

**MONICA REGINA BARROS DE MOURA**

**ALBUQUERQUE**

**MELANOMA MALIGNO DE MUCOSA DA REGIÃO DE**

**CABEÇA E PESCOÇO E DE MUCOSA ORAL:**

**FREQUÊNCIA RELATIVA E ESTUDO CLÍNICO-**

**PATOLÓGICO**

**RECIFE**

**2012**

**MONICA REGINA BARROS DE MOURA**

**ALBUQUERQUE**

**MELANOMA MALIGNO DE MUCOSA DA REGIÃO DE**

**CABEÇA E PESCOÇO E DE MUCOSA ORAL:**

**FREQUÊNCIA RELATIVA E ESTUDO CLÍNICO-**

**PATOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima.

Coorientadora: Profa. Dra. Yonara M. Freitas Soares Marques.

**RECIFE**

**2012**

Catálogo na Publicação  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

M929m Moura-Albuquerque, Mônica Regina Barros de.  
Melanoma maligno de mucosa da região de cabeça e pescoço e de mucosa oral: frequência relativa e estudo clínico-patológico / Mônica Regina Barros de Moura Albuquerque. – Recife: O autor, 2012.  
72 f. : il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Dr<sup>a</sup> Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2012.  
Inclui bibliografia e anexos.

1. Melanoma maligno mucoso. 2. Cabeça - Pescoço. 3. Cavidade oral. 4. Fatores prognósticos. 5. Histopatologia. I. Abreu-e-Lima, Maria do Carmo Carvalho de. (Orientador). II. Título.

616.07            CDD (23.ed.)            UFPE (CCS2012-210)



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Centro de Ciências da Saúde - UFPE**

Av. Prof. Moraes Rego 1235 - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife - PE

Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo

Fone/Fax: (81) 2126.8529

<http://www.pospat.ufpe.br>

**DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE  
EM PATOLOGIA.**

AUTORA: **MÔNICA REGINA BARROS DE MOURA ALBUQUERQUE**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: **PATOLOGIA**

NOME DA DISSERTAÇÃO: **“MELANOMA MALIGNO DE MUCOSA DA REGIÃO DE  
CABEÇA E PESCOÇO E DE MUCOSA ORAL: FREQUÊNCIA RELATIVA E ESTUDO  
CLÍNICO-PATOLÓGICO”**

ORIENTADORA: **PROFA. DRA. MARIA DO CARMO CARVALHO DE ABREU E LIMA**

DATA DA DEFESA: **18 DE JULHO DE 2012**

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof. Dr. **Mário Ribeiro de Melo Júnior**

Prof. Dra. **Manuela Figueiroa Lyra de Freitas**

Prof. Dr. **Nicodemos Teles de Pontes Filho**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Prof. Sílvio Romero Marques

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Francisco de Souza Ramos

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. José Thadeu Pinheiro

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**

Profa. Catarina de Oliveira Neves

**COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA**

Prof. Mário Ribeiro de Melo Júnior

**VICE-COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA**

Profa. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas

**RECIFE**

**2012**

*“Àquele que é poderoso para fazer infinitamente  
mais do que tudo quanto pedimos ou pensamos,  
conforme o Seu poder que opera em nós.”*

*Efésios 3.20*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por toda capacidade espiritual, intelectual e física para realizar qualquer coisa.

Aos meus pais, por me instruírem em todo tempo e me proporcionarem as inclinações para a ciência.

Ao meu marido, por me dar suporte, estímulo e sempre acreditar em mim.

Aos meus irmãos, por serem exemplos para mim em vários aspectos.

À minha orientadora, Dra. Maria do Carmo, pela orientação, estímulo e credibilidade.

À profa. Denise Camboim, pelo apoio na reta final da pesquisa.

Aos professores, Dr. Nicodemos, Dr. Mário e Dra. Manuela pelas orientações finais e por todo apoio.

Aos colegas que me incentivaram e torceram pela finalização da pesquisa e conclusão do mestrado.

Aos funcionários do Hospital do Câncer de Pernambuco, que prestaram suas ajudas para o desenvolvimento do estudo.

Aos funcionários e estagiários do mestrado em Patologia da UFPE.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** O melanoma maligno mucoso de cabeça e pescoço é uma neoplasia rara, consistindo em cerca de 0,2% a 8% dos melanomas que acometem outras localizações do corpo. A maior ocorrência do melanoma mucoso oral é, em média, de 41 a 60 anos de idade. A patogênese da doença é desconhecida e os seus principais fatores prognósticos são: estágio da doença; profundidade de invasão; invasão vascular; necrose; população de células tumorais polimórficas; aumento da idade; desenvolvimento de metástases linfonodais distantes; ulceração; locais anatômicos; pigmentação melânica. Os locais mais acometidos da cabeça e pescoço são as cavidades oral e nasal, as regiões do palato duro, gengiva e rebordo alveolar. **Objetivo:** Verificar a frequência relativa do melanoma maligno de mucosa de cabeça e pescoço (cavidade oral, rinofaringe, orofaringe e seio maxilar) e suas características clínico-patológicas em um período de 20 anos (1991 a 2010) em hospital de referência para tratamento de câncer no Estado de Pernambuco. **Métodos:** A coleta de dados ocorreu no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) no período compreendido entre outubro de 2010 a dezembro de 2011. Foram obtidos 889 casos de melanoma cutâneo e mucoso em diversas regiões anatômicas. Através de consulta aos laudos e prontuários dos pacientes e, posteriormente, da obtenção de blocos de parafina e lâminas, foram excluídos os casos de melanomas cutâneos, os de melanomas mucosos em regiões que não foram em cabeça e pescoço e os casos que representaram lesões secundárias a partir de primários cutâneos. Foram selecionados para o presente estudo 08 casos de melanoma mucoso em cabeça e pescoço. As lâminas histológicas foram analisadas quanto aos aspectos dos elementos histopatológicos que interferem no prognóstico. Todos os dados clínicos e anatomopatológicos aferidos foram registrados em uma ficha padrão, tendo por base o protocolo padrão da Sociedade Brasileira de Patologia (2005). **Resultados:** Dos 08 casos selecionados (0,90%), observou-se a predominância da lesão na faixa etária entre 51 e 60 anos e entre 71 e 80 anos, com a proporção de 1:1 entre os sexos. A maior ocorrência da lesão foi na região do lábio: lábio superior (37,5%) e lábio inferior (25%), mucosa jugal (12,5%), palato duro (12,5%) e região submandibular (12,5%). Os principais fatores prognósticos encontrados foram: morfologia celular fusiforme, ulceração, espessura de tumor de 4 a 8,3 mm, nível de Prasad *et al.* (2004), II e III; nível de Clark IV e V, índice mitótico de 1 a 8, infiltrado linfocitário intratumoral, infiltrado inflamatório peritumoral, formação de satélites microscópicos e linfonodos acometidos. **Conclusões:** O melanoma maligno mucoso primário de cabeça e pescoço é uma enfermidade pouco comum no Hospital de Câncer de Pernambuco. Não se constatou diferença de acometimento entre gêneros. As faixas etárias de maior ocorrência localizam-se após a 5ª década de vida. A região anatômica mais acometida foi o lábio superior. Houve maior frequência das características associadas a um pior prognóstico, tais como presença de ulceração, nível de invasão III de Prasad, níveis IV e V de Clark e profundidade de invasão de 8,0 a 8,3 mm.

**Descritores:** melanoma maligno mucoso, cabeça e pescoço, cavidade oral, fatores prognósticos, histopatologia, classificação.

## ABSTRACT

**Introduction:** Malignant melanoma mucosal head and neck is a rare neoplasm, consisting of about 0.2% to 8% of melanomas affecting other locations of the body. The highest incidence of melanoma is oral mucosal, on average, 41 to 60 years of age. The pathogenesis of the disease is unknown and its major prognostic factors: stage of disease, depth of invasion, vascular invasion, necrosis, tumor cell population polymorphic; increasing age; development of distant lymph node metastasis; ulceration, anatomic sites; melanin pigmentation . The most affected areas of the head and neck are the oral and nasal cavities, regions of the hard palate, gingiva and alveolar ridge. **Objective:** To determine the relative frequency of mucosal melanoma of the head and neck (oral cavity, nasopharynx, oropharynx, and maxillary sinus) and their clinicopathological characteristics in a 20-year period (1991 to 2010) in a referral hospital for treatment cancer in the state of Pernambuco. **Methods:** Data were collected in the Department of Pathology, Cancer Hospital of Pernambuco (HCP) for the period from October 2010 to December 2011. We obtained 889 cases of cutaneous and mucosal melanoma in different anatomical regions. Through consultation with the reports and records of the patients and subsequently obtaining paraffin blocks and slides, we excluded cases of cutaneous melanomas, mucosal melanomas of the regions that were not in head and neck cases representing secondary lesions from primary cutaneous. Were selected for this study 08 cases of mucosal melanoma of the head and neck. Histology slides were analyzed for histopathological aspects of the elements that affect the prognosis. All Clinical and pathological data were recorded on a calibrated standard form, based on the standard protocol of the Brazilian Society of Pathology (2005). **Results:** Of the 08 selected cases (0.90%), there was a predominance of lesions in the age group between 51 and 60 years and between 71 and 80 years, with a 1:1 ratio between the sexes. The increased occurrence of the injury was in the region of the lip: upper lip (37.5%) and lower lip (25%), buccal mucosa (12.5%), hard palate (12.5%) and submandibular region (12, 5%). The main prognostic factors were: spindle cell morphology, ulceration, tumor thickness from 4 to 8.3 mm, level of Prasad et al. (2004), II and III; Clark level IV and V, mitotic index 1-8, intratumoral lymphocytic infiltration, peritumoral inflammatory infiltrate, forming microscopic satellites and lymph nodes metastases. **Conclusions:** The primary mucosal melanoma of the head and neck is an uncommon disease in the Cancer Hospital of Pernambuco. There was no difference between genders involvement. The age groups most frequent are located after the 5th decade of life. The anatomical region most affected was the upper lip. There was a higher frequency of characteristics associated with a worse prognosis, such as the presence of ulceration, level of invasion of Prasad III, IV and V levels of Clark and invasion depth from 8.0 to 8.3 mm.

**Keywords:** Mucosal malignant melanoma, head and neck, oral cavity, prognostic factors, histopathology, classification.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

### **ARTIGO DE REVISÃO**

**FIGURA 1.** Fluxograma da seleção de artigos

**23**

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO DE REVISÃO

<b>TABELA 1.</b> Quadro específico dos resultados dos estudos que analisaram o melanoma maligno mucoso de cavidade oral e de cabeça e pescoço relacionando-os aos seus prováveis fatores prognósticos.	<b>25</b>
--	-----------

### ARTIGO ORIGINAL

<b>TABELA 1.</b> Ocorrência de casos de melanoma registrados no HCP, em pesquisa realizada para o período de 1991 a 2010.	<b>44</b>
---	-----------

<b>TABELA 2.</b> Ocorrência de melanoma maligno mucoso em diferentes faixas etárias registradas no período de 1991 a 2010 no HCP.	<b>45</b>
---	-----------

<b>TABELA 3.</b> Ocorrência de melanoma maligno mucoso primário entre os sexos	<b>46</b>
--	-----------

<b>TABELA 4.</b> Ocorrência de casos de melanoma mucoso primário por localização da lesão.	<b>46</b>
--	-----------

<b>TABELA 5.</b> Relação do número de ocorrência de fatores prognósticos, considerando a localização da lesão estudada e o sexo dos indivíduos acometidos.	<b>49</b>
--	-----------

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**CCS** – Centro de Ciências da Saúde

**CGA** – Campo de Grande Aumento

**CNS** – Conselho Nacional de Saúde

**FStMc** - Formação de satélites microscópicos

**HCP** – Hospital de Câncer de Pernambuco

**HE** – Hematoxilina-Eosina

**ILIt** - Infiltrado linfocitário intratumoral

**ILPt** - Infiltrado linfocitário peritumoral

**ILV** - Invasão linfovascular

**Li** - Lábio inferior

**Ls** - Lábio superior

**mm** – Milímetros

**µm** - Micrômetros

**M** – Masculino

**Pd** - Palato duro

**RSbm** - Região submandibular

**Rj** - Região jugal

**SISNEP** – Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos

**TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**UFPE** – Universidade Federal de Pernambuco

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Artigo de Revisão .....</b>	<b>21</b>
<b>3. MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Área de Estudo .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Período de Referência .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3 Seleção da Amostra .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.1 Critérios de Inclusão .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.2 Critérios de Exclusão .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4 Método de Coleta .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4.1 Obtenção da Amostra .....</b>	<b>32</b>
<b>3.4.2 Análise da Amostra .....</b>	<b>32</b>
<b>3.5 Método de Análise de dados .....</b>	<b>33</b>
<b>3.6 Considerações Éticas .....</b>	<b>33</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1 Artigo Original .....</b>	<b>36</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>54</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>56</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>65</b>

## **1. APRESENTAÇÃO**

O melanoma maligno mucoso é uma neoplasia rara e possui um comportamento clínico muito agressivo, sendo predominante na faixa etária de 41 a 60 anos, segundo Lourenço *et al.*(2010).

