

Melanoma maligno da mucosa da cabeça e pescoço - Casuística do IPO de Lisboa

Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck - Experience from the Portuguese Institute of Oncology in Lisbon

Carolina Durão • João Pimentel • Ana Hebe • Ricardo Pacheco • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Introdução: O melanoma maligno da mucosa (MMM) é uma doença rara com mau prognóstico.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 32 doentes do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa com MMM da cabeça e pescoço, no período de 1998 a 2012.

Resultados: Dos 32 casos analisados a idade média foi de 70 anos. O tumor primário localizou-se na cavidade nasal e seios peri-nasais em 24 doentes e na cavidade oral em 8 casos. A maioria dos doentes (23) foi submetida a tratamento cirúrgico. Destes, 16 foram propostos para terapêutica complementar com Radioterapia. O tempo de seguimento variou de 26 dias a 10 anos. A sobrevivência aos 5 anos foi de 18%.

Conclusões: A maioria dos doentes apresentou um estadió avançado na altura do diagnóstico e, apesar dos tratamentos instituídos, verificou-se uma elevada mortalidade. O tratamento de escolha é a cirurgia. O papel da radioterapia continua a ser controverso.

Palavras-chave: Melanoma maligno da mucosa; seios peri-nasais; cavidade oral

ABSTRACT

Introduction: Mucosal melanoma of the head and neck is an uncommon disease with poor prognosis.

Material and Methods: Retrospective chart review of 32 patients treated for head and neck mucosal melanoma in a cancer center from 1998 to 2012.

Results: There were 32 cases with an average age of 70. The primary tumor was located in the nasal cavity in 24 patients and in the oral cavity in 8 patients. The majority of patients (23) underwent surgical treatment. Of these, 16 were proposed for adjunctive therapy with radiotherapy. Follow-up time ranged between 26 days to 10 years. The five year survival rate was 18%.

Conclusions: The majority of patients had an advanced stage at diagnosis and despite the treatments here was a high rate of mortality. The treatment of choice is surgery. The role of radiation therapy remains controversial.

Keywords: Mucosal malignant melanoma; nasal sinuses; oral cavity

INTRODUÇÃO

Os melanomas malignos derivam da transformação maligna de melanócitos. A maioria dos melanomas malignos surge na pele. Raramente podem aparecer em tecidos extra-cutâneos que contenham melanócitos, como a úvea, as leptomeninges, a mucosa ocular, as vias aerodigestivas ou no aparelho genito-urinário. Os melanomas malignos da mucosa são raros. Constituem 1% de todos os melanomas diagnosticados.¹ Relativamente à região cérvico-facial, o melanoma maligno da mucosa (MMM) corresponde a cerca de 8 a 15% de todos os melanomas malignos da cabeça e pescoço.¹ Os locais mais comuns para o aparecimento do MMM são os seios peri-nasais e cavidade nasal (70-80%) e a cavidade oral (30-20%).² Dentro dos MMM nasais, pensa-se que cerca de 80% dos casos ocorrem na cavidade nasal e os restantes 20% ocorrem nos seios peri-nasais.³

O melanoma maligno da mucosa é uma doença rara altamente agressiva e com mau prognóstico.² Existem poucos estudos, com amostras de pequenas dimensões, pelo que o melanoma da mucosa é pouco compreendido

Carolina Durão

Interna de Otorrinolaringologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

João Pimentel

Interno de Otorrinolaringologia do Hospital de Egas Moniz

Ana Hebe

Assistente Hospitalar do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Lisboa

Ricardo Pacheco

Assistente Hospitalar do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Lisboa

Pedro Montalvão

Assistente Hospitalar Graduado do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Lisboa

Miguel Magalhães

Chefe de Serviço Hospitalar e Director de Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Lisboa

Correspondência:

Carolina Durão
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE
IC 19, 2720-276 Amadora
TIF: 21 434 82 00
e-mail: carolina_durao@hotmail.com

e estudado. O objectivo deste trabalho é caracterizar os casos de melanoma maligno da mucosa de Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa (IPO FGL).

