia.

**Tabela 5:** Presença de Linfonodo Sentinela (LS) e micrometástase no (LS) em pacientes diagnosticados com melanoma no hospital Amaral Carvalho Jaú- SP no ano de 2008.

<b>Linfonodo Sentinela (LS)</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Presença</b>	32	80%
<b>Ausência</b>	8	20%
<b>Micrometástase no Linfonodo</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Presença</b>	9	28,12%
<b>Ausência</b>	23	71,87%

Fonte: Elaborado pelos autores.

Neste estudo, dos 80% de pacientes que apresentaram linfonodo sentinela acometido na cadeia ganglionar próxima da lesão primária, 65% realizaram a linfadenectomia radical, como forma de tratamento adjuvante ou seletiva para biopsia e confirmação de micrometástase sendo que em 28,12% dos casos confirmou-se a presença de micrometástase, e através de informações como Clark e Breslow foi estabelecido o prognóstico e plano terapêutico. No Hospital de referência Fundação Amaral Carvalho é utilizado em primeiro

lugar como protocolo, o tratamento com IFN- $\alpha$ , não obtendo resultados aprazíveis é iniciado a quimioterapia com Dacarbazina e Cisplatina, de forma combina ou não com o IFN- $\alpha$ . Nesse estudo, 30% dos pacientes foram submetidos ao tratamento com IFN- $\alpha$ , 12,5% com quimioterapia e 7,50% com radioterapia (Tabela 6). Segundo Wainstein e Belfort (2004) o melanoma é uma neoplasia resistente à radioterapia, porém esta pode ser utilizada de forma paliativa e suspensa quando não proporcionar benefícios ao paciente.

**Tabela 6:** Pacientes diagnosticados com melanoma no ano de 2008, que realizaram tratamento com linfadenectomia, quimioterapia, radioterapia ou Interferon Alfa no hospital Amaral Carvalho.

<b>Realizaram Linfadenectomia</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	26	65%
<b>Não</b>	14	35%
<b>Realizaram Tratamento com Quimioterapia</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	5	12,50%
<b>Não</b>	35	87,50%
<b>Realizaram Tratamento com Radioterapia</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	3	7,50%
<b>Não</b>	37	92,50%
<b>Realizaram Tratamento com Interferon</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	12	30%
<b>Não</b>	28	70%

Fonte: Elaborado pelos autores.

Houve recidiva da doença em 5 pacientes (12,5%), localizada principalmente na região da lesão primária, seguido de recidiva na mesma região da lesão primária como demonstrado na Tabela 7.

**Tabela 7:** Percentual de recidiva em pacientes diagnosticados com melanoma no Hospital Amaral Carvalho em 2008.

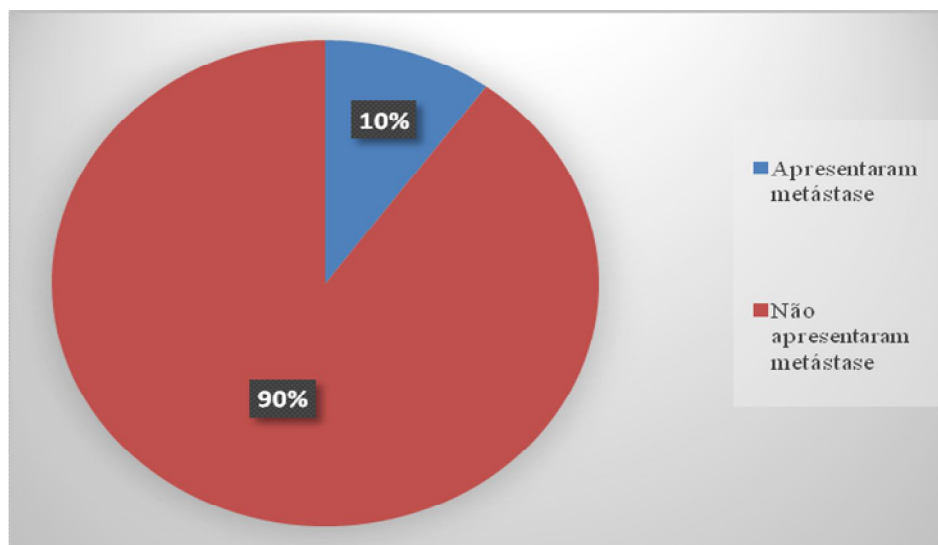
<b>Recidiva</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	5	12,50%
<b>Não</b>	35	87,50%

<b>Tipos de recidiva</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Local</b>	2	40%
<b>Regional</b>	3	60%
<b>Sistêmica</b>	0	0%
<b>Local e Regional</b>	0	0%
<b>Regional e Sistêmica</b>	0	0%
<b>Local, Regional e Sistêmica</b>	0	0%

Fonte: Elaborado pelos autores.