Os melanomas mucosos de cabeça e pescoço representam cerca de 0,2% a 8% dos melanomas que acometem outras localizações do corpo (STEIDLER, READ, RADDEN, 1984; TANAKA *et al.*, 1994; NEVILLE *et al.*, 2002; GREENBERG, GLIC, 2003). Registra-se que 80% dos casos de melanoma mucoso de cabeça e pescoço estão localizados no maxilar, com predominância no palato duro ou combinada com a gengiva ou rebordo alveolar (CEBRIÁN, CHAMORRO, MONTESDEOCA, 2001; RAPIDIS *et al.*, 2003). Acomete também, em menor frequência, a mandíbula, língua, mucosa jugal e lábio inferior e superior (BARKER *et al.*, 1977; STEIDLER, READ, RADDEN, 1984; LOPEZ-GRANIEL, OCHOA-CARRILLO, MENEZES-GARCYA, 1999; HICKS, FLAITZ, 2000; CEBRIÁN, CHAMORRO, MONTESDEOCA, 2001; PATEL *et al.*, 2002; GREENBERG, GLIC, 2003). Além dessas regiões, o melanoma mucoso acomete a vulva e a mucosa retal (STEIDLER, READ, RADDEN, 1984; FREEDBERG *et al.*, 1999). Rapidis *et al.*, (2003) evidenciam uma ocorrência de 18,00% de acometimento na vulva, 23,80% na mucosa retal e 2,80% no trato urinário, dos casos registrados em todo o corpo.

A patogênese da doença é, ainda, desconhecida (UMEDA *et al.*, 2002; PAPASPYROU *et al.*, 2011). Segundo Hussein (2008), o desenvolvimento dessas lesões não tem uma associação com os danos do sol, com a história familiar, ou nevo precursor. Alguns autores apontam uma hiperplasia melanocítica atípica (HICKS, FLAITZ, 2000; LENGYEL *et al.*, 2003), que prolifera até um estágio anterior à manifestação da neoplasia (RAPINI *et al.*, 1985). Outros autores referem uma melanose pré-existente, sendo esta precursora da evolução do crescimento horizontal, antes de entrarem em uma fase invasiva de crescimento vertical (CEBRIÁN, CHAMORRO, MONTESDEOCA, 2001).

Sabe-se que, na boca, traumas mecânicos, incluindo ferimentos causados por próteses mal ajustadas e infecções têm sido citados como possíveis fatores causais, mas

não há prova de seu papel etiológico (FREEDBERG *et al.*, 1999). Provavelmente, a pigmentação racial é um fator que propicia o desenvolvimento do melanoma (MAUAD *et al.*, 2000).

Apesar de esta neoplasia ser bastante agressiva (ALBERTOS-CASTRO *et al.*, 1998), poucos sintomas são encontrados no estágio inicial. Na cavidade oral, a atenção do paciente pode ser atraída para a lesão pela presença de edema, especialmente em uma área pigmentada, possível hemorragia e amolecimento dos dentes. A dor é um sintoma incomum, geralmente encontrada nos estágios avançados (STEIDLER, READ, RADDEN, 1984). O tumor provoca extensa destruição do osso em 78% dos casos (RAPIDIS *et al.*, 2003). Pode apresentar-se clinicamente através de lesões assimétricas com bordas irregulares, de coloração uniforme, embora, haja presença de coloração mista (BARKER *et al.*, 1997; GREENBERG, GLIC, 2003), que pode variar de marrom claro a marrom escuro e de preto a azul ou vermelho. Quando não é melanótico, o melanoma pode simular um tumor vascular ou um tumor de glândula salivar (RAPINI *et al.*, 1985; STRAUS, STRAUS, 1994).

Pelo fato de seu estágio inicial apresentar-se com um aspecto clínico estável, é recomendada a execução de um diagnóstico diferencial com outras enfermidades, tais como síndrome de Addison, doença de Peutz-Jeghers (EISEN, VOORHEES, 1991; MANGANARO *et al.*, 1995; GONZALEZ-GARCIA, 2005), sarcoma de Kaposi (EISEN, VOORHEES, 1991; MANGANARO *et al.*, 1995; BARKER *et al.*, 1997; GONZALEZ-GARCIA, 2005). Recomenda-se, ainda, o diagnóstico diferencial com pigmentações melânicas decorrentes ou de fatores raciais ou de causas irritativas, nevo melanocítico (MANGANARO *et al.*, 1995; BARKER *et al.*, 1997; HICKS, FLAITZ, 2000) e outras pigmentações exógenas, tais como a tatuagem por amálgama (MANGANARO *et al.*, 1995; BARKER *et al.*, 1997; ALBERTOS-CASTRO *et al.*, 1998; HICKS, FLAITZ, 2000). Além disso, o diagnóstico diferencial com o melanoacantoma também deve ser considerado (MANGANARO *et al.*, 1995; HICKS, FLAITZ, 2000). O diagnóstico diferencial inclui também mácula melanocítica oral, melnose associada ao tabagismo, induzida por medicação, melnose solar, a síndrome

de Cushing, pigmentação pós-inflamatória, nevo azul, nevo de Spitz, pigmentação fisiológica, pigmentações relacionadas com o uso de metais pesados e muitas outras condições com semelhantes características macroscópicas (EISEN, VOORHEES, 1991; GONZALEZ-GARCYA, 2005).

A classificação dos tumores de melanoma maligno mucoso não é bem estabelecida (UMEDA; SHIMADA, 1994; LOURENÇO *et al.*, 2010), porém, segundo Glance (2010), assemelha-se à do cutâneo. Para melhor defini-la, consideram-se os seguintes fatores: sistema TNM (tumor primário, linfonodos e metástases); grau histológico; outros fatores prognósticos, tais como: tamanho dos linfonodos; extensão extra-capsular do linfonodo de cabeça e pescoço; níveis dos linfonodos de cabeça e pescoço, os quais variam de I a VII; localização clínica de linfonodos cervicais; disseminação extracapsular clínica; disseminação extracapsular patológica; espessura do tumor. Os níveis de Clark e espessura de Breslow para melanomas cutâneos variam, respectivamente de I a V e até 4 mm (MARQUES; LANDMAN, 2005).

Segundo Prasad *et al* (2004), considerando o grau de invasão, classificam-se os melanomas mucosos de maneira a seguir: Nível I: Melanoma *in situ* (sem invasão ou apenas com microinvasão); Nível II: Invasão da lâmina própria (apenas invasão da lâmina própria); Nível III: Invasão tecidual (músculo esquelético, osso ou cartilagem). E os níveis de Clark são: Nível I: Intraepidérmico (*in situ*); Nível II: Na derme papilar; Nível III: Preenchendo a derme papilar e passando na interface entre a derme papilar e reticular; Nível IV: Na derme reticular; Nível V: Na gordura subcutânea.

Tanaka *et al.* (2004), evidenciam que tumores do melanoma maligno são classificados em cinco tipos: nodular pigmentado, nodular não pigmentado, macular pigmentado, misto pigmentado e misto não pigmentado.

Os melanomas mucosos tendem a apresentar-se em um estágio mais elevado, sendo mais agressivos na fase de crescimento vertical da doença (HICKS; FLAITSZ, 2000). Devido a esta agressividade e raridade, mesmo cânceres pequenos comportam-se agressivamente, com altas taxas de recorrência e morte Glance (2010). Merece, assim, uma consideração distinta do melanoma do tipo cutâneo, devendo também ser

classificado como uma entidade separada e não como um subtipo deste (BARRETTE; BENNETT; SPEIGHT, 1995; GLANCE, 2010).

Histologicamente, quando se observa a presença de melanócitos atípicos, geralmente maiores que os melanócitos normais e com graus variados de pleomorfismo nuclear e hiperchromatismo na junção do tecido epitelial e conjuntivo, alta densidade de melanócitos e células atípicas à biópsia de lesões melanocíticas da mucosa oral, há a suspeita de melanoma maligno oral (NEVILLE *et al.*, 2002; GONZALEZ-GARCIA, 2005).

O melanoma oral pode possuir fases de crescimento *in situ* (radial) e invasivas, mas a classificação histológica não é análoga às lesões cutâneas. As lesões mucosas são similares ao melanoma lentiginoso acral da pele, com uma atividade juncional e uma migração para os tecidos subjacentes. Lesões melanocíticas atípicas podem progredir para um melanoma maligno, mas em se tratando do nevo melanocítico benigno oral, a evidência da sua progressão para a malignidade invasiva é pequena (UMEDA *et al.*, 2002).

O melanoma mucoso oral também é classificado como: melanoma mucoso oral *in situ*, melanoma mucoso oral invasivo e lesões mistas *in situ* e invasivas (UMEDA *et al.*, 2002). Nesse tipo de melanoma a maioria das lesões apresenta-se em sua forma invasiva ou possuindo componentes mistos invasivos ou *in situ*, ficando menos de 20% para as lesões *in situ*. Tipicamente, um melanoma oral é composto por folhas ou ilhas de melanócitos, os quais podem ser organizados em um padrão organoide ou alveolar. As células possuem um citoplasma pálido e um núcleo grande, aberto e vesiculoso, com um nucléolo proeminente, podendo ser plasmocitóide. As folhas e fascículos de células fusiformes podem também ser vistas, mas é geralmente a menor parte da lesão. Ocasionalmente, as lesões podem ser predominantemente ou inteiramente alongadas. Mais de 90% das lesões contêm pigmento de melanina, o que pode facilmente ser demonstrado através de mancha (SPEIGH, 2005). Segundo Hussein (2008), os melanomas extracutâneos devem ser considerados como uma neoplasia indiferenciada,

especialmente aqueles que apresentam nucléolo eosinofílico proeminente e a coexistência de células epitelióides e fusiformes.

Quando presente, o componente *in situ* mostra células nevóides atípicas organizadas isoladamente ou em ninhos na interface epitélio-tecido conectivo. Pode ser difícil de se determinar uma invasão, mas a presença de células malignas na lâmina própria indica invasão e ilhas de células mais largas do que aquelas vistas dentro do epitélio, sugerindo uma fase de crescimento invasivo. Mitoses são bastante escassas, porém são vistas mais frequentemente em lesões invasivas. O epitélio sobrejacente é usualmente atrófico e apenas metade das lesões é ulcerada (SPEIGH, 2005).

O diagnóstico da doença torna-se difícil por várias razões, incluindo o tamanho da biópsia, pequena representatividade da amostra, biópsia de lesões em estágio final, falta de dados clínicos, e falta de reconhecimento do início das lesões *in situ* pelo patologista e pelo clínico (MENDENHALL *et al.*, 2005). Tomografia computadorizada e ressonância magnética devem ser realizadas para explorar metástases regionais para os linfonodos submandibulares e cervicais. A biópsia é o método de escolha para o diagnóstico (GREENBERG, GLIC, 2003).

No que diz respeito ao prognóstico e à sobrevida dos pacientes, em geral, a maioria dos melanomas orais apresentam-se de forma bem mais agressiva do que os cutâneos (STEIDLER, READ, RADDEN, 1984; CEBRIAN, CHAMORRO, MONTESDEOCA, 2001; NEVILLE *et al.*, 2002). Segundo Bachar *et al.* (2008), apenas 15% dos pacientes sobrevivem em 5 anos. Esse fato é confirmado por Papaspyrou *et al.* (2011), quando informa que a porcentagem dos indivíduos acometidos, com taxa de sobrevivência de 5 anos é de menor que de 25%.

Assim, em geral, as taxas de sobrevivência são pequenas e são piores para os indivíduos com metástase (JACKSON, SIMPSON, 1975). Segundo Gonzalez-Garcya *et al.* (2005), não se sabe se o pior prognóstico do melanoma oral, comparando-o com o cutâneo, deve-se ao seu diagnóstico tardio, às suas características anatômicas ou histológicas.

A maioria dos casos de melanomas mucosos orais é descoberta durante exames dentários de rotina, devido ao fato da maioria dos pacientes não apresentarem sintomatologia inicial, o que contribui para o atraso no diagnóstico e para um pior prognóstico (HASHEMI-POUR, 2008).

