

SOBREVIDA EM PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO TRATADOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DE SANTA CATARINA - BRASIL

Marcelo Moreno¹, Marcos Tadeu T. Pacheco².

^{1,2} Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D, Av. Shishima Hifumi, 2911 – Urbanova – São José dos Campos – SP. 12244-000, marmoresc@terra.com.br.

Resumo- Com o objetivo de avaliar o perfil dos pacientes com melanoma cutâneo (MC) na região oeste do estado de Santa Catarina, foi realizado o estudo de 126 pacientes atendidos no período de fevereiro de 2002 a fevereiro de 2005 no ambulatório de Cirurgia Oncológica na cidade de Chapecó. Desde o início do Serviço, foi utilizado o protocolo modificado do Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM). Todos eram brancos e a maioria tinha profissão com grande exposição solar. Considerando todas as cidades que os pacientes pertenciam, houve a média de 21,35casos/100,000 habitantes durante o período estudado. O índice de positividade dos linfonodos sentinelas foi de 13%. Houve diferença de sobrevida entre os diferentes estágios da doença no momento do diagnóstico, entre o sexo feminino e o masculino, entre os locais de apresentação da lesão cutânea, entre as fases de crescimento, entre os diferentes Índices de Breslow, entre a presença e ausência de invasão vascular pela neoplasia e entre o número de linfonodos comprometidos por lesão metastática. No período de três anos de seguimento, o índice de sobrevida global foi de 75,3%.

Palavras-chave: Melanoma cutâneo, fatores prognósticos, sobrevida.

Área do Conhecimento: IV - Ciências da Saúde.

Introdução

MC é considerada uma neoplasia com um grande potencial de malignidade, sendo uma das que mais aumenta a incidência entre a população caucasiana. A taxa de mortalidade associada com o MC também está aumentando na maioria dos países industrializados [1-4]. Possuir dados epidemiológicos e comportamentais é de fundamental importância para a construção de programas de prevenção primária e de detecção precoce [1,2].

A sobrevida do paciente com MC está relacionada com a presença de fatores prognósticos como a espessura (Índice de Breslow), ulceração da lesão primária, nível de invasão (Nível de Clark) para lesões com espessura \leq 1mm, número de linfonodos metastáticos, se a metástase linfonodal é clinicamente aparente. O índice de sobrevida, quando considerados todos os estágios da doença, varia entre 80 a 85% no período de 5 anos [2]. A importância dos fatores prognósticos na sobrevida dos pacientes com MC, fez com que o *American Joint Committee on Cancer*, propusesse recentemente a mudança do sistema de estadiamento "TNM" [2,5]. O GBM, adotou a padronização dos laudos anatomopatológicos e da técnica da biópsia do linfonodo sentinela com o objetivo de considerar os fatores prognósticos no tratamento e seguimento dos pacientes com MC atendidos nos serviços de referência do país [6,7]. O objetivo deste trabalho é avaliar os fatores

prognósticos em pacientes com MC em uma região brasileira com alta incidência da doença.

Materiais e Métodos

Cento e vinte e nove pacientes com MC primário foram atendidos em um Serviço de referência em tratamento oncológico em Chapecó/SC no período de fevereiro de 2002 a fevereiro de 2005. Os dados foram coletados utilizando o protocolo padronizado do Grupo Brasileiro de Melanoma [6], usado como documento de atendimento dos pacientes com MC, desde que o serviço iniciou. A análise dos dados incluiu: características clínicas do paciente e da lesão cutânea primária, características histopatológicas do MC, fatores prognósticos clínicos e anatomopatológicos, influência da hereditariedade da doença na sobrevida, estágio da doença, positividade do linfonodo sentinela, sobrevida livre de doença (intervalo de tempo entre o diagnóstico da lesão primária e a recidiva) e sobrevida global (intervalo de tempo entre o diagnóstico da lesão primária e o óbito causado pela doença). A verificação da função de sobrevida foi realizada utilizando o estimador de Kaplan-Meier e o teste de Wilcoxon, para validação estatística ($p < 0,05$). A análise dos dados foi realizada com o programa EPI INFO versão 3.2.2. Para a distribuição epidemiológica do MC, foi considerada a macrorregião de saúde do extremo oeste de Santa Catarina, que envolve 46 municípios.