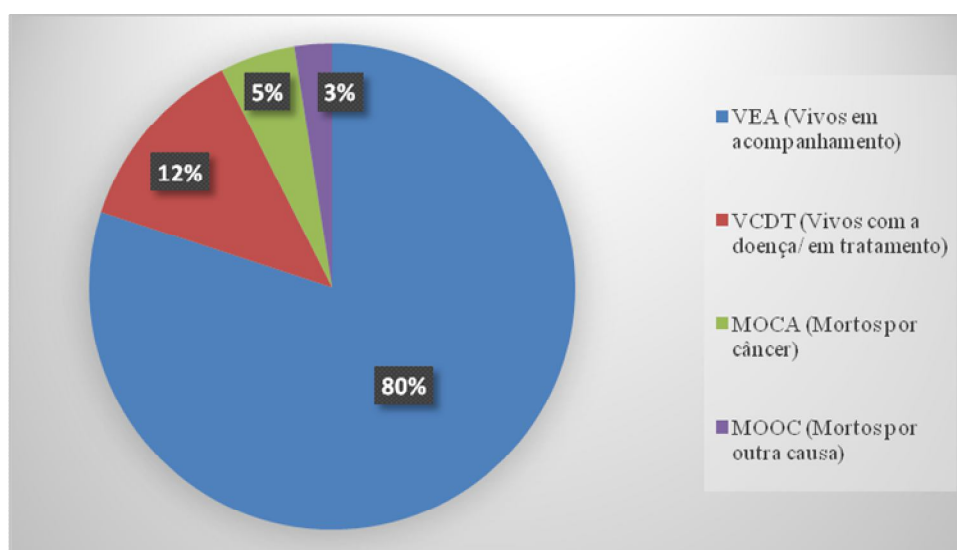
Ocorreram metástases à distância em 10% dos pacientes (Figura 19), dividindo-se em órgãos como sistema nervoso central e supra renal. Bretas et al. (2013) observou metástase em 27,7%, com acometimento principal de linfonodos em 50% dos casos, seguido de metástases pulmonares, fígado, ossos e pele.



**Figura 19:** Presença de metástase em pacientes com melanoma, no hospital Amaral Carvalho, no ano 2008.

Fonte: Elaborado pelos autores.

O estado final destes pacientes, até o término do estudo, foi de 80% vivos em acompanhamento, sendo que 12% estavam em tratamento, 5% mortos pelo melanoma e 3% mortos por outra causa (Figura 20). O protocolo de acompanhamento do melanoma empregado pelo hospital Amaral Carvalho descreve consultas a cada três meses no primeiro ano, com a investigação da doença utilizando raios-X do tórax, ultrassom abdominal, tomografia, exames laboratoriais DHL e Gama GT, e outros exames quando se achar necessário, a cada quatro meses no segundo e terceiro ano, a cada seis meses no quarto e quinto ano e anualmente a partir do quinto ao décimo ano.



**Figura 20:** Estado final do paciente até o término deste estudo.  
Fonte: Elaborado pelos autores.

Em relação aos tratamentos recentes destacados em literatura científica, um dos pacientes era candidato a uma das últimas drogas lançadas no mercado, o Ipilimumab, e em outro caso foi realizado a pesquisa da mutação do gene BRAF. No entanto, o paciente candidato ao Ipilimumab não fez uso da droga, e no prontuário do mesmo não haviam informações dos motivos. No caso do paciente que realizou a pesquisa para confirmação da mutação do gene BRAF, observou-se que essa foi positiva para a mutação, entretanto o mesmo continuou com a proposta terapêutica padrão adotada pelo hospital.