Em relação ao tratamento do melanoma mucoso, a ressecção cirúrgica é o procedimento preconizado, porém, muitas vezes torna-se difícil por causa das restrições anatômicas. Outras modalidades de tratamento são semelhantes aos utilizados para o melanoma cutâneo, porém a imunoterapia e a quimioterapia possuem uma taxa de resposta baixa (LOPEZ-GRANIEL, OCHOA-CARRILLO, MENEZES-GARCIA, 1999; CEBRIAN, CHAMORRO, MONTESDEOCA, 2001; NEVILLE *et al.*, 2002; GREENBERG, GLIC, 2003).

Os relatos da referida neoplasia no Brasil são escassos. Na revisão de literatura realizada entre o período de 1991 a 2012, nenhum artigo referente à casuística em questão foi encontrado no Estado de Pernambuco.

O estudo dos aspectos clínicos e anatomopatológicos desta neoplasia poderá contribuir para o conhecimento da doença, sobretudo na Região Nordeste. Poderá contribuir, ainda, para alertar os profissionais de saúde sobre a enfermidade, com prováveis repercussões sociais pelo incentivo ao diagnóstico precoce.

Este trabalho teve como objetivo geral verificar a frequência relativa do melanoma maligno de mucosa de cabeça e pescoço (cavidade oral, rinofaringe, orofaringe e seio maxilar) e suas características clínico-patológicas em um período de 20 anos (1991 a 2010) em hospital de referência para tratamento de câncer no Estado de Pernambuco. Os objetivos específicos deste estudo foram: estabelecer a frequência relativa dos melanomas de mucosa em região de cabeça e pescoço, dentre todos os melanomas detectados; verificar as características macro e microscópicas da neoplasia, dentre as quais aquelas de implicação prognóstica, tais como, espessura do tumor, nível de Clark, profundidade de invasão (Breslow), nível de invasão, ulceração, necrose, morfologia celular, invasão vascular e perineural, infiltração linfocitária, tamanho dos

linfonodos, presença de metástase linfonodal e número de linfonodos acometidos, índice mitótico, regressão histopatológica, população de células tumorais polimórficas, multifocalidade, formação de satélites, disseminação extracapsular, clínica e patológica, observar a caracterização clínica dos pacientes, como: sexo, idade, tamanho da lesão, localização e aspecto do tumor e a relação de ocorrência entre os gêneros dos fatores prognósticos.

O desenvolvimento dessa dissertação resultou na elaboração de dois artigos: O primeiro, um artigo de revisão sistemática intitulado: “Melanoma maligno de mucosas da região de cabeça e pescoço e cavidade oral: revisão sistemática dos fatores prognósticos, histopatologia e classificação” e o segundo artigo intitulado: “Melanoma maligno primário de mucosa da região de cabeça e pescoço: frequência relativa e estudo clínico-patológico em um período de 20 anos no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco”, sendo o primeiro publicado e o segundo submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

Revisão / Review

## Melanoma maligno de mucosas da região de cabeça e pescoço e cavidade oral: revisão sistemática dos fatores prognósticos, histopatologia e classificação

*Mucosal Malignant Melanoma of the Head and Neck and Oral Cavity: a Systematic Review of Prognostic Factors, Histopathology and Classification.*

Mônica R. Barros de Moura-  
Albuquerque<sup>1</sup>

Yonara M. Freire Soares Marques<sup>2</sup>

Paula Abreu-e-Lima<sup>3</sup>

Hilton Justino da Silva<sup>4</sup>

M<sup>a</sup> do Carmo Carvalho de  
Abreu-e-Lima<sup>5</sup>

### Resumo

**Introdução:** O melanoma maligno de mucosas de cabeça e pescoço é uma neoplasia rara, consistindo em menos de 3% de todas as neoplasias malignas. O prognóstico da doença é geralmente pobre, com uma média de sobrevida de aproximadamente 2 anos. **Justificativa:** O levantamento bibliográfico dos aspectos clínicos e anatomopatológicos desta neoplasia contribuirá para o seu conhecimento, chamando a atenção para a mesma e incentivando o diagnóstico precoce.

**Objetivo:** Realizar revisão sistemática dos fatores prognósticos, histologia e classificação do melanoma maligno mucoso de cabeça e pescoço e de cavidade oral em todo o mundo.

**Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática com busca de artigos nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SCIENCE DIRECT, através da consulta pelos descritores: “mucosal melanoma and histopathology”, “mucosal melanoma and prognostic factors”, “oral mucosal melanoma and breslow”, “oral mucosal melanoma and prognostic factors”. Foram excluídos artigos, cujos estudos referiam-se ao melanoma maligno de mucosas em outras regiões anatômicas, que não fossem cabeça e pescoço e cavidade oral e incluídos artigos originais com pesquisas em seres humanos.

**Resultados:** Na presente revisão sistemática, foram encontrados e selecionados 51 e 18 artigos, respectivamente, nas bases de dados eletrônicas citadas, além da obtenção de mais 8 artigos por busca manual, resultando em um somatório de 26 referências. **Conclusões:** Os diversos fatores prognósticos estudados, bem como as características histológicas e os estágios do melanoma maligno de mucosas influem nas taxas de sobrevida.

**Palavras-chave:** Melanoma maligno de mucosas; Cabeça e pescoço; Cavidade oral; fatores prognósticos; Histopatologia; Classificação.

### Abstract

**Introduction:** Mucosal malignant melanoma of head and neck is a rare neoplasm, consisting of less than 3% of all malignancies. The prognosis is generally poor, with a median survival of about 2 years. **Background:** The literature review of clinical and pathological findings of

1- Mestranda em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco. Departamento de pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco;  
2- Doutora em Patologia Bucal pela Universidade de São Paulo. Professora Substituta da Universidade Estadual Paulista. Departamento de Fisiologia e Patologia.

3- Patologista do Hospital de Câncer de Pernambuco.

4- Doutor em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco. Mestre em Morfologia pela Universidade Federal de Pernambuco. Especialista em Motricidade Orofacial pelo CEFAC-CFFa. Professor Adjunto II da Universidade Federal de Pernambuco.

5- Doutora em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco. Professora associada I da Universidade Federal de Pernambuco. Departamento de pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco.

**Correspondência:** Mônica R. Barros de Moura-Albuquerque

**E-mail:** monicareginabm@yahoo.com.br

*this neoplasm is going to contribute to knowledge of this lesion, drawing attention to it, and encouraging early diagnosis. Objective: To systematic review, it was analysed the prognostic factors, histology and classification of mucosal malignant melanoma of head and neck mucosa and oral cavity around the world. Method: We conducted a systematic review and search for articles in different databases: MEDLINE, LILACS and SCIENCE DIRECT. It was excluded articles related to different anatomical regions that were not head and neck and oral cavity, and it was included all the articles of mucosal malignant melanoma with original research on humans. Results: In this systematic review were identified and selected 51 and 18 articles, respectively, in the databases mentioned, in addition, to 8 manuscripts were obtained by manual search, resulting in a sum of 26 references. Conclusions: Different prognostic factors studied, as well as the histologic features and stages of mucosal malignant melanoma influence on survival rates.*

**Keywords:** Mucosal malignant melanoma; Head and neck; Oral cavity; Prognostic factors; histopathology; Classification.

## Introdução

O melanoma maligno de mucosa da região de cabeça e pescoço é uma neoplasia rara, que advém de melanócitos ou de precursores de melanócitos, caracterizando-se pela proliferação atípica dessas células na interface epitélio-tecido conectivo, associada com a sua migração para dentro do epitélio e pela invasão dos tecidos conectivos adjacentes. Apesar de serem mais frequentes em pele, os melanomas também podem ocorrer nas mucosas<sup>(24)</sup>.

Possui uma casuística extremamente rara, representando 0,5% de todas as neoplasias orais<sup>(14)</sup> e menos de 1% de todos os melanomas<sup>(7)</sup>. Aproximadamente dois terços da lesão surgem na cavidade nasal e seio paranasal; um quarto é encontrado na cavidade oral e o restante ocorre apenas esporadicamente em outros sítios mucosos da cabeça e pescoço<sup>(6)</sup>. Na cavidade oral, a região mais afetada é o palato duro<sup>(5;11;12)</sup>. Outros sítios incluem gengiva mandibular, assoalho da boca e língua<sup>(24)</sup>.

A maior ocorrência do melanoma mucoso oral é, em média, de 41 a 60 anos de idade<sup>(12)</sup> e a taxa de incidência, comparando-se os sexos masculino e o feminino é de 3 para 1<sup>(3)</sup>. Em relação à raça, a população japonesa, comparada com a caucasiana, possui uma incidência relativamente alta de lesões malignas de melanoma na cavidade oral.<sup>(25)</sup>

Não se sabe ao certo sobre a sua etiopatogenia, porém, a pigmentação melânica está presente em um terço dos pacientes antes do diagnóstico de melanoma<sup>(12;24)</sup>. A hiperplasia melanocítica atípica pode representar uma fase proliferativa antes da evidência do tumor, mesmo que a lesão precursora definitiva do melanoma maligno de mucosas ainda não tenha sido identificada<sup>(7)</sup>. O

tabagismo e a irritação crônica podem desempenhar algum papel no desenvolvimento do melanoma maligno de mucosa oral<sup>(14)</sup>.

O prognóstico da doença é geralmente pobre, com uma média de sobrevida de aproximadamente 2 anos, sendo que menos de 20% dos indivíduos possui uma sobrevida de 5 anos<sup>(1)</sup>. Os fatores prognósticos que influem na sobrevida são: estágio da doença; profundidade de invasão (Espessura de Breslow e Nível de Clark), a qual possui valor limitado em lesões orais<sup>(15;20)</sup>; invasão vascular<sup>(10;15;18;20)</sup>; necrose; população de células tumorais polimórficas; aumento da idade<sup>(15;20)</sup>; desenvolvimento de metástases linfonodais distantes<sup>(10;17;18)</sup> ou comprometimento dos linfonodos<sup>(12)</sup>; presença ou ausência de ulceração; local anatômico<sup>(10)</sup>; presença de pigmentação melânica, a qual está presente em um terço dos pacientes<sup>(12)</sup>; gênero masculino e presença de margens positivas<sup>(19)</sup>.

Os melanomas malignos de mucosas tendem a apresentar-se em um estágio mais elevado, sendo mais agressivos em uma fase de crescimento vertical da doença<sup>(7)</sup>. Devido a esta agressividade e raridade, mesmo cânceres pequenos comportam-se agressivamente, com altas taxas de recorrência e morte<sup>(6)</sup>. Merece, assim, uma consideração distinta do melanoma do tipo cutâneo, devendo também ser classificado como uma entidade separada e não como um subtipo deste<sup>(2,6)</sup>.

Devido à origem incerta e comportamento agressivo do melanoma maligno de mucosas da região de cabeça e pescoço, é de extrema importância o diagnóstico precoce e conhecimento detalhado dos fatores prognósticos desta lesão, pois estes contribuem para um tratamento de escolha mais adequado e uma previsão de sobrevida do paciente.

O melanoma maligno de mucosas, por ser uma neoplasia rara, não dispõe, em muitos centros de pesquisa, de uma casuística importante para análise de fatores prognósticos, logo uma revisão sistemática da literatura pode contribuir de forma importante para esta análise.

### Justificativa

O interesse pela realização de revisão sistemática sobre o tema proposto justifica-se pela raridade do melanoma maligno mucoso, ao lado de um comportamento clínico muito agressivo, sendo o prognóstico largamente dependente do diagnóstico precoce. Os relatos desta neoplasia no Brasil são escassos e não encontramos na revisão da literatura artigos referentes à casuística no Estado de Pernambuco.

O levantamento bibliográfico dos aspectos clínicos e anatomopatológicos da neoplasia em questão contribuirá para o conhecimento da doença, sobretudo na região Nordeste, bem como para chamar a atenção para tal enfermidade, contribuindo também com prováveis repercussões sociais, pelo incentivo ao diagnóstico precoce.

### Objetivo

Realizar revisão sistemática sobre o melanoma maligno mucoso de cabeça e pescoço em todo o mundo, descrevendo a evolução da pesquisa dos casos desta neoplasia no referido período, envolvendo os seus fatores prognósticos, histologia e classificação.

### Metodologia

O levantamento das referências bibliográficas foi realizado através de Revisão Sistemática de Literatura, utilizando-se as Bases de dados eletrônicas da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): BIREME: MEDLINE, LILACS, SCIENCE DIRECT, bem como busca manual em periódicos brasileiros e internacionais não indexados.

A fim de se obterem dados a respeito dos fatores prognósticos, histologia e classificação do melanoma maligno de mucosas da região de cabeça e pescoço e de cavidade oral, foram utilizados os seguintes descritores: *mucosal melanoma and histopathology*, *mucosal melanoma and prognostics factors*, *oral mucosal melanoma and breslow*, *oral mucosal melanoma and prognostics factors*.

