

17 Janeiro de 2014

**ONCOLOGIA**

# MELANOMAS MALIGNOS DAS MUCOSAS DA CABEÇA E PESCOÇO: EXPERIÊNCIA DO IPO-FG DE COIMBRA

Silvestre N<sup>1</sup>, Nobre AR<sup>2</sup>, Portugal E<sup>2</sup>, Branquinho F<sup>2</sup>, Guimarães A<sup>2</sup><sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de ORL – HUC-CHUC<sup>2</sup> IPO FG Coimbra**Autor correspondente:**

Natércia Silvestre | Serviço de Otorrinolaringologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra EPE

Morada: Praceta Mota Pinto, 3000-075 Coimbra | Tel: 239400450 | Fax: 239482876 | E-mail: naterciasv@hotmail.com

**RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar as características clínicas, terapêuticas efetuadas e comportamento clínico dos melanomas malignos (MM) primários das mucosas da cabeça e pescoço tratados no IPO-FG de Coimbra.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo dos casos de MM das mucosas da cabeça e do pescoço orientados no IPO-FG de Coimbra durante o período de 1993 a 2012.

**Resultados:** Foram revistos os processos de 29 casos de MM, 4 com localização inicial na cavidade oral e os restantes sinonasais. 27 doentes foram diagnosticados no estágio I e 2 no estágio II. A terapêutica inicial foi cirúrgica em 22 doentes, associada a RT pós-operatória em 3 doentes. 12 doentes apresentaram recidivas locais, em média 26 meses após a terapêutica inicial. 5 doentes desenvolveram posteriormente metastização cervical e 5 metastização à distância. A sobrevida média foi de 34,2 meses e a sobrevida aos 5 anos de 17,2%.

**Conclusão:** Os MM das mucosas da cabeça e pescoço são tumores raros, com comportamento agressivo e mau prognóstico.

**Palavras-chave:** Melanomas das mucosas, Melanomas das mucosas da cabeça e do pescoço.

**ABSTRACT**

**Objectives:** To review the experience of the IPO-FG of Coimbra in the management of mucosal melanoma (MM) of the head and neck.

**Methods:** Retrospective study of the cases of MM of the head and neck oriented in the IPO-FG of Coimbra from 1993 to 2012.

**Results:** We identified 29 cases of MM, 4 with initial location in the oral cavity and the remaining were sinonasal. 27 patients were diagnosed in stage I and 2 in stage II. The initial treatment was surgical in 22 patients, associated with post-operative RT in 3 patients. 12 patients had local recurrence on average 26 months after the initial therapy. 5 patients developed regional metastasis, and 5 distant metastasis. The median survival was 34.2 months and the 5 years survival rate was 17.2%.

**Conclusion:** MM of the head and neck are rare tumors, with aggressive biological behavior and poor prognosis.

**Key-words:** Mucosal melanoma, Mucosal melanoma of the head and neck.

## INTRODUÇÃO

Os melanomas malignos (MM) das mucosas são lesões raras e com comportamento agressivo. São muito menos frequentes, mais agressivos e com pior prognóstico que os MM cutâneos<sup>1</sup>. Representam apenas 1,3%<sup>1,2</sup> dos melanomas, sendo a cabeça e o pescoço a localização mais frequente dessas lesões (55,4%)<sup>1,2</sup>.

Os locais mais frequentemente afetados na cabeça e pescoço são a região sinonasal e a cavidade oral. Surgem mais frequentemente entre a 4ª e a 7ª décadas de vida<sup>2</sup>, sendo raros antes dos 30 anos. Alguns estudos mostram igual incidência entre ambos os sexos, outros referem ser mais frequentes no sexo masculino<sup>1,2,3</sup>.

Devido à raridade dos MM das mucosas e conseqüentemente ao pequeno número de casos nas séries publicadas, há poucas certezas relativamente à etiopatogênese e aos fatores prognósticos<sup>1,4</sup>.

As manifestações clínicas são inespecíficas e a maioria dos casos são diagnosticados tardiamente, o que contribui para o mau prognóstico<sup>1</sup>. Cerca de 1/3 dos doentes tem envolvimento ganglionar à apresentação<sup>1</sup>.