Notou-se que, o hospital Fundação Amaral Carvalho, acompanha procedimentos padrões bem estabelecidos e utilizados mundialmente para o diagnóstico e tratamento do melanoma, como o sistema de microestadiamento TNM, Clark e Breslow indicados pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) e os tratamentos como, ampliação de margens cirúrgicas da lesão, investigação do linfonodo sentinela, linfadenectomia, quimioterapia com



as principais drogas DTIC e CDDP e tratamento com IFN- $\alpha$  (WAINSTEIN; BELFORT, 2004; BRAUD et al., 2003; INCA, 2014; SCOLYER et al., 2011).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melanoma é uma neoplasia de pele maligna que apresenta altos índices de mortalidade devido, especialmente, à maior probabilidade de metástase. A descoberta precoce, ainda é a melhor forma de sucesso no tratamento, pois apesar de existirem várias terapias disponíveis atualmente, como quimioterapia, radioterapia, terapia bioquímica e vacinas, estas se mostram insuficientes em fornecer a cura ou a melhora de sobrevida.

No hospital de referência Amaral Carvalho o diagnóstico é realizado através do ABCDE do melanoma, com biópsia em lesões suspeitas e através do microestadiamento de Clark, Breslow e TNM, é dado o prognóstico e o paciente é encaminhado ao tratamento adequado, que se inicia com a ampliação de margens cirúrgicas da lesão, pesquisa do linfonodo sentinela, linfadenectomia e tratamentos adjuvantes como injeções de IFN- $\alpha$  isolado ou combinado com quimioterapias como Dacarbazina (DTIC) e Cisplatina (CDDP). Os dados obtidos pela análise dos prontuários demonstraram valores semelhantes aqueles relatados em estudos prévios. Observou-se prevalência no sexo feminino, com 60% dos casos e predominância de pacientes caucasianos. Notou-se também que o melanoma do tipo extensivo superficial é o mais comum e que a linfadenectomia foi empregada como forma de tratamento a maioria dos pacientes (65%).

Em relação às perspectivas futuras nota-se que novas formas de diagnóstico e tratamentos vêm sendo pesquisados, uma vez que a quantidade de pacientes com melanoma metastático que passam por vários tipos de tratamento, como drogas e cirurgias e não obtém sucesso é grande. Por esse motivo, o melanoma é uma das neoplasias mais estudadas. Uma das inovações é o diagnóstico personalizado para cada tipo de mutação observada em pacientes com melanoma e o direcionamento do tratamento específico para essas mutações, que também pode ser chamado de farmacogenética.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**. v. 28, n. 1, p.118-129, 2005.

ANGER, M. et al. Primary cutaneous melanoma: an 18- year study. **Clinics**. v. 65, n. 3, p. 257-263, 2010.

ÁVILA, L.; YOSHIMURA, A. M. Melanoma. **Pelle Digitale Dermatologia**, 2011. Disponível em: <<http://www.pelledigitale.com.br/melanoma.html>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

BACARELLI, J. C. Imuno-Histoquímica: aplicações em patologia oral. **Revista de Ciências Médicas**. v. 4, n. 3, p. 66-70, 1995.

BHATIA, S.; TYKODI, S. S.; THOMPSON, J. A. Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. **Oncology**. v. 23, n. 6, p. 488-496, 2009.

BRAUD, F. D. et al. Malignant melanoma. **Critical Reviews in Oncology Hematology**. v. 47, p. 35-63, 2003.

BRETAS, G. D. O. et al. Epidemiologia e análise de sobrevida de pacientes com melanoma metastático de sítio primário conhecido e desconhecido. **Rev Med Minas Gerais**. v. 23, n. 3, p. 28-33, 2013.

CARVALHO, C. A. et al. Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no sul do Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 79, n. 1, p. 53-60, 2004.

CARVALHO, M. M. Imunologia, estresse, câncer e o programa Simonton de auto-ajuda. **Boletim da Academia Paulista de Psicologia**. v. 10, n. 1, p. 27-30, 2000.

CHAPMAN, P. B. et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. **The New England journal of medicine**. v. 364, n. 9, p. 2507-2516, 2011.

COSTA, G. M. M.; BONAMIGO, R. R.; MENEGAT, A. P. et al. Melanoma cutâneo primário: confirmações e novidades. **Revista da AMRIGS**. v. 57, n. 3, p. 208-212, 2013.