Resultados

Dos 129 pacientes, 11 foram excluídos da amostra devido à falta de informações ou porque o paciente não retornou após a primeira consulta. Dos 118 pacientes analisados, 67 eram do sexo feminino e 51 do sexo masculino. A idade ao diagnóstico inicial variou de 14 a 89 anos com média de 46,1 anos e desvio padrão (DP) de 17,3 anos. Todos os pacientes eram brancos, sendo que, 71 (60,2%) pacientes foram classificados como fototipos I e II. Dos 118 pacientes, somente 30 (25,4%) tinham lesão cutânea intacta no momento da primeira consulta (avaliável clinicamente, com biópsia incisional ou recidiva cutânea), o restante (74,6%), não possuíam lesão à consulta inicial. Em relação ao sítio primário da lesão cutânea, foi feito o seguinte agrupamento: cabeça e pescoço, tronco, extremidades (membros superior e membros inferiores), onde foi encontrada a distribuição das lesões cutâneas, respectivamente: 20 (16,9%), 44 (37,2%) e 46 (38,9%). Oito pacientes (6,7%), apresentaram a doença com metástase para linfonodo sem sítio primário cutâneo conhecido e 13%, dos pacientes com lesão cutânea identificada sem linfadenopatia ao exame físico, apresentaram linfonodos sentinelas positivos. A maioria das lesões foi classificada no tipo histológico de espalhamento superficial (57,8%), seguido de MC nodular (19,8%), MC lentigo maligno (5,2%) lentiginoso acral (3,4%), desmoplásico (1,7%) e neurotrópico (0,9%). Em relação à profundidade de invasão da neoplasia, a maioria das lesões estava no Nível IV de Clark (45,2%) e possuía espessura (Índice de Breslow) média de 3,09 mm.

Considerando o estadiamento do MC pela AJCC ano 2001 [2,5], a maioria dos pacientes apresentou-se no estágio IA (25,6%), seguido de do estágio IB (12,8%), estágio IIA (12%), estágio IV (11,1%).

A sobrevida global dos 118 pacientes (considerando todos os estágios da doença e o período de seguimento que variou de 2 a 38 meses dependendo da data do diagnóstico), foi de 75,3% (Figura 1). Já a sobrevida dos pacientes que recidivaram para estágio III e IV (primeira recidiva) foi significativamente menor quando comparada com a sobrevida dos pacientes assintomáticos em relação à doença durante o seguimento (Figura 2). Houve diferença de sobrevida, ($p < 0,05$), entre os diferentes estágios da doença no momento do diagnóstico (Figura 3). Quando os fatores prognósticos clínicos e anatomopatológicos foram

levados em consideração, foi verificado que pacientes do sexo feminino apresentaram melhor sobrevida quando comparadas com o sexo masculino (Figura 4). Também houve diferença significativa entre os locais de apresentação da lesão cutânea. A comparação entre MC com lesão cutânea avaliável por anatomopatológico (considerando a fase vertical e a fase radial de crescimento) e melanomas com apresentação clínica com estágio III, mostrou diferença de sobrevida (Figura 5). Os MC com espessura fina, intermediária e espessa (Índice de Breslow) também apresentaram diferença significativa entre a sobrevida (Figura 6), o que também foi encontrado quando feita a comparação entre presença e ausência de invasão vascular da neoplasia e na comparação entre o número de linfonodos envolvidos por lesão metastática nos pacientes com estágio III da doença.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os grupos comparados para as seguintes variáveis: idade agrupada (≤ 60 e > 60 anos), tipo de pele (actínica e não actínica), características relacionadas à hereditariedade e MC relacionado à gravidez. As variáveis histopatológicas como o Nível de Clark e na presença de regressão ou ulceração na lesão também não mostraram diferença de sobrevida.

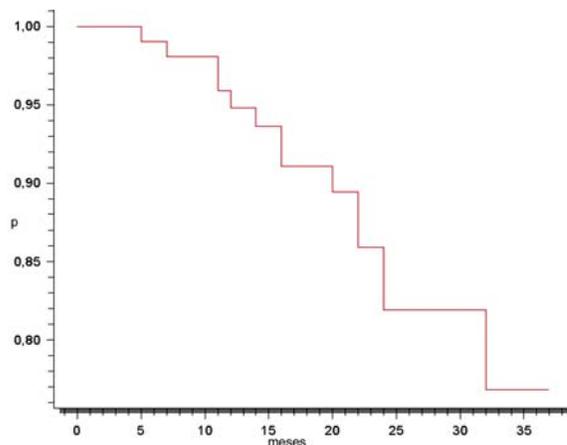


Figura 1- Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) considerando todos os estágios da doença (n=118).