Não há ainda consenso sobre o tratamento ótimo dos MM. A excisão cirúrgica completa da lesão, quando possível, permanece como terapêutica de primeira linha nestes tumores. Os vários tratamentos adjuvantes, incluindo radioterapia (RT) e vários esquemas de quimioterapia (QT), não têm sido eficazes na melhoria do controlo da doença. O pequeno número de casos de MM das mucosas impõe grande dificuldade à realização de estudos prospetivos que permitam avaliar a eficácia de novas terapêuticas<sup>3</sup>. Independentemente de terapêuticas agressivas, o curso clínico dos MM caracteriza-se por múltiplas recorrências locais antes do desenvolvimento de metastização regional e à distância<sup>1</sup>. O prognóstico permanece mau, com uma sobrevida aos 5 anos entre os 20 e os 35%<sup>4</sup>.

Neste estudo apresentamos a experiência do IPO-FG de Coimbra nos MM das mucosas da cabeça e do pescoço, avaliando os casos orientados neste Instituto, durante um período de cerca de 20 anos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuado um estudo retrospectivo dos casos de MM primário das vias aéreas e digestivas superiores orientados no IPO-FG de Coimbra, durante o período compreendido entre 1993 e 2012. Foram revistos os processos de 29 doentes, 25 casos de melanoma sinonasal e 4 com localização inicial na mucosa da cavidade oral. Para cada caso foram recolhidas informações demográficas (sexo e idade), informação sobre a clínica inicial e o tempo médio desde o início dos sintomas até ao diagnóstico (tempo em meses), o estágio da doença à apresentação - recorrendo ao sistema de estadiamento

de Ballantyne, o(s) tratamento(s) efetuado(s), a existência ou não de recidivas e/ou metastização, terapêutica subsequente e sobrevida (em meses).

Foi efetuada uma revisão bibliográfica e uma discussão crítica sobre os MM primários das mucosas da cabeça e do pescoço.

### Análise Estatística

A análise estatística foi realizada usando Microsoft Office Excel 2007. Os resultados foram expressos como média mais ou menos desvio padrão para variáveis contínuas e como percentagem para variáveis categóricas.

## RESULTADOS

Forem revistos os processos de 29 doentes, 25 casos de melanoma sinonasal e 4 com localização inicial na cavidade oral.

RESULTADOS		n=29
<b>Género</b>		
Masculino		34,5% (19)
Feminino		65,5% (10)
<b>Idade média (anos)</b>		73,5±10,8
<b>Tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico (meses)</b>		6,4±8,1
<b>Localização</b>		
Sinonasal		86,2% (25)
Cavidade oral		13,8% (4)
<b>Estádio ao diagnóstico</b>		
I		93,1% (27)
II		6,9% (2)
III		-
<b>Terapêutica inicial</b>		
Cirurgia		55,2% (16)
Cirurgia + RT		10,3% (3)
Cirurgia + QT adjuvante		10,3% (3)
RT		3,4% (1)
RT + QT		3,4% (1)
RT paliativa		17,2% (5)
<b>Comportamento clínico</b>		
Recidivas locais		41,4% (12)
Metastização ganglionar		17,2% (5)
Metastização à distância		17,2% (5)
<b>Sobrevida média (meses)</b>		34,2±37,1
<b>Sobrevida aos 5 anos</b>		17,2%

TAB. 1

### Variáveis Demográficas

Dos 29 doentes com MM, 19 eram do sexo feminino (2 com MM da cavidade oral e 17 sinonasais) e 10 do sexo masculino (2 com localização inicial na cavidade oral e os restantes sinonasais). A idade média ao diagnóstico foi de 73,5 anos (69,5 anos para os da mucosa da cavidade oral), variando entre os 43 e os 91 anos.

### Manifestações Clínicas Iniciais / Estadiamento da Doença à Apresentação

Dos doentes com MM sinonasal, a manifestação clínica mais frequente foi obstrução nasal ( $n=11$ ) seguida de *epistaxis* ( $n=10$ ). 4 doentes referiam ambas as queixas ao diagnóstico. As lesões dos doentes com lesão a nível da cavidade oral foram descobertas incidentalmente.