COSTA, M. Melanoma maligno: sinais, riscos e prevenção. **Orientação médica essencial**, 2014. Disponível em: <<http://orientacaomedicaessencial.com.br/melanoma>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

DIEPGEN, T. L.; YIHUNE, G. Lentigo-Maligno melanoma. **Dermatology Information System**, 2014. Disponível em: <<http://www.dermis.net/dermisroot/pt/18101/image.htm>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

DIEPGEN, T. L.; YIHUNE, G. Melanoma extensive superficial. **Dermatology Information System**, 2014. Disponível em: <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/17757/image.htm>. Acesso em: 07 jul. 2014.

DIEPGEN, T. L.; YIHUNE, G. Melanoma nodular. **Dermatology Information System**, 2014. Disponível em: <<http://www.dermis.net/dermisroot/pt/18028/image.htm>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

FRANÇA, E. Doenças dermatológicas: Melanoma. **Emmanuel França**, 2000. Disponível em: <[http://www.emmanuelfranca.com.br/artigos/artigo\\_melanoma.html](http://www.emmanuelfranca.com.br/artigos/artigo_melanoma.html)>. Acesso em: 09 Jan. 2014

FERRARI JÚNIOR, N. M. et al. Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study. **São Paulo Medical Journal**. v. 126, n. 1, 2008.

FIGUEIREDO, L. C. et al. Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 49, n. 3, p. 179-183, 2003.

FOC, **Fundação Oswaldo Cruz**. Interferon Alfa 2b Humano Recombinante. Monografia do Produto. Disponível em: <[http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/9023/1137884\\_109700.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/9023/1137884_109700.pdf)>. Acesso em: 04 Dez. 2013.

INCA (Instituto Nacional do Câncer). O que é câncer, tipos de câncer, Pele Melanoma, Prevenção, sintomas, Tratamento, Diagnóstico. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>>. Acesso em: 09 Jan. 2014.

IMMUNOTHERAPY FOR MELANOMA. **DermNet NZ**, 2011. Disponível em: <<http://dermnetnz.org/treatments/immunotherapy-melanoma.html>>. Acesso em: 07 de jan. 2014.

JENKS, S.; Melanoma Treatment's Changing Landscape. **JNCI**. v. 106, p. 4-5, 2014.

KHALILI, J. S. et al. Combination Small Molecule MEK an PI3K Inhibition Enhances Uveal Melanoma Cell Death in a Mutant GNAQ and GNA11 Dependent Manner. **Clin Cancer Res**. 2014.

KWAK, J. et al. Volatile biomarkers from human melanoma cells. **Journal of Chromatography B**. p. 90-96, 2013.

LIMA, R. B. Doenças da pele. **Dermatologia.net**, 1996. Disponível em: <<http://www.dermatologia.net/novo/base/doencas/melanoma.shtml>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

LOPES, J. P. R. C. P.; Mutação do gene BRAF na história natural do carcinoma papilar da tireoide: implica es diagnósticas e prognósticas. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. n.29, p. 13-14, 2010.

MAIA, M.; BASSO, M. Quem descobre o melanoma cutâneo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 81, n. 3, p. 244-248, 2006.

PEREIRA, G. A. Novos tratamentos para Melanoma. **Câncer de Pele**, c2014. Disponível em: <<http://cancerdepele.net.br/melanoma/novos-tratamentos>>. Acesso em: 06 nov. 2014.

PET PROS- CÂNCER DE MAMA E IMAGEM MOLECULAR: FIQUE SABENDO. **SNMI, Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular**, 2009. Disponível em:

<<http://www.snmml.org/search/searchresults.aspx?keywords=pet+pros&search=>>. Acesso em: 09 de Jan. 2014.

PIMENTEL, E. R. A.; TERZIAN, L. R. Cirurgia micográfica de Mohs no tratamento do melanoma localizado. **Boletim informativo do GMB**. v. 17, 2002.

REZZE, G. G.; SÁ, B. C. S.; NEVES, R. I. Dermatoscopia: o método de análise de padrões. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 83, n. 3, p. 261-268, 2006.

ROCHE, S.A. Melanoma metastático. **B-Right**, 2014. Disponível em: <<http://plataformabright.es/ContenidosInformativos/12>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

ROMANO, E. et al. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. **Lancet Oncol**. p. 913-922, 2011.

SAPIENZA, M. T. et al. Pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes com melanoma: experiência com fitato marcado com Tecnécio-99m e revisão da literatura. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 79, n. 2, p. 181-191, 2004.

SCHAFFER, J. V. et al. Cutaneous melanoma - past, present and future. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 51, p. S65-69, 2004.