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de todos os doentes com o diagnóstico histopatológico de melanoma da mucosa da cabeça e pescoço que foram tratados no IPO FGL, no período de 1998 a 2012. Foram excluídos os melanomas do globo ocular. Tendo por base os processos clínicos desses doentes, foram analisados parâmetros epidemiológicos e clínicos. Registou-se também o estadiamento inicial segundo Ballantyne e a NCCN/AJCC de 2012 (*National Comprehensive Cancer Network*). No sistema desenvolvido por Ballantyne os melanomas cutâneos e mucosos da cabeça e pescoço são classificados em 3 estadios: o estadio I que corresponde à doença local, o estadio II que corresponde ao subgrupo de doentes com doença loco-regional e o estadio III que engloba os doentes com metastização à distância. A AJCC sugere um outro sistema de estadiamento específico para os melanomas da mucosa. Partindo do pressuposto de se tratar de uma doença altamente agressiva e com mau prognóstico, mesmo com doença localizada e tumores de pequenas dimensões, o estadiamento inicia-se logo com o estadio III (doença localizada limitada à mucosa T3N0M0) e seguidamente classifica-a de acordo com a disseminação regional e à distância. Por fim, descreveram-se as modalidades terapêuticas e resposta à terapêutica. Foi avaliada a sobrevida destes doentes segundo o método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

No período de 14 anos que se estudou surgiram 32 casos de melanoma maligno da mucosa da cabeça e pescoço no IPO FGL. Dos 32 casos estudados, metade dos doentes (16) são do sexo feminino e a outra metade (16), do sexo masculino. À data do diagnóstico, a idade média foi de 70 anos, com uma idade mínima de 43 anos e uma idade máxima de 85 anos. As faixas etárias predominantes foram entre os 60 e os 80 anos. A maioria dos doentes (87,5%) não tinha hábitos tabágicos. O tumor primário localizou-se na cavidade nasal e seios peri-nasais em 24 doentes e na cavidade oral em 8 casos. A idade média de apresentação para os melanomas da mucosa nasal foi de 71,1 anos e dos da cavidade oral foi de 70,1 anos.

Nos doentes com MMM da cavidade nasal e seios peri-nasais, os sintomas mais frequentes foram obstrução nasal (66,6%) e epistáxis (58,3%). Os doentes com estadios mais avançados apresentavam também queixas de cefaleias e alterações visuais. Nos doentes com MMM da cavidade oral o que motivou a ida ao hospital foi o aparecimento de uma lesão pigmentada

ou ulcerada sem sintomas associados. O doente com MMM das amígdalas palatinas e palato mole referiu odinofagia. O tempo que mediou desde o início dos sintomas até ao diagnóstico foi em média de 3 meses (mínimo 1 mês e máximo 8 meses).

Nos melanomas da mucosa dos seios peri-nasais existiam vários subsítios afectados, o que não permitiu a identificação da origem exacta do tumor na maioria dos casos. Em 2 doentes, o melanoma apresentou-se pediculado à mucosa do septo nasal. Relativamente à lateralidade, houve um ligeiro predomínio da cavidade nasal esquerda (55%) e num caso o MMM foi bilateral. Nos doentes com melanoma da mucosa oral a localização anatómica do melanoma foi na mucosa alveolar em 4 casos (50%), no palato mole com extensão à amígdalas palatinas (1 caso), labial (1 caso), jugal (1 caso) e alveolar e jugal (1 caso).

O estadiamento segundo a NCCN/AJCC de 2012 distribuiu os doentes da seguinte forma: 6 doentes (18,8%) no estadio III, 14 doentes (43,8%) no estadio IVA, 4 doentes (12,5%) no estadio IVB e 8 doentes (25%) no estadio IVC. Relativamente ao sistema de estadiamento clínico de Ballantyne a amostra distribuiu-se: 59,4% estadio I; 15,6% estadio II; 25% estadio III. À data do diagnóstico, os melanomas da mucosa nasal apresentaram envolvimento local extenso, sem aparente metastização regional ou à distância em 62,5% dos casos. Por outro lado, os melanomas da mucosa oral tinham envolvimento local limitado, mas metastização regional ou à distância num maior número de casos (75%). Apenas 25% dos melanomas da mucosa orais estavam limitados ao local do tumor primário.