O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 6,4 meses e a idade média ao diagnóstico de 73,5 anos.

27 doentes foram diagnosticados no estágio I e 2 no estágio II (um doente com MM sinonasal e outro com lesão inicial na cavidade oral).

### Terapêuticas Efetuadas

A excisão cirúrgica da lesão foi proposta a todos os doentes que reuniam condições, associada a esvaziamento ganglionar cervical naqueles que se apresentaram no estágio II (2 doentes).

A terapêutica inicial foi cirúrgica em 22 doentes, associada a RT pós-operatória em 3 e a QT em 3 doentes. Dada a extensão tumoral, 4 doentes foram operados em colaboração com a Neurocirurgia (via combinada, abordagem craniana e nasal).

Dois doentes no estágio I e com lesão aparentemente limitada que recusaram cirurgia foram orientados para RT / RT + QT com intenção curativa.

Os doentes que recusaram ou não reuniam condições para cirurgia realizaram RT paliativa.

### Recidivas / Metastização

Doze doentes apresentaram recidivas locais, em média 26 meses após a terapêutica inicial (uma doente surgiu com uma recidiva local 11 anos após o diagnóstico inicial).

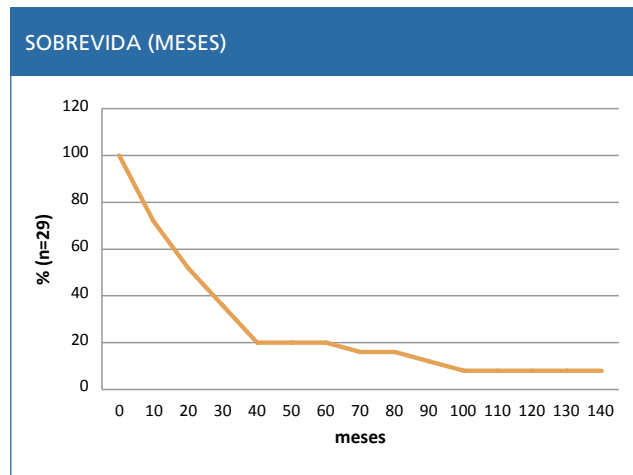
Cinco doentes desenvolveram posteriormente metastização ganglionar cervical e 5 metastização à distância (3 com metastização pulmonar, um mediastínica e um cerebral).

### Abordagem das Recidivas

As recidivas locais foram submetidas a cirurgia com excisão completa da lesão sempre que exequível, acompanhada de esvaziamento ganglionar cervical nos doentes que surgiram com metastização cervical. Aqueles com recidiva mais extensa e metastização foram orientados para terapêutica paliativa – RT e/ou QT.

### Sobrevida

A sobrevida média foi de 34,2 meses e a sobrevida aos 5 anos de 17,2%.



## DISCUSSÃO

Os melanomas malignos (MM) das mucosas são lesões raras e ainda pouco compreendidas<sup>3</sup>. Representam apenas 1,3%<sup>1,2</sup> dos melanomas, sendo a cabeça e o pescoço a localização mais frequente dessas lesões (55,4%)<sup>1,2</sup>. Devido à sua raridade, quando surgem, é necessário excluir se é metastático ou primário da mucosa, e todos os doentes que surgem com um MM das mucosas necessitam de uma avaliação dermatológica completa.

Os MM das mucosas surgem mais frequentemente entre a 4ª e a 7ª décadas de vida<sup>2</sup>, sendo raros antes dos 30 anos. Geralmente os MM da cavidade oral surgem mais cedo, muitas vezes antes dos 40 anos, enquanto a idade média de diagnóstico dos sinonasais ronda os 70 anos<sup>1</sup>. Muitos estudos não mostram predileção entre sexo. Outros referem ser mais frequentes no sexo masculino<sup>1,2,3</sup>, principalmente no que respeita aos da cavidade oral<sup>3</sup>.