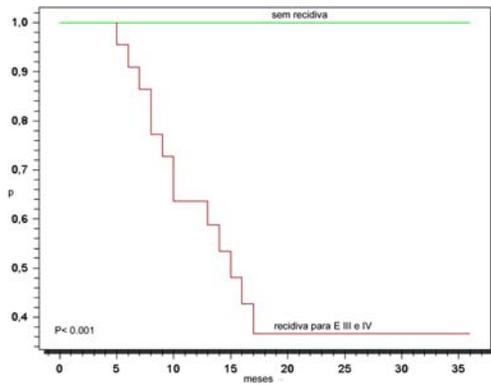


Figura 2- Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) comparando os pacientes que apresentaram recidiva durante o seguimento (n=118).

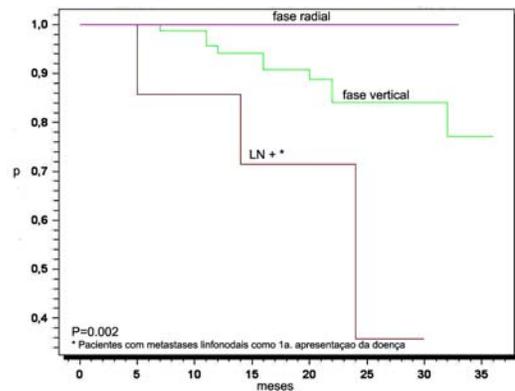


Figura 5- Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) comparando as fases de crescimento da lesão primária (n=118).

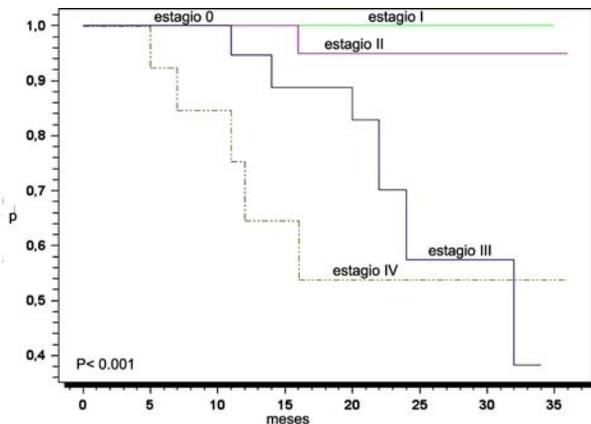


Figura 3- Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) comparando os diferentes estágios da doença (n=118).

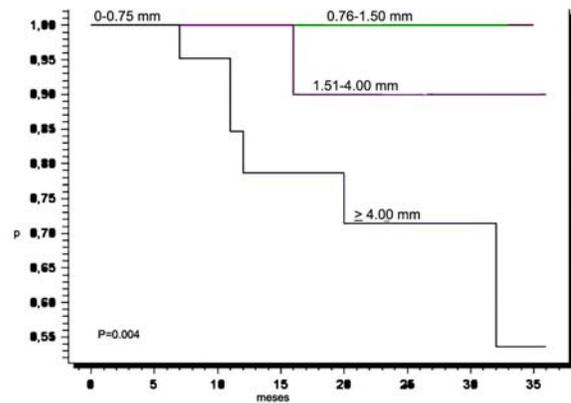


Figura 6- Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) comparando diferentes profundidades de invasão da lesão primária – Índice de Breslow - (n=118).

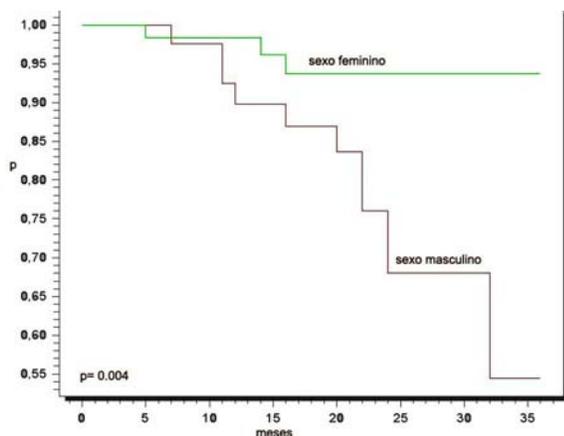


Figura 4- Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) comparando o sexo feminino e masculino (n=118).