Como se pode verificar pelos dados do estadiamento, 8 doentes (25%) apresentaram doença metastática à data do diagnóstico. Em 7 doentes considerou-se não haver condições clínicas para realizar qualquer tipo de tratamento, pelo que foram propostas apenas medidas de suporte. Num caso o doente foi proposto para quimioterapia. A sobrevivência média para este grupo foi de 2,7 meses. Dos restantes 24 doentes, o doente com melanoma do palato mole e amígdalas palatinas foi proposto para Radioterapia isolada sem cirurgia. Vinte e três doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico. Em 16 casos realizou-se terapêutica adjuvante com Radioterapia. Dos casos submetidos a tratamento cirúrgico (23), 18 casos apresentavam melanoma da mucosa nasal e seios peri-nasais e os restantes 5 casos apresentavam melanoma da mucosa oral.

O tratamento do tumor primário nasal foi realizado com os seguintes procedimentos: maxilectomia parcial em 12 doentes (66,7%), das quais um caso foi bilateral, maxilectomia total em 3 doentes (16,7%), das quais uma com exenteração da órbita e maxilectomia parcial contra-lateral. A septectomia isolada foi realizada em 3 doentes (16,7%) e combinada com maxilectomia parcial em 2 casos. Na maioria dos casos (14) foi utilizada a abordagem externa e nos restantes 4

doentes foi utilizada a via endonasal endoscópica. Em 13 casos (72,2%) foi proposta radioterapia adjuvante. O tratamento cirúrgico do tumor primário da cavidade oral foi efectuado conforme está explicitado na tabela nº 1. Todos os casos submetidos a cirurgia foram propostos para Radioterapia adjuvante. Relativamente à abordagem cirúrgica da região cervical, como já foi referido, a maioria dos tumores de localização na cavidade nasal não apresentavam envolvimento cervical. Deste modo, realizou-se celulectomia ipsilateral apenas num caso. Por oposição, nos tumores da cavidade oral, a disseminação loco regional foi quase uma constante. Realizou-se celulectomia ipsilateral nos tumores da mucosa alveolar mandibular e maxilar. No

TABELA 1

Localização anatómica e tratamento cirúrgico dos Melanomas da Mucosa Oral

Localização	Tratamento	Nº Casos
Mucosa Mandibular alveolar	Pelvimandibulectomia marginal;	2
	Mandibulectomia marginal	
Mucosa Maxilar alveolar	Maxilectomia da infra-estutura	1
Mucosa Labial	Queiloplastia	1
Mucosa Jugal	Excisão	1

MMM do lábio a celulectomia foi bilateral.

O tempo de seguimento dos doentes com melanoma da mucosa da cabeça e pescoço no IPO FGL variou de 26 dias a 10 anos. A sobrevida global aos 5 anos foi de 18%. Considerando apenas os doentes com MMM nasal que foram submetidos a tratamento cirúrgico, verificou-se que 72% (13/18 doentes) apresentaram recorrência do melanoma. Dois doentes faleceram 2 meses após a cirurgia por razões não atribuíveis à doença oncológica. O tempo médio de recorrência da doença foi de 16,8 meses (mínimo 1; máximo 66,4 meses). Na maioria dos casos a recidiva foi loco regional (10/13 doentes) e os restantes 3 doentes apresentaram metastização à distância. O tempo de seguimento médio foi de 21,7 meses e a sobrevida aos 2 anos foi de 38% e aos 5 anos foi de 14%. À data do estudo, 5 doentes estão vivos e os restantes 13 são falecidos. O caso com maior sobrevida tem 93,5 meses de seguimento e já apresentou 3 recidivas locais de melanoma. Dos 6 doentes com melanoma da mucosa oral submetidos a tratamento, 4 doentes (66,7%) tiveram recidiva. O tempo de recorrência médio foi de 11,3 meses. O seguimento médio foi de 32,7 meses e a sobrevida aos 2 anos foi de 75% e aos 5 anos foi de 38%. Foi analisada a sobrevida de acordo com as variáveis idade, localização do tumor primário e estadio inicial de apresentação. Verificou-se