As localizações mais frequentes dos MM das mucosas na cabeça e pescoço são a região sinonasal (55%) e a cavidade oral (40%)<sup>1</sup>. Na cavidade oral surgem mais frequentemente no palato duro e nos alvéolos maxilares. Os doentes podem ter lesões pigmentadas friáveis, ulceradas ou referir hemorragia oral; a maioria dessas lesões são descobertas incidentalmente durante um exame oral ou dentário de rotina. Os MM sinonasais surgem em 80% dos casos nas fossas nasais (geralmente na parede lateral) e em 20% dos casos nos seios perinasais (mais frequentemente nos seios maxilares, seguidos dos etmoidais, e mais raramente nos seios frontais e esfenoidais). As manifestações clínicas são inespecíficas. A maioria dos doentes refere *epistaxis* e obstrução nasal, e nos estádios avançados podem ter queixas algícas faciais e distorções faciais. Devido à sintomatologia inespecífica, o diagnóstico é geralmente tardio, sendo o tempo médio desde o início dos sintomas ao diagnóstico de cerca de 9 meses<sup>1</sup>.

Para o estadiamento dos MM das mucosas, habitualmente recorre-se ao sistema de Ballantyne, aplicado também aos tumores cutâneos. Este sistema de estadiamento consiste em 3 estádios: estágio I, que se refere à doença localizada; estágio II, quando há metástases ganglionares e estágio III, associado à presença de metástases à distância<sup>2</sup>.

Na casuística do IPO-FG de Coimbra, e à semelhança do referido na literatura, a localização mais frequente dos MM das mucosas na cabeça e pescoço é a região sinusal. Encontramos uma maior incidência destes tumores no sexo feminino no que respeita aos MM sinuais (17:8) e igual incidência de MM da cavidade oral entre homens e mulheres (2:2) no pequeno número registado. Apesar da maioria dos estudos referir uma maior incidência destes tumores no sexo masculino, alguns estudos, como o de Jethanamest *et al.*<sup>4</sup> e o de Kanetaka *et al.*<sup>6</sup>, registaram também uma maior incidência de MM das mucosas no sexo feminino. O tempo médio desde o início dos sintomas e o diagnóstico da doença foi de 6,4 meses neste grupo de doentes. A maioria (93,1%) apresentou-se no estágio I e 6,9% apresentavam metástases ganglionares cervicais aquando do diagnóstico inicial (estágio II). Estes valores são compatíveis com os encontrados na literatura. A maioria dos estudos mostra uma maior incidência de metástases ganglionares nos MM da cavidade oral, o que não podemos determinar no nosso grupo de doentes, dado termos apenas 4 doentes com lesão inicial na cavidade oral.

Devido à raridade dos MM das mucosas e ao pequeno número de casos nas séries publicadas, há poucas certezas relativamente à sua etiopatogénese e aos fatores prognósticos<sup>1,4</sup>. A etiopatogénese dos MM é ainda pouco clara. Sabe-se que os melanócitos podem migrar para a mucosa derivada da ectoderme e mais raramente para a mucosa derivada da endoderme, e existem melanócitos nas mucosas oral e sinusal<sup>1,2</sup>. A função desses melanócitos é desconhecida. Pode existir melanose em áreas anatómicas de elevada incidência de MM, nomeadamente na cavidade oral<sup>2</sup>. A sua presença na região sinusal é mais rara, sugerindo que os MM nessa área surjam de novo e não de lesão pré-existente<sup>2</sup>.

Histologicamente há vários tipos de melanomas das mucosas<sup>2</sup>, nomeadamente no que respeita ao conteúdo de melanina. Estas lesões podem variar desde lesões muito pigmentadas a lesões amelanóticas<sup>1</sup>. Na região sinusal, os melanomas amelanóticos podem ser confundidos com outros tumores, nomeadamente com o carcinoma sinusal indiferenciado e o neuroblastoma olfativo. Em termos imunohistoquímicos caracterizam-se por ser S-100, HMB-45, Melan-A e Mart-1 positivos. São lesões que se caracterizam ainda por apresentar angioinvasão e multicentricidade<sup>1</sup>.