Alguns critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos, através de análise com base nos títulos e resumos dos artigos, bem como na repetição dos mesmos: Realizado o levantamento bibliográfico, foram encontrados 51 artigos ao total, dos quais, 33 foram excluídos

pela leitura dos títulos e dos resumos e 18 selecionados. Foram utilizados mais 8 artigos, adquiridos por busca manual. A estratégia da pesquisa encontra-se esquematizada no fluxograma abaixo (Figura 1).

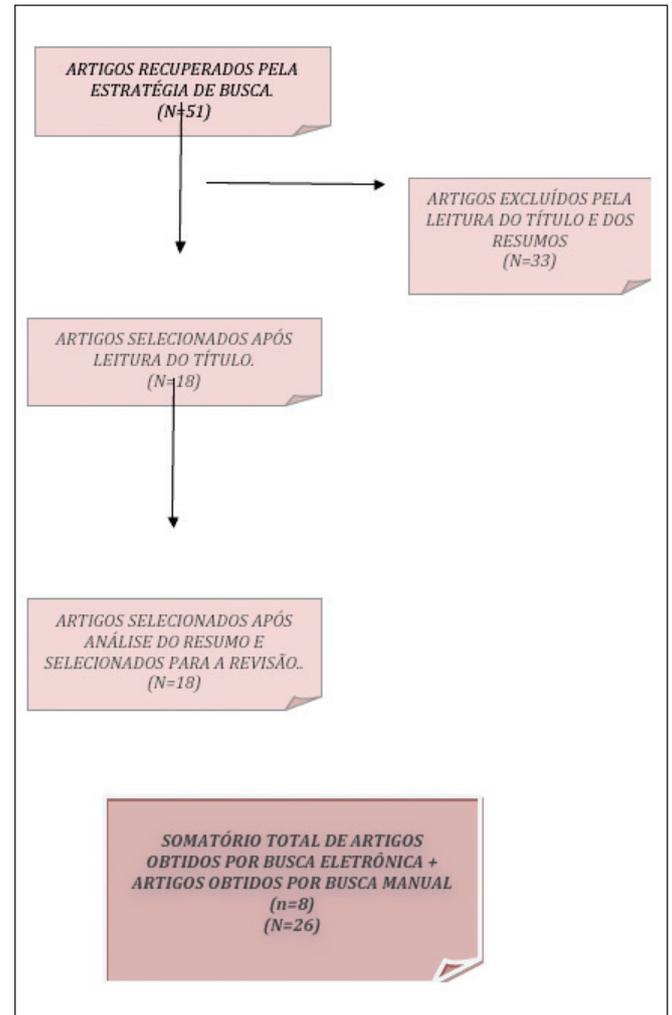


Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos.

### Critérios de Inclusão

Foram incluídos os artigos de pesquisas sobre melanoma maligno de mucosas da região de cabeça e pescoço e de cavidade oral realizadas em seres humanos.

### Critérios de Exclusão

Foram excluídos artigos, cujos estudos referiam-se ao melanoma maligno de mucosas de outras regiões anatómicas, que não fossem cabeça e pescoço e cavidade oral, como: melanoma maligno de vulva, vagina e região ano-retal, bem como melanoma de pele.

## Resultados

Foram encontrados 25 artigos na base de dados MEDLINE, 2 artigos no LILACS e 24 no SCIENCE DIRECT, totalizando 51 artigos. Destes, foram selecionados 18 artigos. Foram também obtidos, por busca manual, 8 manuscritos, resultando em um somatório de 26 referências.

Na **tabela 1** encontram-se expostos os resultados obtidos do levantamento bibliográfico realizado. Estes resultados constam da relação dos fatores prognósticos, com a região anatômica acometida pelo melanoma maligno de mucosas, com a incidência para o gênero, a idade média acometida e o tempo médio de sobrevida dos pacientes. A tabela apresenta também o autor e o ano da pesquisa realizada, bem como a amostragem utilizada nas pesquisas.

## Discussão

O melanoma maligno de mucosa da região de cabeça e pescoço é um neoplasia potencialmente agressiva de origem melanocítica. A incidência deste melanoma anualmente é de aproximadamente quatro em uma população 10 milhões de habitantes nos Estados Unidos. Diferente dos melanomas de pele, os melanomas malignos de mucosa tendem a ser mais agressivo e apresentar-se em estágio mais avançado de estadiamento<sup>(7)</sup>.

Histologicamente, quando se observa a presença de melanócitos atípicos, geralmente maiores que os melanócitos normais e com graus variados de pleomorfismo nuclear e hiper cromatismo na junção do tecido epitelial e conjuntivo, alta densidade de melanócitos e células atípicas à biópsia de lesões melanocíticas da mucosa oral, há a suspeita de melanoma maligno oral<sup>(16)</sup>. Lesões melanocíticas atípicas podem progredir para um melanoma maligno, mas em se tratando do nevo melanocítico benigno oral, a evidência da sua progressão para a malignidade invasiva é pequena<sup>(26)</sup>.

Diferente da maioria dos melanomas cutâneos, o melanoma maligno oral pode possuir fases de crescimento *in situ* (radial) e invasivas, sendo estas fases mais semelhantes aos melanomas lentiginosos acrais da pele, com uma atividade juncional e uma migração para os tecidos sobrejacentes<sup>(26)</sup>.

A classificação dos tumores de melanoma maligno de mucosas não é bem estabelecida<sup>(12)</sup>, apesar de assemelhar-se à do cutâneo<sup>(6)</sup>. Porém, a classificação das lesões em pele tem sido usada como parâmetro, por diversos autores, para análise de prognóstico dos melanomas malignos orais.

A classificação de melanomas cutâneos leva em consideração os seguintes fatores: grau histológico; tamanho dos linfonodos; extensão extra-capsular do linfonodo de cabeça e pescoço; níveis dos linfonodos de cabeça e pescoço, os quais variam de I a VII; localização clínica de nodos cervicais; disseminação extracapsular clínica; disseminação extracapsular patológica; espessura do tumor<sup>(6)</sup>.

Os níveis de Clark e espessura de Breslow para melanomas cutâneos variam, respectivamente de I a V e até 4 mm<sup>(13)</sup>. Segundo o grau de invasão, os melanomas malignos de mucosas são classificados do seguinte modo: Nível I: Melanoma *in situ* (sem invasão ou apenas com microinvasão); Nível II: Invasão da lâmina própria (apenas invasão da lâmina própria); Nível III: Invasão tecidual (músculo esquelético, osso ou cartilagem)<sup>(22)</sup>.

O melanoma mucoso oral também é classificado como: melanoma mucoso oral *in situ*, melanoma mucoso oral invasivo e lesões mistas *in situ* e invasivas<sup>(26)</sup>, apresentando-se a maioria das lesões em sua forma invasiva ou possuindo componentes mistos invasivos ou *in situ*, ficando menos de 20% para as lesões *in situ*. Tipicamente, um melanoma oral é composto por folhas ou ilhas de melanócitos, os quais podem ser organizados em um padrão organoide ou alveolar. As células possuem um citoplasma pálido e um núcleo largo e aberto com um nucléolo proeminente, podendo ser plasmocitoides. As folhas e fascículos de células fusiformes podem também ser vistas, mas são geralmente, a menor parte da lesão. Ocasionalmente, as lesões podem ser predominantemente ou inteiramente alongadas. Mais de 90% das lesões contêm pigmento de melanina, o que pode facilmente ser demonstrado através de mancha<sup>(24)</sup>.

Quando presente, o componente *in situ* mostra células nevoides atípicas organizadas isoladamente ou em ninhos na interface epitélio-tecido conectivo. Pode ser difícil de determinar-se uma invasão, mas a presença de células malignas na lâmina própria indica invasão e ilhas de células mais largas do que aquelas vistas dentro do epitélio, sugerindo uma fase de crescimento invasivo. Mítoses são bastante escassas, porém são vistas mais frequentemente em lesões invasivas. O epitélio sobrejacente é usualmente atrófico e apenas metade das lesões é ulcerada<sup>(24)</sup>.

A maioria dos artigos encontrados que abordam os fatores prognósticos do melanoma maligno mucoso de cabeça e pescoço discutem esses fatores de forma heterogênea. Alguns manuscritos, devido ao fato de analisar poucos casos clínicos, excluem fatores que outros, estudando maior número de casos, enfatizam, tendo por

Tabela 1 - Quadro específico de resultados sobre estudos que analisaram o melanoma maligno mucoso de cavidade oral e de cabeça e pescoço relacionando-os aos seus prováveis fatores prognósticos.

Autor / ano	Amostragem e tempo de coleta	Região anatômica estudada	Relação da incidência para o sexo masculino e feminino	Idade média acometida	Taxa de sobrevivida	Método de avaliação	Resultados (fatores prognósticos estudados / histopatologia)
Shah; huvo; strong (1977)	-----	Cabeça e pescoço	-----	-----	-----	Exame clínico e histopatológico	Tamanho da lesão prim. Não influenciou no prognóstico. Metástases dos linfonodos regionais foram raras e não pareceram influenciar no prognóstico. Presença de invasão de vasos linfáticos e sanguíneos.
Karsten; robins (1980)	47 (20 - Cabeça e pescoço; 14 vulvar; 7 vaginal; 6 uretra, ânus e esôfago)	Cabeça e pescoço; esôfago, vulva, vagina; uretra, ânus, reto.	-----	-----	-----	Exame clínico e histopatológico	Profundidade de invasão; doença metastática foi menos ameaçadora e menos frequente
Notani et al (1987)	14 (1970-1986)	Cavidade oral	2,5 : 1	50 A 60 anos	214% Dos pacientes sobreviveram 3 anos e 14,3%, 5 anos.	Exame histopatológico	Profundidade maior do que 1,5mm na maioria dos casos; 71% - metástases; 35%, metástases à distância.
Umeda; shimada, 1994	14	Cavidade oral	-----	-----	-----	Exame clínico e histopatológico	Em 13 dos 14 pacientes, as lesões apresentaram três fases: uma fase nodular; uma fase de placa pigmentada e uma fase macular.
Patel et al., 2002	59 (34 - Sinusal; 24 - oral) (1978-1998)	Mucosa oral e sinusal	-----	-----	40% - M.Oral e 47% - m. Sinusal sobreviveram 5 anos.	Exame clínico e histopatológico	Espessura do tumor maior do que 5 mm; inv. Vascular; multifocalidade; desenvolvimento de metástases distantes e nodais; metástases regionais mais presentes nos melanomas orais.
Prasad et al., 2002	40	Mucosa escamosa de cabeça e pescoço	-----	-----	-----	Exame histopatológico	Invasão vascular; população de células tumorais polimórficas; necrose. Não houve valor prognóstico significativo para: espessura do tumor; nível de invasão; ulceração; índice mitótico; envolvimento da bainha do nervo.

Tabela 1 - Quadro específico de resultados sobre estudos que analisaram o melanoma maligno mucoso de cavidade oral e de cabeça e pescoço relacionando-os aos seus prováveis fatores prognósticos (continuação da página anterior)

Autor / ano	Amostragem e tempo de coleta	Região anatômica estudada	Relação da incidência para o sexo masculino e feminino	Idade média acometida	Taxa de sobrevida	Método de avaliação	Resultados (fatores prognósticos estudados / histopatologia)
Kanda, 2003	43 (25 - Cav. Oral; 14 - reg. Nasosinusal; 4 - faringe) (1954-2002)	Mucosa oral, nasosinusal e faringe.	-----	-----	33,7% - Cabeça e pescoço; 33,8% - cav oral; 37% - cav nasal sobreviveram 5 anos.	Exame clínico e histopatológico	Fases de crescimento; profund. De infiltração tumoral; ind. Mitótico; inv. Linfocitária; inv. Vascular; infiltr. Perineural; infiltr. Inflamatório; nód. Satélites e margens cirúrgicas.
Prasad et al., 2004	39 (20 - Cav oral)	Mucosa oral, sinusal, faríngea, laríngea.	-----	-----	43% Sobreviveu 5 anos.	Exame Histopatológico	Nível i, ii e iii. Arquitetura do tumor e microestadiamento. Espessura do tumor, inv. Vascular e necrose não foram associadas à taxa de sobrevida.
Liu et al., 2005	230	Mucosa oral	Não influenciou na taxa de sobrevida	Não influenciou na taxa de sobrevida	-----	Exame histopatológico	Espessura do tumor; metást. Dos linf. Cerv.; Ulceração e loc. Anatômicos.
Penel et al., 2006	20 (14 - Paranasal; 3 - sinusal; 3 - nasal) (1991-2004)	Mucosa oral e seio paranasal	1:1	63 Anos	68,42% Dos pacientes sobreviveram 2 anos e 43,75% sobreviveram 5 anos.	Exame clínico e anatomopatológico	Metást. Dos linf. E distantes; marg. Positivas e maior prevalência para o gên. Masc.. Um paciente teve metástase nos linfonodos e um teve metástase distante; nenhum paciente possuiu as duas metástases simultaneamente.
Disky, campos, benchikhi, 2008	1	Lábio inferior e face interna da bochecha (mucosa jugal)	-----	-----	-----	Exame histopatológico	Espessura de breslow 1,5mm; não houve metástase de linfonodo. Não observaram detecção de nódulos linfáticos nas regiões cervical e submandibular.
Lourenço et al., 2010	1	Gengiva mandibular	Paciente do sexo feminino	Paciente com 45 anos	Maior do 4 anos e meio	Exame clínico e anatomopatológico	Comprometimento dos linfonodos; presença de pigmentação melânica.

isso, mais achados em relação aos preditivos de sobrevida. Pelo fato de haver uma relativa heterogeneidade em relação à abordagem desses fatores e quanto à análise da quantidade de casos por cada pesquisa, não foi realizada análise estatística.