que os MMM nasais tinham uma sobrevida aos 2 e aos 5 anos inferior aos MMM da cavidade oral. Verificou-se que quanto mais avançado era o estadio inicial, menor era a sobrevida. Relativamente à idade, os doentes com menos de 70 anos apresentaram uma sobrevida aos 2 anos de 44% e os doentes com idade igual ou superior a 70 anos apresentaram uma sobrevida aos 2 anos de 40%.

DISCUSSÃO

O melanoma da mucosa é um tumor raro. Chang et al. descrevem uma série de 84836 casos de melanoma cutâneo e não-cutâneo dos Estados Unidos da América diagnosticados entre 1985 e 1994 e destes apenas 1,3% eram melanomas da mucosa. Nesta série a localização mais comum para o melanoma da mucosa foi a região cérvico-facial (55,4%).¹ Dada a raridade desta patologia os estudos dos diferentes centros descrevem amostras de pequenas dimensões, na ordem das dezenas de casos, e não existem até à data estudos prospetivos randomizados controlados que são essenciais para compreender a natureza da doença e avaliar a segurança e eficácia dos tratamentos. Para além disto, o método de estadiamento destes tumores não é consensual, o que vem acrescentar ainda mais heterogeneidade e dificuldade na interpretação dos resultados clínicos e terapêuticos.

Os melanomas da cabeça e pescoço diagnosticados no IPO FGL desde 1998 até 2012 foram da cavidade nasal em 75% dos casos (24 doentes) e na cavidade oral em 25% (8 doentes), o que está de acordo com os dados da NCCN.² Segundo a bibliografia consultada, os melanomas da mucosa da cabeça e pescoço têm uma ligeira preponderância no sexo masculino.^{1,4,5,6} No entanto, na nossa amostra houve uma distribuição equitativa de sexos. Estes tumores surgem, tipicamente, entre a 6ª e a 8ª década de vida, e tal como noutras séries já publicadas, este dado foi confirmado na nossa amostra. Nos melanomas da mucosa da cavidade nasal e seios peri-nasais a idade média foi de 71 anos (mínimo de 59 e máximo de 85). Nos melanomas da mucosa da cavidade oral a idade média foi de 70,1 anos (mínimo de 51 e máximo de 85 anos). Manolidis et al⁶ referem que os melanomas da mucosa da cavidade oral ocorrem em população mais jovem e que os de localização nasal são tipicamente do idoso. Na nossa amostra não encontramos uma diferença significativa entre as duas idades. Os factores de risco para desenvolvimento de melanoma da mucosa ainda não estão bem estabelecidos. Alguns autores defendem ainda que as lesões melanóticas da mucosa, embora não sejam comprovadamente factor de risco, podem raramente degenerar, pelo que se aconselha a biopsia de qualquer lesão pigmentada da mucosa.^{5,7} Parece ainda haver uma associação com a exposição a irritantes como o tabaco ou o formaldeído.³ Na nossa amostra apenas 12,5% dos

doentes eram fumadores.