A raridade destas lesões e o seu comportamento agressivo, associados à dificuldade em realizar estudos prospetivos que permitam avaliar a eficácia de novas terapêuticas, contribui para que não exista consenso quanto ao tratamento ótimo dos MM das mucosas<sup>3</sup>. As opções terapêuticas mais frequentes nos MM das mucosas da cabeça e pescoço são cirurgia, RT e QT adjuvante e/ou imunoterapia<sup>2,5,6</sup>, no entanto, as modalidades terapêuticas para os MM da cabeça e pescoço têm tido em geral resultados desapontadores<sup>1</sup>.

A maioria dos autores concorda que a excisão cirúrgica completa da lesão, quando possível, permanece como terapêutica de primeira linha nestes tumores<sup>1,2,5</sup>. Infelizmente a ressecção completa é frequentemente comprometida pelo estágio avançado destas lesões e a sua proximidade com estruturas ana-

tómicas vitais. A RT pós-operatória pode ser considerada para a doença microscópica ou macroscópica residual (margens cirúrgicas positivas) e no estágio II<sup>1,2</sup>. A probabilidade de recorrência local após ressecção é de cerca de 50%<sup>5</sup> e a RT parece reduzir essa probabilidade de recorrência, mas provavelmente não melhora a sobrevida<sup>5</sup>. A elevada capacidade dos melanomas repararem lesões subletais torna-os frequentemente não responsivos à RT convencional<sup>1</sup>; novos métodos de RT, como o hipofracionamento e terapia de neutrões podem ter um papel importante no futuro<sup>1</sup>.

O uso de outras terapêuticas adjuvantes nos MM das mucosas foi extrapolado dos resultados dos melanomas cutâneos<sup>2,5</sup>. Uma vez que os MM das mucosas são lesões agressivas e a maioria dos doentes morre de doença disseminada, parece fazer sentido utilizar terapêutica sistémica nas situações de doença avançada. A QT (utilizando dacarbazina isolada ou em combinação com outros fármacos) e a imunoterapia têm sido utilizadas como terapêutica adjuvante ou paliativa. Não são recomendadas como modalidade terapêutica isolada e não parecem melhorar a sobrevida<sup>2,5</sup>. Apenas num artigo publicado em 2011 por Kanetaka *et al.*<sup>6</sup>, a imunoterapia adjuvante com células citotóxicas ativadas por linfocinas (LAK - lymphokine-activated killer) parece melhorar a sobrevida, mas devido ao pequeno número de estudos e ao pequeno número de casos em cada um, o efeito das várias modalidades terapêuticas e estratégias no controlo da doença é difícil de avaliar.

O esvaziamento ganglionar profilático também não parece melhorar a sobrevida, e na maioria dos centros o esvaziamento ganglionar está reservado aos doentes com envolvimento ganglionar evidente<sup>1</sup>. Outros centros defendem a realização de esvaziamento ganglionar profilático principalmente nos MM da cavidade oral, pelo elevado risco de metastização ganglionar regional<sup>2,5</sup>.

No nosso estudo, a abordagem terapêutica efetuada foi compatível com a descrita na literatura. 75,9% dos doentes foram submetidos a excisão cirúrgica da lesão, associada a esvaziamento ganglionar naqueles com adenopatias cervicais; naqueles com lesão avançada foi efetuada abordagem cirúrgica por via combinada, em colaboração com a Neurocirurgia. Os doentes com margens cirúrgicas positivas ( $n=3$ ) realizaram posteriormente RT pós-operatória e 3 doentes realizaram QT pós-operatória na abordagem inicial. Aos doentes que recusaram cirurgia foi realizada RT e/ou QT, e naqueles com lesão considerada irrisecável foi realizada RT paliativa.

As recidivas locais e a metastização ganglionar e à distância ocorrem independentemente da implementação de terapêutica agressiva seja cirurgia, RT ou QT adjuvante. Apesar das terapêuticas agressivas, as taxas de falência locoregional e aparecimento de metástases permanecem elevadas e o prognóstico permanece mau<sup>5</sup>.

Embora a maioria dos doentes com MM das mucosas se apresente com doença localizada (apenas 1/3 é diagnosticado no estágio II<sup>1</sup>) e apesar de em muitos casos haver um aparente controlo local da doença com a cirurgia, a sobrevida aos 5 anos é baixa<sup>1</sup>. O curso clínico da doença caracteriza-se por múltiplas recorrências locais (que geralmente ocorrem um ano

ou menos após a terapêutica inicial<sup>5</sup>) e posterior desenvolvimento de doença metastática. Um estudo desenvolvido no *M. D. Anderson Cancer Center*<sup>7</sup> revelou que 90% da doença metastática está associada a recidiva local e que em geral a metastização ocorre em 3 meses após a recidiva local.