A maioria dos estudos foi realizada através de análise anatomopatológica, clínica e histológica, cujos casos clínicos variaram de 1<sup>(4;12)</sup> a 230<sup>(10)</sup>.

O estudo de Penel et al. (19) relata que os fatores prognósticos para o melanoma maligno mucoso não são bem estabelecidos, porém, os estudos abordados na presente discussão consideram alguns descritores como fatores preditivos que influenciam as taxas de sobrevida de indivíduos acometidos pela neoplasia.

Speigh<sup>(24)</sup> considera como fatores prognósticos: estágios ou níveis de invasão, necrose, invasão vascular, população de células tumorais polimórficas e aumento da idade, bem como profundidade de invasão (espessura de Breslow e níveis de Clark), sendo estes de valor limitado nas lesões orais.

Kanda<sup>(8)</sup> concorda com Speigh<sup>(24)</sup>, no que diz respeito ao fator prognóstico da invasão vascular, porém acrescenta outros descritores, como: presença de áreas com melanoma *in situ*, fase de crescimento radial e vertical, profundidade de infiltração tumoral, índice mitótico, presença de invasão linfática, presença de infiltração perineural, infiltrado inflamatório peritumoral, de nódulos satélites e quanto às margens cirúrgicas.

Outro fator que se mostra importante nos estudos de alguns autores para se detectar o prognóstico dos melanomas mucosos é a profundidade de invasão ou espessura de Breslow, sendo este citado por seis artigos<sup>(4;8;9;10;17;18)</sup>. Destes autores, Notani et al.<sup>(17)</sup> e Disky; Benchikhi<sup>(4)</sup> enfatizam o valor prognóstico da espessura do tumor, quando esta se apresenta maior do que 1,5 mm e Patel et al.<sup>(18)</sup>, através de exame clínico e anatomopatológico de 59 casos de melanoma de cavidade oral e sinusal, estudados de 1978 a 1998, puderam constatar o valor prognóstico da espessura de Breslow maior do que 5 mm.

Por outro lado, Prasad et al.<sup>(20,22)</sup>, em dois diferentes estudos, analisaram melanoma maligno de mucosa de cabeça e pescoço, afirmaram que a espessura do tumor não possuiu associação às taxas de sobrevida dos indivíduos.

A presença de invasão vascular e de vasos sanguíneos também constitui importante indicativo para se avaliar as condições de um indivíduo acometido pela neoplasia em questão<sup>(8;18;20;23)</sup>. Apesar de Prasad et al.<sup>(22)</sup> demonstrar dados divergentes a estes estudos,

pois os mesmos não concordam que a invasão vascular influa no prognóstico de um paciente acometido pelo melanoma mucoso.

Além dos fatores já citados por Kanda<sup>(8)</sup>, outros quatro são enfatizados, os quais são: índice mitótico, infiltração perineural, infiltrado inflamatório e nódulos satélites. Estes fatores não são citados por mais nenhum outro artigo. Porém, sabe-se que, segundo o Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos (2005), consideram-se como fatores prognósticos dos melanomas cutâneos nódulos satélites, índice mitótico e infiltrado inflamatório. Prasad et al.<sup>(20)</sup> fazem relação destes dois últimos fatores com o mau prognóstico da doença, bem como do envolvimento da bainha nervosa, nível de invasão e ulceração.

Liu et al.<sup>(10)</sup> estudaram 230 casos de melanoma de mucosa oral e constataram que, além de outros fatores já citados anteriormente, a presença de ulceração é significativa para se prognosticar a doença. Eles relataram que 34 pacientes apresentaram estágio I TNM; 87 pacientes, estágio II e 104, estágio III. Apenas este estudo afirmou que os locais anatômicos influem no desenvolvimento da doença de modo a ser considerado, dependendo da região afetada, um fator negativo para o prognóstico. A presença de ulceração é fortalecida por Speigh<sup>(24)</sup> como sendo um fator importante, pois o mesmo alega que metade das lesões é ulcerada. Liu et al.<sup>(10)</sup> ainda concluíram que os fatores prognósticos significativos que influenciam as taxas de sobrevivência na mucosa oral de pacientes com melanoma maligno foram semelhantes aos da pele. Essa afirmativa não é confirmada por nenhum dos outros autores, já que nenhum deles chegou a esta importante conclusão.

Para se considerar o local ou região anatômica como um fator preditivo de sobrevida, deve-se também analisar o tamanho da lesão. Este fator é citado por Shah; Huvos; Strong<sup>(23)</sup>, como não sendo influente no prognóstico. Porém, acredita-se que este é um dos fatores do qual depende o prognóstico da neoplasia, pois, refere-se ao fato da complicação ou agravo que ocorre ao paciente se este for acometido pelo melanoma maligno de mucosa em locais de difícil acesso cirúrgico ou que comprometa estruturas anatômicas nobres. Portanto, este fator constitui-se um importante indicador de prognóstico da doença.

Existem fatores de imprescindível conhecimento, a respeito dos quais comentam alguns autores. São eles: presença de metástases regionais<sup>(18)</sup> e metástases distantes e nodais<sup>(10,18)</sup>, sendo acrescentado por Lou-

renço et al.<sup>(12)</sup>, o comprometimento dos linfonodos. Shah; Huvos; Strong<sup>(23)</sup> afirmaram, baseado em estudo, que metástases dos linfonodos foram raras e pareceram não influenciar no prognóstico da doença. Em concordância com essa afirmação, Disky; Benchikhí<sup>(4)</sup>, analisando um caso de melanoma de lábio inferior e de mucosa jugal, afirmou que não houve metástase dos linfonodos. Karsten; Robins<sup>(9)</sup>, através de exame clínico e histopatológico de 47 casos de melanomas mucosos, dos quais, 20 foram de cabeça e pescoço, afirmaram que a doença metastática foi menos frequente, por isso, menos ameaçadora.

Outros fatores são citados isoladamente por alguns autores: Multifocalidade<sup>(18)</sup>, população de células tumorais polimórficas, necrose<sup>(20)</sup>, margens cirúrgicas positivas<sup>(19)</sup>.

Um fator de risco que apenas um autor relatou foi prevalência para o sexo masculino. Este foi relatado por Penel et al.<sup>(19)</sup> ser um preditor influente na sobrevivência do paciente, pois, em seu estudo com 20 pacientes acometidos por melanoma maligno, sendo 14 destes casos localizados na mucosa oral, obtiveram como resultado que o sexo masculino é mais propenso ao desenvolvimento da neoplasia do que o sexo feminino. Apesar desta afirmação, a comparação das taxas de incidência aproximada para o sexo masculino e feminino foi de 1:1, apesar deste último autor ter observado uma ligeira propensão da doença para o primeiro sexo, considerando, assim, como um dos fatores de risco. Por outro lado, Speigh<sup>(24)</sup> e Lourenço et al.<sup>(12)</sup> observaram que as taxas de incidência para os dois sexos foram de 3:1 e de 2:1, respectivamente. Porém, eles não consideraram o gênero masculino como fator prognóstico em suas pesquisas e sim, apenas como fator epidemiológico. Ainda não se pode comprovar a real relação do sexo com a taxa de sobrevivência de um indivíduo com melanoma maligno mucoso, já que a incidência da neoplasia para cada sexo, nos estudos, varia de acordo com cada país e o número de pacientes analisados em cada pesquisa é insuficiente para afirmar tal proporção, em vista da raridade da doença.

Sendo assim, através da presente revisão sistemática, observou-se que os fatores prognósticos mais relacionados em pesquisas, com maior número de autores concordantes entre si, foram, em primeiro lugar, profundidade de invasão ou Espessura de Breslow<sup>(4,8,9,10,17,18,20,24)</sup>, em segundo lugar, invasão vascular<sup>(8,18,20,23)</sup> e em terceiro, presença de ulceração<sup>(10,20,24)</sup>. Não houve unanimidade dos autores em relação a nenhum fator prognóstico.

Em se tratando da histopatologia da neoplasia discutida, Neville et al.<sup>(16)</sup> afirmam que o melanoma maligno caracteriza-se por possuir melanócitos atípicos, os quais apresentam pleomorfismo nuclear. Speigh<sup>(24)</sup> confirma estas características, acrescentando que as células possuem um citoplasma pálido e um núcleo largo e aberto com nucléolo proeminente. Neville et al.<sup>(16)</sup> também afirmam que ocorre um hiperchromatismo na junção epitélio-tecido conjuntivo. Disto também falam Umeda et al.<sup>(26)</sup>, dizendo que há uma atividade juncional anômala, caracterizada pela alta densidade de melanócitos nesta região. E Speigh<sup>(24)</sup> concorda com este fato, relatando haver presença de células nevoides atípicas na interface epitélio-tecido conjuntivo.

Umeda et al.<sup>(26)</sup> classifica o melanoma mucoso oral da seguinte forma: *in situ*; invasivo e lesões mistas *in situ* e invasivas. Por sua vez, Prasad et al.<sup>(20)</sup> propõe uma classificação semelhante a esta, baseada nos níveis de invasão, que divide o melanoma mucoso em três níveis: do I ao III, referindo-se, respectivamente ao melanoma *in situ*, invasão da lâmina própria e invasão tecidual. Já Speigh<sup>(24)</sup> relata que a maioria das lesões apresenta-se de forma invasiva ou possuindo componentes mistos (invasivos ou *in situ*). Este dado, acrescentado pelo último autor, reforça a ideia da malignidade e invasividade da neoplasia, confirmando o que os autores Patel et al.<sup>(18)</sup> afirmaram a respeito do estágio clínico avançado ser um fator que determina o pobre prognóstico da doença e que Kanda<sup>(8)</sup> também refere sobre a fase de crescimento vertical e radial consistir em um fator preditivo de uma baixa sobrevivência.

Umeda; Shimada<sup>(25)</sup>, estudando 14 casos de melanoma maligno na cavidade oral, observaram que em 13 pacientes, as lesões apresentaram três fases: uma fase nodular, constituída por células tumorais fusiformes ou epitelioides na submucosa; uma fase de placa pigmentada, composta por ninhos de células pré-invasivas do tumor nas camadas inferiores do epitélio, e uma fase macular, consistindo da proliferação de melanócitos dendríticos sem atipia aparente ou hiperpigmentação simples em células da camada basal. Os achados macroscópicos e microscópicos dos 13 casos corresponderam aos do melanoma acrolentiginoso da pele, enquanto a lesão que não apresentou uma fase de crescimento radial foi classificada como melanoma nodular. Mesmo considerando as fases supracitadas como fatores prognósticos, os autores sugerem que o prognóstico do melanoma oral não é tão pobre como relatado por diversos pesquisadores, se for utilizada terapêutica adequada<sup>(23)</sup>.

Karsten; Robins<sup>(9)</sup>, analisando 47 casos de melanomas malignos, sendo 20 de cabeça e pescoço, relataram que a descrição e patologia do sistema de nivelamento de melanomas cutâneos não se aplica aos melanomas de mucosas e que os fatores prognósticos, tais como profundidade de invasão, parecem ser mais importantes. Por outro lado, metástases foram menos ameaçadoras e menos frequentes. Afirmaram também que o principal problema relacionado ao melanoma de cabeça e pescoço foi a dificuldade de se controlar o processo da doença local<sup>(9)</sup>.