Relativamente ao diagnóstico, a deteção precoce é muito difícil, uma vez que a apresentação clínica é inespecífica, os exames de imagem fornecem apenas dados indirectos e, para além disto, o diagnóstico histológico nem sempre é linear.⁸ De facto, estes tumores são assintomáticos até um estadio muito avançado e quando surgem os sintomas são insidiosos. Nos casos de MMM nasal os sintomas mais frequentes foram a obstrução nasal e epistáxis. Nos casos de MMM oral a maioria dos doentes era assintomática e referia uma lesão melanótica na mucosa oral. A instalação das queixas ocorreu em média 3 meses antes do diagnóstico embora a doença inicial fosse avançada. Quanto ao diagnóstico histológico, como é sabido, estes tumores derivam da degenerescência de melanócitos da mucosa. Quando as células tumorais contêm melanina o diagnóstico é mais fácil, mas nos casos em que o melanoma não produz melanina o diagnóstico diferencial é difícil. O melanoma tem uma grande variabilidade de padrões histológicos e de acordo com a arquitectura que apresente, pode mimetizar outras lesões benignas ou malignas. Poderá ser confundido com o sarcoma, carcinoma, papiloma ou com lesões neuroendócrinas.⁷ Nestes casos a imunohistoquímica é fundamental para o diagnóstico. As marcações que se realizam mais rotineiramente são as da proteína S-100 e a da HMB-45. Verificámos que em 3 doentes da presente amostra o diagnóstico histológico inicial realizado noutras instituições não foi de melanoma. Num caso foi confundido com um pólipo inflamatório benigno e em 2 casos com outras lesões malignas.

Dadas as dificuldades diagnósticas, os melanomas da mucosa da nossa série são, como noutros estudos⁸, diagnosticados em estadios muito avançados. As localizações mais frequentes para os melanomas da mucosa da cavidade oral são o palato e a mucosa alveolar⁶, o que também se sucede na nossa série. Nos casos de melanoma da mucosa nasal não foi possível identificar a origem do tumor. Os doentes estudados apresentavam, como já foi referido, doença localmente muito avançada, com envolvimento de vários subsítios. Em séries anteriores sobre melanomas da mucosa nasais, poucos descrevem o local exacto da origem do tumor, e justificam-se com as mesmas dificuldades que descrevemos.⁶ Na nossa população verificou-se que no momento do diagnóstico, os melanomas da mucosa nasais apresentaram doença extensa localmente mas menor percentagem de metastização regional ou à distância (37,5%). Paradoxalmente, na cavidade oral os tumores primários eram de pequenas dimensões, mas existiu uma elevada percentagem de doentes com metastização (75%). De facto, parece que a disseminação dos tumores da cavidade oral ocorre mais precocemente na história natural da doença do que nos melanomas da mucosa nasal.^{6,7}

Existem várias propostas de sistema de estadiamento

para os melanomas da mucosa da cabeça e pescoço. Neste trabalho utilizaram-se os dois sistemas de estadiamento mais consensuais. O sistema de estadiamento clínico de Ballantyne foi validado em diversos estudos e tem valor prognóstico.⁴ Por ser tão utilizado permite ainda estabelecer comparações válidas entre estudos de diferentes autores. A principal desvantagem, já enunciada por Ballantyne em 1970 e confirmada por outros autores, é o facto de que com este sistema cerca de 76-95% dos doentes com melanomas da cabeça e pescoço se incluem no estadio I.⁴ Isto implica que exista um grupo heterogéneo de doentes com uma mesma classificação. É um sistema sensível mas pouco específico. Na nossa amostra 59,4% dos doentes foi classificado com o estadio I e esta classificação correlacionou-se com a sobrevida global. Relativamente ao tratamento, a literatura é unânime em considerar que a cirurgia é o tratamento de eleição. A cirurgia parece ser a única arma terapêutica de eficácia comprovada e a obtenção de margens cirúrgicas livres de doença é factor prognóstico.^{4,9} O tratamento cirúrgico foi realizado em 71,8% dos doentes da nossa série. Na grande maioria dos casos de MMM nasal da nossa amostra foi difícil obter margens cirúrgicas livres de doença. Verificou-se frequentemente a ocorrência de tumores localmente avançados em estreita proximidade com estruturas anatómicas vitais, fazendo com que a excisão completa do tumor primário fosse difícil, e em alguns casos mesmo impossível. Talvez este seja um dos factores que contribua para a elevada taxa de insucesso terapêutico neste e noutros estudos publicados. O papel do esvaziamento cervical no tratamento cirúrgico do melanoma da mucosa é controverso; na nossa série foi realizado quando se verificou envolvimento ganglionar.^{6,7} O papel da radioterapia adjuvante também não é consensual.^{6,8} Os melanomas da mucosa têm sido descritos como radorresistentes. As complicações e sequelas da radioterapia na região da cabeça e pescoço são bem conhecidas de todos. No entanto verifica-se que na maioria dos estudos publicados, tal como na nossa série, a radioterapia é utilizada como terapêutica adjuvante na maioria dos casos.