Apesar da abordagem terapêutica efetuada no IPO-FG de Coimbra (excisão completa da lesão e terapêuticas adjuvantes naqueles em que tal se considerou pertinente), as recidivas locais ocorreram em 50% ( $n=11$ ) dos doentes operados, em média 27,1 meses após a cirurgia. Desses doentes, 4 desenvolveram ainda metastização cervical e 1 metastização à distância (pulmonar). As restantes recidivas ocorreram com aparente controlo local da doença.

Dada a raridade dos MM das mucosas, não há muitas certezas sobre os fatores prognósticos. A deteção precoce, dificultada pela localização anatómica e a clínica frustrante e inespecífica destes tumores (o que faz com que muitos sejam diagnosticados em estádios avançados), permanece como a melhor hipótese de cura<sup>1</sup>. Um estudo multicêntrico realizado nos EUA por Jethanamest *et al.*<sup>4</sup> e que incluiu 815 doentes com MM das mucosas da cabeça e pescoço, identificou a idade do doente (>70 anos), o *status* ganglionar e a metastização à distância como possíveis fatores prognósticos.

Apesar de algumas diferenças, por vezes referidas entre os MM da cavidade oral e os sinonasais, o comportamento clínico é semelhante. A maioria dos estudos refere que os MM sinonasais têm ligeiramente melhor prognóstico que os orais<sup>3</sup>; no entanto, há alguns artigos, como o de McLean *et al.*<sup>2</sup>, que mostram uma sobrevida média maior nos MM da cavidade oral (35 vs. 16,3 meses), no entanto, sem diferença significativamente estatística. A sobrevida aos 5 anos, em geral, dos MM das mucosas da cabeça e do pescoço varia entre os 20 e os 35%<sup>4</sup>, estando relatada na literatura sobrevida aos 5 anos de 0 a 48%<sup>1</sup>.

No nosso estudo, a sobrevida aos 5 anos foi 17,2%, o que, atendendo às semelhanças na abordagem terapêutica global e nos restantes resultados poderá ser explicado pela idade média avançada dos doentes ao diagnóstico (a idade média neste grupo foi de 73,5 anos). Conforme referido antes, para além do *status* ganglionar e da metastização à distância, a idade do doente (>70 anos) foi também identificada como um possível fator prognóstico no maior estudo realizado com doentes com MM das mucosas da cabeça e pescoço<sup>4</sup>.



## CONCLUSÃO

Os MM das mucosas da cabeça e pescoço são tumores raros mas muito agressivos. O diagnóstico precoce é difícil, especialmente nos MM sinonasais, devido à clínica inespecífica. Muitos pacientes têm múltiplas recorrências locais e desenvolvem metastização ganglionar e/ou à distância, independentemente da terapêutica utilizada e o prognóstico é grave. Os maus resultados, apesar das terapêuticas agressivas adotadas realçam a necessidade de se desenvolver uma terapêutica sistémica adequada.

Os resultados do IPO-FG de Coimbra apresentam-se em geral sobreponíveis aos descritos na literatura.

## BIBLIOGRAFIA

1. Patrick R, Fenske N, Messina J. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;828-34.
2. McLean N, Tighiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncology* 2008;44:1039-46.
3. Chan R, Chan J, Wei W. Mucosal Melanoma of the Head and Neck: 32-years Experience in a Tertiary Referral Hospital. *Laryngoscope* 2012;122:2749-53.
4. Jethanamest D, Vila P, Sikora A, Morris L. Predictors of Survival in Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2748-56.
5. Mendenhall W, Amdur R, Hinerman R, *et al.* Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005 Dec;28(6):626-30.
6. Kanetaka S, Tsukuda M, Takahashi M, *et al.* Mucosal melanoma of the head and neck. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2011;2:907-10.
7. Stem SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1991;13:22-7.