Hicks; Flaitz<sup>(7)</sup> afirmam que, sem dúvida, as investigações sobre o melanoma de mucosa oral e de cabeça e pescoço evoluirão e os fatores prognósticos serão melhores identificados, fato este, que dirigirá a terapia e predirá as taxas de recorrência e de sobrevida.

Através de novas descobertas, a medicina terá mais condições, não só de oferecer tratamentos adequados aos indivíduos acometidos pelos melanomas mucosos, como também, poder-se-á identificar com mais exatidão os fatores de risco para o desenvolvimento da doença e atuar de modo a combatê-los, melhorando, assim, o prognóstico do paciente.

### Conclusão

Os diversos fatores prognósticos estudados, bem como as características histológicas e estágios do melanoma mucoso influem nas taxas de sobrevida de um indivíduo acometido pela doença;

Observou-se que não houve um consenso geral dos autores a respeito dos fatores prognósticos relatados, pois alguns discordam de outros no tocante a alguns destes fatores, porém, em suma, os preditivos de sobrevida fazem-se conhecidos pelos estudos dos mesmos, demonstrando, assim, que cada pesquisa realizada complementa-se;

Em relação às características histológicas e classificação do melanoma maligno mucoso, por outro lado, percebe-se uma concordância dos estudos coletados, demonstrando assim, que tais características têm sido cada vez mais elucidadas e compreendidas.

**Recebido:** 20/12/2011

**Aprovado:** 03/02/2012

### Referências

1. Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, et al. Oral mucosal melanomas: the

- WESTOP Banff workshop proceedings. *Western Society of Teachers of Oral Pathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 672-679.
2. Barrett AW, Bennett JH, Speigh PM. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of primary oral mucosal melanoma. *European Journal of Cancer* 1995; 31(2):100-105.
3. Chindzonga MM, Mahomva L, Marimo C, et al. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *Jornal de Cirurgia Oral e Maxilofacial* 2007;65(2):1117-1120.
4. Disky A, Campos D, Benchikhi H. Case report: mucosal melanoma of the lip and the cheek. *Dermatol Online J.* 2008;14(8):20.
5. Doval DC, Rao CM, Sabitha KS, et al. Malignant melanoma of the oral cavity: report of 14 cases from a regional cancer centre. *Jornal Europeu de Cirurgia Oncológica* 1996; 22(3):245-249.
6. Glance A. Mucosal melanoma of the head and neck. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fitz AG, Greene FL, Trotti A. *American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual. 7ª ed, Springer, 2010:97-100.*
7. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000; 36:152-69.
8. Kanda JL. Melanoma da mucosa de cabeça e pescoço/ Mucosal melanoma of head and neck: survival analysis and clinicopathological prognostic factors. São Paulo 2003; s/n:101. 2003.
9. Karsten I, Robins E. Mucosal malignant melanomas. *American Journal of Surgery* 1980; 139:5:660-664.
10. Liu YS, Tang CH, Sun YF, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors in 230 surgically treated oral mucosal malignant melanomas. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2005;14: 466-471.
11. Lopez-Graniel CM, Ochoa-Carrillo FJ, Meneses-García A. Malignant melanoma of the oral cavity: diagnosis and treatment experience in a Mexican population. *Oral Oncol* 1999;35:425-424.
12. Lourenço SV, Bologna SB, Colucci F, et al. Oral mucosal melanoma of the mandibular gingiva: a case report. *Cutis* 2010;86(2):89-93.
13. Marques ME, Londman G. Melanoma cutâneo. In: Bacchi MM, Almeida PCC, Franco M. *Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos. 3ª Ed, São Paulo, Reichmann e Afonso, 2005.*
14. Meleti M, Wolter RL, Mooid J, et al. Oral malignant melanoma: a review. *Oral Oncology* 2007; 43(2):116-121.
15. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol* 1998;23:107-116.
16. Neville BW, Damm D, Allen R, et al. *Oral and Maxillofacial Pathology. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002;334,376-80.*
17. Notani K, Shindo M, Mizukoshi T, et al. Fourteen cases of mucosal melanomas of the oral cavity. *Gan No Rinsho* 1987; 33(2):129-137.
18. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:247-57.
19. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope* 2006;116(6):993-995.
20. Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S, et al. Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. *Am J Surg Pathol* 2002;26(7): 883-892.
21. Prasad ML, Busam KJ, Patel SG, et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch pathol Lab Med* 2003;127(8):997-1002.
22. Prasad ML, Patel SG, Huwos AG, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004;100(8):1657-64.
23. Shah JP, Huwos AG, Strong EW. Mucosal melanomas of the head and neck. *American Journal of Surgery* 1977;134(4):531-535.
24. Speight PM. Mucosal malignant melanoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press, 2005;206-207.*
25. Umeda M, Shimada K. Primary malignant melanoma of oral cavity: histologic classification and treatment. *Jornal Britânico de Cirurgia Oral e Maxilofacial* 1994; 32(1):39-47.
26. Umeda M, Komatsubara H, Shibuya S, et al. Premalignant melanocytic dysplasia and malignant melanoma of the oral mucosa. *Oral Oncol* 2002; 34:714-722.

## **1. MÉTODOS**

## **1.1 Área de Estudo**

A coleta de material desta pesquisa e a análise histológica das lâminas foram realizadas no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), localizado na Avenida Cruz Cabugá, nº 1597, Santo Amaro – Recife-PE.

## **1.2 Período de referência**

O estudo foi realizado no período de outubro de 2010 a dezembro de 2011.

## **3.3 Seleção da amostra**

### ***3.3.1 Critérios de inclusão***

Foram incluídas amostras histológicas em blocos de parafina de pacientes com diagnóstico de melanoma maligno mucoso de cabeça e pescoço, cuja lesão era primária, coletados do período de 1991 a 2010.

### ***3.3.2 Critérios de exclusão***

Foram excluídos os casos que representaram lesões secundárias (metástases) a partir de primários cutâneos.

### **3.4 Método de coleta**

#### ***3.4.1 Obtenção da amostra***

A seleção inicial foi realizada através do acesso aos laudos dos pacientes e, em uma segunda etapa, foram consultados os prontuários clínicos do Departamento de Cabeça e Pescoço do HCP para obtenção de dados clínicos. Posteriormente foram pesquisados os arquivos de fichas, blocos e lâminas para obtenção de dados macro e microscópicos.

A partir dos blocos de parafina obtidos, cujos espécimes foram previamente fixados em solução aquosa de formol a 10%, foram seccionados cortes histológicos na espessura de 3µm, empregando-se um micrótomo manual. Os espécimes foram montados em lâminas e corados com Hematoxilina-Eosina (HE) para análise histopatológica.

#### ***3.4.2 Análise da amostra***

As lâminas histológicas foram analisadas utilizando-se um microscópio óptico binocular, marca Olympus, modelo CX-31, com ocular de 4x, 10x e objetiva de 40x. Assim, foram analisados aspectos dos parâmetros histopatológicos que interferem no prognóstico do paciente, tais como: nível de Clark, profundidade de invasão (Breslow), nível de invasão segundo Prasad *et al.* (2004), espessura do tumor, invasão linfovascular, infiltração linfocitária, presença de infiltrado inflamatório peritumoral, formação de satélites, morfologia, presença de ulceração, índice mitótico, bem como quantidade de linfonodos acometidos.

Todos os dados clínicos e anatomopatológicos aferidos foram registrados em uma ficha padrão (Apêndice A) elaborada especialmente para a pesquisa, tendo por base o protocolo padrão da Sociedade Brasileira de Patologia (MARQUES; LANDMAN, 2005), modificado pela inclusão de dados específicos para o melanoma de mucosa. O nível de invasão, de acordo com os critérios de Prasad *et al.* (2004), para o melanoma mucoso e os níveis de Clark, bem como os outros dados de implicação prognóstica também podem ser vistos na ficha padrão. Alguns dados, como cor da pele, antecedentes familiares ocupação dos pacientes não puderam ser observados nos prontuários devido à insuficiência de informações.

### **3.5 Método de análise de dados**

Utilizando-se da estatística descritiva, segundo Arango (2001), realizou-se o cálculo das frequências de ocorrências dos casos estudados. Os dados obtidos foram organizados em tabelas e gráficos, utilizando-se o programa *Microsoft Excel*.

### **3.5 Considerações éticas**

Nesta etapa, foi considerada a Resolução CNS N°. 196/1996, que incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, dentre outros e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado.

O estudo não apresentou riscos para o sujeito da pesquisa pelo fato de se utilizarem apenas dos prontuários de pacientes, e de blocos e lâminas histológicas de arquivo, não havendo a necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa não feriu os princípios bioéticos, uma vez que a identidade dos indivíduos foi mantida em sigilo.

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco e aprovado, sendo registrado no SISNEP, sob o número de Folha de Rosto 375287 (ANEXO A).

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1. *Artigo original*

*Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia*

**Melanoma maligno primário de mucosa da região de cabeça e pescoço: Frequência relativa e estudo clínico-patológico em um período de 20 anos no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco.**

Título Abreviado: **Melanoma Maligno de Mucosas de Cabeça e Pescoço.**

*Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck: Relative frequency and clinical-pathological study in a period of 20 years in the Department of Pathology, Cancer Hospital of Pernambuco.*

*Mônica R. Barros de Moura-Albuquerque*<sup>1</sup>

*Yonara M. Freire Soares Marques*<sup>2</sup>

*Denise Cruz Camboim*<sup>3</sup>

*M<sup>a</sup> do Carmo Carvalho de Abreu-e-Lima*<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Mestranda

<sup>2</sup> Doutora em Patologia Bucal pela Universidade de São Paulo. Professora Substituta da Universidade Estadual Paulista. Departamento de Fisiologia e Patologia;

<sup>3</sup> Do Programa de Pós-graduação em Patologia da Fac. De Medicina de Botucatu-UNESP e do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (DINTER);

<sup>4</sup> Doutora em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco. Professora Associada I da Universidade Federal de Pernambuco. Programa de pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco.

## RESUMO

**Justificativa:** O presente estudo justifica-se pela raridade e agressividade do melanoma maligno mucoso. **Objetivo:** Verificar a frequência relativa do melanoma maligno de mucosa de cabeça e pescoço e de cavidade oral e suas características clínico-patológicas. **Método:** Foram selecionados para o presente estudo 08 casos de melanoma mucoso em cabeça e pescoço. As lâminas foram analisadas quanto aos aspectos histopatológicos que interferem no prognóstico. **Resultados:** Os 08 casos selecionados representaram um percentual de 0,90% de todos os melanomas encontrados; Observou-se a predominância da lesão na faixa etária entre 51 e 60 anos e entre 71 e 80 anos, com a proporção de 1:1 entre os sexos. Os principais fatores prognósticos foram: morfologia fusiforme, ulceração, espessura de Breslow: 4 a 8,3 mm; nível de invasão de Prasad II e III; nível de Clark IV e V; índice mitótico: 01 a 08; infiltrado linfocitário intra-tumoral; infiltrado inflamatório peri-tumoral; satélites microscópicos e linfonodos acometidos. **Conclusões:** O melanoma maligno mucoso primário de cabeça e pescoço é uma enfermidade pouco comum. Não se constatou diferença de prevalência entre gêneros. Houve maior ocorrência após a 5ª década de vida. A região anatômica mais acometida foi o lábio superior. Houve maior frequência das características associadas a um pior prognóstico.

**Palavras-chaves:** melanoma maligno mucoso, cabeça e pescoço, cavidade oral, fatores prognósticos, histopatologia, classificação.

## ABSTRACT

**Background:** *The present study is justified by the rarity and aggressiveness of mucosal malignant melanoma. Objective:* *To assess the relative frequency of malignant melanoma of the head and neck mucosa and oral cavity and its clinical and pathological characteristics. Method:* *We selected for this study 08 cases of mucosal melanoma in the head and neck. The slides were analyzed for histopathological aspects that affect the prognosis. Results:* *The 08 cases selected represented a percentage of 0.90% of all melanomas found; observed the prevalence of injury between the ages of 51 and 60 and between 71 and 80 years, with the proportion of 1:1 between sexes. The main prognostic factors were: fusiform morphology, ulceration, Breslow thickness 4 to 8,3 mm, Prasad levels of invasion II and III, Clark level IV and V, mitotic index 01-08, intratumoral lymphocytic infiltrate, peritumoral inflammatory infiltrate, microscopic satellites and metastatic lymph node. Conclusions:* *Malignant melanoma mucosal primary head and neck is a uncommon disease. There was no difference in prevalence between genders, were more frequent after the 5<sup>th</sup> decade of life. The anatomic region most affected was the upper lip. There was a higher frequency of traits associated with a worse prognosis.*

**Keywords:** *Mucosal melanoma, head and neck, oral cavity, prognostic factors, histopathology, classification.*

## **Introdução**

Os melanomas malignos mucosos de cabeça e pescoço representam cerca de 0,2% a 8% dos melanomas que acometem outras localizações do corpo <sup>(1,2,3,4)</sup>, sendo predominante na faixa etária de 41 a 60 anos <sup>(5,6,7)</sup>, com idade média de 52 anos <sup>(8)</sup>. Relata-se que 80% dos casos de melanoma mucoso de cabeça e pescoço estão localizados no maxilar, com predominância no palato duro <sup>(8,9,10)</sup> ou combinada com a gengiva ou rebordo alveolar <sup>(11,12)</sup>. Acomete também, em menor frequência, a mandíbula, língua, mucosa jugal e lábio inferior e superior <sup>(13,11,14,1,15,16,17,3)</sup>. Em geral, esse tipo de tumor não revela preferência pelos gêneros <sup>(4)</sup>, embora alguns autores afirmem que a incidência é ligeiramente mais acentuada nos indivíduos do sexo masculino <sup>(18,19,3)</sup>.