O tempo de seguimento dos doentes com melanoma da mucosa da cabeça e pescoço no IPO FGL variou de 26 dias a 10 anos. A sobrevida global aos 5 anos foi de 18% e é comparável à de outros estudos. Verificou-se uma percentagem elevada de recidiva, tal como noutras séries. Os factores prognósticos do melanoma da mucosa da cabeça e pescoço ainda não estão bem estabelecidos. Jethanamest et al.¹⁰ avaliaram os factores de prognóstico em 815 casos de melanoma da mucosa da cabeça e pescoço que ocorreram nos Estados Unidos da America desde 1973 a 2007. Segundo este estudo, os tumores com origem na cavidade nasal e cavidade oral têm melhor prognóstico do que os tumores dos seios peri-nasais e nasofaringe. Concluíram ainda que uma idade superior a 70 anos e que a metastização

regional e à distância acarretariam pior prognóstico. A nossa amostra está de acordo com essas afirmações. Existem ainda estudos que referem factores histológicos com significado prognóstico; aparentemente uma profundidade tumoral maior do que 5 milímetros e a invasão angiolinfática correlacionam-se com uma diminuição da sobrevida.⁹ Prasad et al publica em 2004 uma proposta de microestadiamento dos doentes que se encontram no estadio I de Ballantyne com valor prognóstico.¹¹

CONCLUSÕES

Os melanomas da mucosa são tumores raros com alta mortalidade. O tratamento de escolha continua a ser a cirurgia, mas a radioterapia apesar de controversa é amplamente aceite. O diagnóstico tardio destes tumores e o seu comportamento agressivo explicam a baixa sobrevida.

Referências Bibliográficas

1. Mendenhall W, Amdur R, Hinerman R, Werning J, et al. Head and Neck Mucosal Melanoma. *Am J Clin Oncol* Dez 2005 28:626-629
2. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers, Version 1.2012
3. Seetharamu N, OTT A, Pavlick A, Mucosal Melanomas: A case-based review of the literature. *Oncologist* Jul 2010; 15(7):772-781
4. Moreno, A., Roberts B., Kupferman E., DeMonte F., et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*, Maio 2010 116: 2215-2223.
5. Cid O. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck, a Review of 29 cases. *Skin Cancer*. 2003;18:83-90
6. Manolidis, Spiros, and Paul J. Donald. "Malignant mucosal melanoma of the head and neck." *Cancer* 80.8 (2000): 1373-1386.
7. Medina E., Ferlito A., Pellitteri K., Shaha R., et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *Journal of surgical oncology*, 2006 83(2), 116-122.
8. Chan L., Chan W. e Wei I. Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital. *The Laryngoscope*, Dez 2012 122: 2749-2753.
9. Penel N., Mallet Y., Mirabel X., Van T., et al. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *The Laryngoscope*, 2006, 116(6), 993-995.
10. Jethanamest D., Vila P., Sikora A., Morris T. Predictors of Survival in Mucosal melanoma of the Head and Neck. *Annals of Surgical Oncology* Out 2011, Volume 18, Issue 10, pp 2748-2756.
11. Prasad L., Patel G., Huvos G., Shah P., et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck. *Câncer* (2004), 100(8), 1657-1664.