Discussão e conclusão

Na região oeste do estado de Santa Catarina, não há relatos do perfil dos pacientes com MC, nem da forma de tratamento empregado. Observando os resultados deste estudo, pode-se correlacionar facilmente a grande incidência desta neoplasia, pois historicamente, a população que ocupou a região é de descendência européia, ou descendentes de imigrantes da região da serra gaúcha que por sua vez predomina a mesma origem. Assim como nas grandes séries [1,2,4], houve diferença de sobrevida entre os sexos ($p=0,004$). O índice de mortalidade encontrado foi de 2.47 com a proporção de sobrevida em 3 anos de 75,3%. Dados que podem ser modificados com a continuidade do seguimento para 5 e 10 anos. Quando os pacientes foram

estratificados de acordo com o estágio da doença foi observada diferença significativa de sobrevida.

O Nível de Clark seguiu o padrão do Índice de Breslow, sendo que predominou o comprometimento do interior da derme reticular (Nível IV de Clark). Estes achados associados à área da lesão primária (que predominou em dois extremos de medida, possuindo 27 casos com área maior que 225 mm²), mostram que há uma tendência do diagnóstico ser realizado tardiamente, mesmo considerando que a maioria dos pacientes incluídos na amostra apresentava-se em estágio I e II, o que indica a importância dos fatores prognósticos associados na sobrevida. Pacientes com lesões satélites ou recorrência local tiveram prognóstico semelhante àqueles com estágio III. Também foi possível observar um dado esperado: a diferença de probabilidade de sobrevida entre os pacientes que apresentaram recidiva para estágio III ou IV e aqueles sem sintomas. Assim como na literatura revisada [1,5,8], foi encontrada diferença significativa de sobrevida quando considerados pacientes com lesões em fase radial de versus fase vertical de crescimento e presença versus ausência de invasão vascular.

O oeste do estado de Santa Catarina possui grande número de ocorrência de MC, uma vez que os dados apresentados só se referem ao maior serviço de referência para tratamento oncológico da região e não a dados epidemiológicos oficiais. As características clínicas como cor e tipo de pele, cor dos olhos e cabelos foram importantes para explicar o grande número de casos, uma vez que predomina população caucasiana na região (100% neste estudo) e a maioria possui outras variáveis de fenótipo relacionadas com um maior risco para desenvolver a doença. O índice de sobrevida foi relacionado com fatores prognósticos estabelecidos por estudos anteriores, apesar da probabilidade de sobrevida em 3 anos ter sido menor (75,3% versus média de 80%), o que pode ser relacionado com o fato do diagnóstico ter sido feito, em grande parte dos casos, numa fase mais avançada da doença.

Referências

[1] LEITER, U. et al. The natural course of cutaneous melanoma. *Journal of Surgical Oncology*, Germany, v. 86, p. 172-178, feb. 2004.

[2] BALCH, C. M. et al. Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, Baltimore, v. 19, p. 3635-48, may 2001.

[3] INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Disponível em: <http://www.inca.org.br>. Acesso em: 23 abr. 2003.

[4] NCI – NATIONAL CANCER INSTITUTE. Disponível em: <http://www.cancer.gov>. Acesso em: 27 maio. 2005.

[5] BALCH, C. M. et al. *Cutaneous melanoma*. 4 th edition. Quality Medical Publishing, Inc. Canada, 2003. 799 p.

[6] GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA. Disponível em: <http://www.gbm.org.br/>. Acesso em: 20 abr. 2005.

[7] NEVES, R. I. ; MORENO, M.; BELFORT, F. A. Relatório final do consenso nacional sobre linfonodo sentinela (LNS) do grupo brasileiro de melanoma. *ACTA ONCOLÓGICA BRASILEIRA*, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 499-03, jan. 2003.

[8] LOTZE, M. et al. *Cutaneous melanoma* . In: DEVITTA, Vicent T et al. *Cancer: principles & practice of oncology*. 6 th edition. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, 2001. p. 2012-2056.