O aparecimento do melanoma mucoso em sua forma primária na cavidade oral é raro, sendo menos frequente em sua forma secundária, através de metástases de melanomas primários distantes. Quando o melanoma é secundário ou metastático, a sua localização é mais frequente na língua, na glândula parótida e nas tonsilas palatinas <sup>(20,21)</sup>.

Diferentemente dos fatores etiológicos do melanoma cutâneo, os quais são bem definidos, ainda não foram estudados extensivamente os do melanoma da mucosa da cavidade oral. Provavelmente, o motivo principal para essa falta de compreensão sobre melanomas da mucosa é a raridade desta neoplasia <sup>(22,23)</sup>.

No que diz respeito ao prognóstico e à sobrevida dos pacientes, em geral, a maioria dos melanomas mucosos orais apresentam-se de forma bem mais agressiva do que os cutâneos<sup>(11,2,3)</sup>. Segundo Bachar *et al.*<sup>(24)</sup>, apenas 15% dos pacientes sobrevivem em 5 anos e Paspayrou *et al.*<sup>(25)</sup> afirmam que a taxa de sobrevivência é de 5 anos em menos de 25% dos casos. De acordo com Lin *et al.*<sup>(26)</sup>, em seu estudo, as taxas de sobrevida em 5 e 3 anos, respectivamente, foram de 41,4% e 31,1%. Assim, em geral, as taxas de sobrevivência são pequenas e são piores para indivíduos com metástase<sup>(23)</sup>. Segundo Gonzalez-Garcya *et al.*<sup>(27)</sup>, não se sabe se o pior prognóstico do melanoma oral, comparando-o com o cutâneo, deve-se ao seu diagnóstico tardio, às suas características anatômicas ou histológicas. Os fatores prognósticos que influem na sobrevida são: estágio da doença; profundidade de invasão (Espessura de Breslow e Nível de Clark)<sup>(28,29)</sup>, invasão vascular<sup>(30,28,17,29)</sup>, necrose, população de células tumorais polimórficas, idade avançada<sup>(28,29)</sup>, desenvolvimento de metástases linfonodais distantes<sup>(30,31,17)</sup> ou comprometimento dos linfonodos<sup>(5)</sup>, ulceração, local anatômico<sup>(30)</sup>, presença de pigmentação melânica<sup>(5)</sup>, gênero masculino<sup>(14,30,21)</sup> e presença de margens positivas<sup>(32)</sup>.

Segundo Prasad *et al.*<sup>(33)</sup>, considerando o grau de invasão, classificam-se os melanomas mucosos da maneira a seguir: nível I: melanoma *in situ* (sem invasão ou apenas com microinvasão), nível II: invasão da lâmina própria (apenas invasão da lâmina própria), nível III: invasão tecidual (músculo esquelético, osso ou cartilagem). Os níveis de Clark são: nível I: intraepidérmico (*in situ*), nível II: na derme papilar, nível III: preenchendo a derme papilar e passando na interface entre a derme papilar e reticular, nível IV: na derme reticular, nível V: na gordura subcutânea.

Em um melanoma mucoso oral, as células possuem um citoplasma pálido e um núcleo grande, aberto e vesiculoso, com um nucléolo proeminente, podendo ser plasmocitóide. As folhas e fascículos de células fusiformes podem também ser vistas, mas são geralmente a menor parte da lesão. Ocasionalmente, as lesões podem ser predominantemente ou inteiramente alongadas. Mais de 90% das lesões contêm pigmento de melanina, o que pode facilmente ser demonstrado através de mancha. As mitoses são bastante escassas, porém são vistas mais frequentemente em lesões invasivas. O epitélio sobrejacente é usualmente atrófico e apenas metade das lesões é ulcerada<sup>(34)</sup>.

Devido à sua agressividade e raridade, mesmo cânceres pequenos comportam-se de forma invasiva, com altas taxas de recorrência e morte<sup>(35,10)</sup>. Merece, assim, uma consideração distinta do melanoma do tipo cutâneo, devendo também ser classificado como uma entidade separada e não como um subtipo deste<sup>(22,35)</sup>. Geralmente, as lesões do melanoma maligno de mucosa oral não são percebidas inicialmente, uma vez que são clinicamente assintomáticos nos estágios iniciais e, geralmente, apresentam-se meramente como uma mancha hiperpigmentada na superfície gengival. Isto resulta em atraso no diagnóstico, tornando o seu prognóstico extremamente pobre. Porém, se estas lesões forem diagnosticadas em seu estágio inicial *em situ*, tornam-se potencialmente curáveis, possuindo um melhor prognóstico<sup>(9)</sup>.

A maioria dos casos de melanomas mucosos orais é descoberta durante exames dentários de rotina, devido ao fato de a maioria dos pacientes não apresentarem

sintomatologia inicial e pela neoplasia se manifestar em um estágio mais elevado, o que contribui para o atraso no diagnóstico e para um pior prognóstico<sup>(15, 36)</sup>.

A revisão da literatura no campo do melanoma maligno oral mostra que este tipo de neoplasia apresenta padrões bem mais agressivos do que o melanoma cutâneo e que os novos critérios para o diagnóstico e tratamento devem ser considerados para a doença. Cirurgiões-dentistas e médicos devem estar cientes da necessidade do diagnóstico precoce do melanoma e realizar biópsias de qualquer lesão pigmentada<sup>(36)</sup>.

## **Materiais e Métodos**

O estudo foi realizado no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP). A partir de bancos de dados, realizou-se um levantamento de todos os casos de melanoma maligno no período de 1991 a 2010. Em seguida, foram excluídos todos os casos de melanoma cutâneo e os casos de melanomas metastáticos. Foram selecionados apenas os casos de melanomas malignos mucosos primários localizados em cabeça e pescoço. A seleção inicial foi realizada através do acesso aos laudos dos pacientes e, em uma segunda etapa, foram consultados os prontuários clínicos do Departamento de Cabeça e Pescoço do HCP para obtenção de dados clínicos. Posteriormente foram pesquisados os arquivos de fichas, blocos e lâminas para obtenção de dados macro e microscópicos.

A partir dos blocos de parafina obtidos, cujos espécimes foram previamente fixados em solução aquosa de formol a 10%, foram seccionados cortes histológicos na espessura de 4µm, empregando-se um micrótomo manual. Os espécimes foram

montados em lâminas e corados com Hematoxilina-Eosina (HE) para análise histopatológica. As lâminas histológicas foram analisadas utilizando-se de um microscópio óptico binocular, marca Olympus, modelo CX-31, com ocular de 10x e objetiva de 40x. Assim, foram analisados aspectos dos achados histopatológicos que interferem no prognóstico do paciente, tais como: nível de Clark, profundidade de invasão (Breslow), nível de invasão segundo Prasad *et al.* <sup>(33)</sup>, espessura do tumor, invasão linfovascular, infiltração linfocitária, presença de infiltrado inflamatório peritumoral, formação de satélites, morfologia, presença de ulceração, índice mitótico, regressão histopatológica, bem como quantidade de linfonodos acometidos.

Todos os dados clínicos e anatomopatológicos aferidos foram registrados em ficha padrão elaborada especialmente para a pesquisa, tendo por base o protocolo padrão da Sociedade Brasileira de Patologia <sup>(37)</sup>, modificado pela inclusão de dados específicos para o melanoma de mucosa. Utilizando-se da estatística descritiva, segundo Arango <sup>(38)</sup>, realizou-se o cálculo das frequências de ocorrências dos casos estudados. Os dados obtidos foram organizados em tabelas e gráficos, utilizando-se o programa *Microsoft Excel*.

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco e aprovado, sendo registrado no SISNEP, sob o número de Folha de Rosto 375287. Não houve necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois as informações coletadas foram através de laudos, prontuários e blocos de parafina já arquivados.

## Resultados e Discussão

A partir das revisões das fichas disponíveis, verificou-se haver o registro de um total de 889 casos de melanoma em diversas regiões anatômicas. Desses registros, foram encontrados 844 casos de melanoma maligno cutâneo, representando 94,94% das ocorrências e 45 casos de melanoma mucoso em diversas localidades, representando apenas 5,06% de todos os casos de melanomas encontrados. Das 45 ocorrências de melanomas mucosos, 21 foram localizadas nas regiões de cabeça e pescoço (2,36%). Destas ocorrências, oito casos de melanoma maligno mucoso foram selecionados, representando um percentual de 0,90% em relação a todos os melanomas encontrados no referido período e os demais 13 casos (1,46%) foram excluídos, por apresentarem-se como lesão secundária ou metastática. As oito ocorrências selecionadas abrangeram as seguintes regiões: lábio superior, lábio inferior, mucosa jugal, palato duro e região submandibular (Tabela 1).

Tabela 1: Ocorrência de casos de melanoma registrados no período de 1991 a 2010 no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP). Frequência absoluta e relativa.

<b>Melanoma maligno em diversas regiões anatômicas</b>	<b>Ja</b>	<b>Fr (%)</b>
<b>Cutâneo</b>	844	94,94
<b>Mucoso em localizações diversas</b>	24	2,70
<b>Mucoso em cabeça e pescoço c/metástase (lesão secundária)</b>	13	1,46
<b>Mucoso em cabeça e pescoço s/metástase (lesão primária)</b>	8	0,90
<b>Total de melanomas Malignos</b>	889	100

Foi observada maior predominância da lesão na faixa etária entre 51 e 60 anos e entre 71 e 80 anos de idade, cada uma atingindo 37,50% das lesões (Tabela 2). Verificou-se ainda que a frequência relativa acumulada atingiu 62,50% dos pacientes com até 70 anos de idade. Entretanto, quando se considera a frequência relativa acumulada entre 51 a 80 anos, constata-se que, neste intervalo, os acometimentos atingiram 87,50% dos pacientes. Esses registros sugerem um aumento de ocorrência de melanomas relacionado diretamente com o aumento da faixa etária. Não se observou diferença na proporção entre os sexos (Tabela 3). Esse fato também foi observado por Tanaka *et al.* <sup>(39)</sup>, os quais referem não haver distinção entre sexos nos casos da neoplasia em questão. Registrou-se haver uma maior ocorrência da lesão na região do lábio, atingindo 62,50% dos casos. Houve três casos de melanoma maligno em lábio superior, representando 37,5% e o lábio inferior apresentou dois casos, representando 25%. As menores ocorrências deram-se na mucosa jugal, no palato duro e na região submandibular (Tabela 4).

Tabela 2: Ocorrência por faixa etária de melanoma maligno mucoso primário em cabeça e pescoço registrados no período de 1991 a 2010 no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

<b>Idade</b>	<b>Fa</b>	<b>Fr (%)</b>	<b>FA</b>	<b>FR (%)</b>
<b>41 a 50</b>	1,0	12,5	1,0	12,5
<b>51 a 60</b>	3,0	37,5	4,0	50,0
<b>222261 a 70</b>	1,0	12,5	5,0	62,50
<b>71 a 80</b>	3,0	37,5	8,0	100,0
<b>Total</b>	8,0	100,0	-	-

Frequência absoluta (**Fa**) e relativa (**Fr**); frequência acumulada (**FA**) e relativa acumulada (**FR**).