SCOLYER, R. A.; LONG, G. V.; THOMPSON, J. F. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. **Molecular Oncology**. v. 5, p. 124-136, 2011.

SMALLEY, K. S. et al. Identification of a Novel Subgroup of Melanomas with KIT/Cyclin-Dependent Kinase-4Overexpression. **Cancer Res**. n. 68, p. 5743-5752, 2008.

SOUZA, S. R DE.; FISCHER, F. M.; SOUZA, J. M. P. Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. **Revista Saúde Pública**. v. 38, n. 4, p. 588-598, 2004.

SWICK, J. M.; MAIZE, J. C.; Molecular biology of melanoma. **J Am Acad Dermatol**. p. 1049-1053, 2012.

TOVO, L. F. R.; BELFORT, F. A.; SANCHES JUNIOR, J. A. Melanoma cutâneo primário. **Revista da Associação de Medicina Brasileira**. v. 51, n. 1, 2005.

VARELLAL, P. P. V.; FORTE, W. C. N. Citocinas: Revisão. **Revista Brasileira de alergia e imunopatologia**, 2001. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol244/citocinas.htm>>. Acesso em: 05 dez. 2014.

WAINSTEIN, A. Tratamento locorregional do câncer. **Mater dei**, 2012. Disponível em: <[http://www.materdei.com.br/1559/oncologia\\_quimioterapia\\_e\\_radioterapia/tratamento\\_loco\\_rregional\\_do\\_cancer.](http://www.materdei.com.br/1559/oncologia_quimioterapia_e_radioterapia/tratamento_loco_rregional_do_cancer.)>. Acesso em: 07 Jan. 2014.

WAINSTEIN, A. J. A.; BELFORT, F. A. Conduta para o melanoma cutâneo. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v. 31, n. 3, p.204-214, 2004.

WEINSTOCK, M. A.; BERWICK, M. **Epidemiologia: Tendências Atuais- Melanoma cutâneo**. Balch C. M. 4. Ed. Saint Louis, 2003. 18 p.

WOLCHOK, J. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. **The New England journal of medicine**. n. 369, p. 122-133, 2013.

## APÊNDICE A - FORMÚLARIO MELANOMA

- **Nome do paciente:**

- **Idade:**

- **Sexo:** ( ) Feminino ( ) Masculino

- **Fototipo:**

- **Profissão:**

- **Raça:** ( ) Branco ( ) Negro ( ) Pardo ( ) Indígena ( ) Não referido

- **Localização da lesão primária:** ( ) Cefálica ( ) Tronco ( ) Membros superiores ( ) Membros inferiores ( ) Não referido

- **Grau de Invasão:** ( ) Melanoma *in situ* ( ) Melanoma Invasivo ( ) Não referido

- **Ulceração Clínica:** ( ) Ausência ( ) Presença ( ) Não referido

- **Espessura Tumoral (Índice de Breslow):** ( ) A (0-0,76 mm) ( ) B (0,77-1,0 mm) ( ) C (1,01-2,0 mm) ( ) D (2,01-4,0) ( ) E (maior que 4,0) ( ) Não referido

- **Nível de invasão (Índice de Clark):** ( ) Nível 1 ( ) Nível 2 ( ) Nível 3 ( ) Nível 4 ( ) Não referido

- **Linfonodo Sentinela:** ( ) Presença ( ) Ausência ( ) Não referido

**Neoplasia presente no linfonodo sentinela e na cadeia linfática que drena a área da lesão** ( ) Sim  
( ) Não

- **Metástase em órgãos:** ( ) Presença ( ) Ausência ( ) Não referido

- **Estado Final:** ( ) VSD ( vivos sem a doença) ( ) VCD ( vivos com a doença) ( ) MOCA ( mortos por câncer) ( ) MOOC (mortos por outro causa) ( ) Não referido

- **Tipo de Recidiva:** ( ) Teve ( ) Não teve ( ) Não referido

**Se teve Recidiva-** ( ) Recidiva local ( ) Regional ( ) Sistêmica ( ) Local e regional ( ) Regional e sistêmica ( ) Local, regional e sistêmica

- **Tipo morfológico:** ( ) Extensivo superficial ( ) Lentigo Maligno ( ) Melanoma Nodular ( ) Acral lentiginoso ( ) Desmoplásico

- **Diagnóstico:**

- **Exames solicitados:**

- **Tratamentos:**