Tabela 3: Ocorrência de melanoma maligno mucoso primário entre os sexos registrados no período de 1991 a 2010 no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

<b>Sexo</b>	<b>Fa</b>	<b>Fr (%)</b>
<b>M</b>	4,0	50
<b>F</b>	4,0	50
<b>Total</b>	8,0	100

Frequência absoluta (**Fa**) e relativa (**Fr**)

Tabela 4: Ocorrência de casos de melanoma mucoso primário por localização da lesão registrados no período de 1991 a 2010 no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

<b>Localização da Lesão</b>	<b>Fa</b>	<b>Fr (%)</b>
<b>Lábio Superior</b>	3,0	37,5
<b>Lábio Inferior</b>	2,0	25,0
<b>Região Jugal</b>	1,0	12,5
<b>Palato Duro</b>	1,0	12,5
<b>Região Submandibular</b>	1,0	12,5
<b>Total</b>	8,0	100,00%

Frequência absoluta (**Fa**) e relativa (**Fr**)

Através da avaliação dos laudos anatomopatológicos de pacientes com melanoma maligno nas regiões anatômicas estudadas, especialmente as lesões localizadas na mucosa oral, observou-se que a maior parte das lesões possui as seguintes características macroscópicas: formação tecidual irregular, firme-elástica, de coloração mista, variando de amarelada a enegrecida, algumas apresentando formação nodular. Estas características são também citadas por Rapini *et al.* <sup>(40)</sup>, Straus, Straus <sup>(20)</sup>, Barker *et al.* <sup>(13)</sup>, Greenberg, Glic <sup>(1)</sup> e Tanaka *et al.* <sup>(39)</sup>.

A relação da ocorrência de fatores prognósticos, considerando a localização da lesão estudada e o sexo dos indivíduos acometidos estão dispostos na Tabela 5. Ao realizar uma avaliação das características histopatológicas dos fatores prognósticos considerados de importância, observou-se que a maioria das lesões possui morfologia fusiforme ou epitelióide e fusiforme simultaneamente, ocorrendo estes tipos de células predominantemente no lábio superior, seguidos do lábio inferior, região jugal, submandibular e palato duro. Esses achados estão de acordo com o trabalho de Speigh<sup>(30)</sup>.

Segundo Marques e Landmam<sup>(37)</sup>, os níveis de Clark e espessura de Breslow para melanomas cutâneos variam, respectivamente de I a V e até 4 mm, porém, na presente pesquisa, a espessura do tumor variou de 4,0 a 8,3 mm, sendo a primeira espessura mencionada encontrada na região de lábio superior e a última no lábio inferior. A espessura encontrada para lábio inferior e mucosa jugal foi de 8 mm e para palato duro, de 6,3 mm, excedendo, assim, a classificação proposta por Breslow para melanomas cutâneos. Pôde-se observar apenas os níveis de Clark IV e V, encontrados nas regiões de lábio superior. Quanto aos níveis de invasão propostos por Prasad *et al.*<sup>(27)</sup>, observou-se quatro casos com Nível III, sendo dois no lábio superior e dois no lábio inferior e um caso localizado na região jugal com Nível II. Os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com os de Hicks; Flaitz<sup>(15)</sup>, que afirmam que os melanomas mucosos tendem a apresentar-se em um estágio mais avançado do que os melanomas cutâneos e com os de Glance<sup>(35)</sup>, que também relata que mesmo cânceres pequenos comportam-se de forma agressiva e invasiva.

Constatou-se que o índice mitótico variou de 1 a 8 mitoses para 10 CGA, sendo os maiores índices ocorrentes nas regiões de lábio inferior e palato duro. Entretanto, Speigh <sup>(34)</sup> afirma que as mitoses são bastante escassas, porém, são vistas mais frequentemente em lesões invasivas. Observou-se também a presença de invasão linfocelular; infiltrado linfocelular intra-tumoral; infiltrado inflamatório peritumoral e formação de satélites microscópicos em vários casos. Em relação à quantidade de linfonodos acometidos por metástases, observou-se a presença de sete linfonodos cervicais acometidos, de 23 examinados em lesão de lábio inferior, um linfonodo acometido de 13 examinados em lesão de lábio superior e um acometido, decorrente de lesão na mucosa jugal, de 10 linfonodos examinados.

Houve, portanto, uma maior prevalência de fatores prognósticos como: morfologia fusiforme das células tumorais, morfologia epitelioide, presença de ulceração, presença de infiltrado linfocelular intratumoral, nível III de Prasad *et al.* <sup>(33)</sup>, níveis IV e V de Clark e espessura do tumor (Breslow) maior do que 8 mm. De acordo com a avaliação dos fatores mencionados, observou-se uma maior agressividade do melanoma maligno mucoso nas seguintes regiões: lábio superior, lábio inferior, região jugal e palato duro.

Tabela 5. Relação do número de ocorrência de fatores prognósticos observados, considerando a localização da lesão estudada e o sexo dos indivíduos acometidos.

Fator Prognóstico		Nº de Ocorrências considerando a localização da lesão e o sexo										Total
		Lábio superior		Lábio inferior		Região jugal		Palato duro		Região submandibular		
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Morfologia das células tumorais	Epitelióide	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	4
	Fusiforme	2	1	1	0	0	1	1	0	0	1	7
Ulceração	-	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	6
Níveis de Invasão de Prasad	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	III	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4
Espessura de Breslow	4 mm	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	5,2 mm	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	6,3 mm	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	8 mm	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	8,3 mm	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Microestadiamento (Nível de Clark)	Nível IV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Nível V	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Índice Mitótico (mitoses em 10 CGA)	01	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	04	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	05	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	07	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
	08	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Invasão Linfo-Vascular	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Infiltrado Linfocitário Intra-tumoral	-	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	5
Infiltrado Inflamatório Peritumoral	-	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3
Formação de Satélites Microscópicos	-	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3
Linfonodos acometidos	-	1	0	0	7	0	1	0	0	0	0	9

## Conclusões

O melanoma maligno mucoso primário de cabeça e pescoço é uma enfermidade pouco comum registrada no Hospital de Câncer de Pernambuco, compreendendo apenas 0,9% dos casos de melanoma diagnosticados em um período de 20 anos. Na atual pesquisa, não se observou diferença entre o número de casos de melanoma maligno

mucoso entre os sexos durante o período estudado. Observou-se, no entanto, que as faixas etárias de maior ocorrência foram de 51 a 60 e 71 a 80 anos e o lábio superior foi a região anatômica mais acometida. A frequência relativa acumulada dos casos no intervalo de 51 a 80 anos sugere haver um aumento de ocorrência de melanomas mucosos primários, estando relacionado diretamente com o aumento da faixa etária. Houve maior frequência das características associadas a um pior prognóstico, tais como presença de ulceração, nível de invasão III de Prasad, níveis IV e V de Clark e profundidade de invasão de 8,0 a 8,3 mm.

### Referências

1. Greenberg MS, Glic KM. **Burket's Oral Medicine**. 9<sup>th</sup> ed. Bc Decker: Hamilton; 2003: 131-132, 214-215.
2. Neville BW, Damm D, Allenc R *et al*. **Oral and maxillofacial pathology**. 2<sup>nd</sup> ed. W.B Saunders: Philadelphia; 2002; 334,376-80.
3. Steidler NE, Reade PC, Radden BG. Malignant melanoma of the oral mucosa. **J Oral Maxillofac Surg**. 1984; 42: 333-336.
4. Tanaka N, Amagassa T, Ixaki H *et al*. Oral malignant melanoma in Japan. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol**. 1994; 78: 81-90.
5. Lourenço SV, Bologna SB, Colucci F *et al*. Oral mucosal melanoma of the mandibular gingiva: a case report. **Cutis**, 2010; 86(2): 89-93.
6. Ahmadi-Motamayel F, Falsafi P, Baghaei F. Report of a rare and aggressive case of oral malignant melanoma. **Oral Maxillofac Surg**. 2012.
7. De-Andrade BA, Toral-Rizo VH, León JE, *et al*. Primary oral melanoma: a histopathological and immunohistochemical study of 22 cases of Latin America. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. 2012 May 1;17(3):e383-8.

8. Guevara-Canales JO, Gutiérrez-Morales MM, Sacsquispe-Contreras SJ, *et al.* Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian Population. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2012;17(2):e206-11.
9. Padhye A, D'souza J. Oral malignant melanoma: A silent killer? **J Indian Soc Periodontol.** 2011; 15(4):425-8.
10. Thomas PS, Babu GS, Anusha RL *et al.* Oral malignant melanoma--an unusual presentation. **Gerodontology.** 201; 29(2):e1241-3.
11. Cebrián-Carretero JL, Chamorro-Pons M, Montesdeoca N. Melanoma of the oral cavity. Review of the literature. **Med oral.** 2001; 6: 371-375.
12. Rapidis AD, Apostolidis C, Vilos G *et al.* Primary malignant melanoma of the oral mucosa. **J Oral Maxillofac Surg.** 2003; 61: 1132-1139.
13. Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, Kahn MA, Leider AS, Lozada-Nur F. Oral mucosal melanomas: the westop banff workshop proceedings. Western society of teachers of oral pathology. **Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod.** 1997; 83: 672-679.
14. Freedberg IM, Wolff, K, Austen KF. **Dermatology in General Medicine.** 5<sup>th</sup> ed. Mc Graw-Hill: United States; 1999: 981,1097.
15. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. **Oral Oncol.** 2000; 36: 152-69.
16. Lopez-Graniel CM, Ochoa-Carrillo FJ, Meneses-García A. Malignant melanoma of the oral cavity: diagnosis and treatment experience in a Mexican population. **Oral Oncol.** 1999; 35: 425-424.
17. Patel SG, Prasad ML, Escrig M *et al.* Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. **Head Neck.** 2002; 24: 247-57.
18. Delgado-Azañero WA, Mosqueda-Taylor A. A practical method for clinical diagnosis of oral mucosal melanomas. **Med Oral.** 2003; 8: 348-352.
19. Lima RLF, Nóbrega MQR, Moraes MLSA *et al.* Estudo retrospectivo de melanomas cutâneos na população do Estado do Rio Grande do Norte/Brasil. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** 2009; 45(6): 493-499.
20. Patton LL, Brahim JS, Baker AR. Metastatic malignant melanoma of the oral cavity. A retrospective study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1994; 78: 51-56.

21. Strauss JE, Strauss SI. Oral malignant melanoma: a case report and review of literature. **J Oral Maxillofac Surg.** 1994; 52: 972-976.
22. Barrett AW, Bennett JH, Speigh PM. A análise clínico-patológica e imuno-histoquímico da primária de melanoma de mucosa oral. **European Journal of Cancer.** 1995; 100-105.
23. Jackson D, Simpson HE. Primary malignant melanoma of the oral cavity. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1975; 39: 553-559.
24. Bachar GKS, O'Sullivan B, Goldstein D, Wood S, Brouwn D, Irish J. Mucosal melanomas of the head and neck: The Princess Margaret Hospital experience. **Head & Neck.** 2008; 30(10): 1325–1331.
25. Papaspyrou G, Garbe C, Schadendorf D *et al.* Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. **Melanoma Res.** 2011; 21(6): 475-482.
26. Lin J, Li C, Wu G, Zeng Z. Analysis of prognostic factors of primary mucosal melanoma in nasal and oral cavity. **Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.** 2012;26(2):49-52.
27. Gonzalez-Garcya R, Naval-Gyas L, Martos PL, Nam-Cha SH, Rodryquez-Campo FJ, Mupo-z-Guerra MF. Melanoma of the oral mucosa: Clinical cases and review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2005; 10: 264-271.
28. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR *et al.* Mucosal melanoma of the head and neck. **Clin Otolaryngol.** 1998; 23: 107-116.
29. Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S. *et al.* Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. **Am J Surg Pathol** 2002; 26(7): 883-892.
30. Liu YS, Yang CH, Sun YF *et al.* Multivariate analysis of the prognostic factors in 230 surgically treated oral mucosal malignant melanomas. **Shanghai Kou Qiang Yi Xue.** 2005; 14: 466-471.
31. Notani K, Shindo M, Mizukoshi T *et al.* Fourteen cases of mucosal melanomas of the oral cavity. **Gan No Rinsho.** 1987; 33(2): 129-137.
32. Penel N, Mallet Y, Mirabel X *et al.* Primary mucosal melanoma of the head and neck: prognostic value of clear margins. **Laryngoscope.** 2006; 116(6): 993-995.

33. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG *et al.* Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. **Cancer**. 2004; 100(8): 1657-1664.
34. Speight PM. Mucosal malignant melanoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. **World health organization classification of tumours: Pathology & genetics of head and neck tumours**. Lyon: IARC Press; 2005: 206-207.
35. Glance A. Mucosal melanoma of the head and neck. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fitz AG, Greene FL, Trotti A. **American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual**. 7<sup>a</sup> ed. Springer; 2010: 97-100.
36. Hashemi-Pour MS. Malignant melanoma of the oral cavity: a review of literature. **Indian J Dent Res**. 2008; 19(1): 47-51.
37. Marques ME, Landman G. Melanoma cutâneo. In: Bacchi MM, Almeida PCC, Franco M. **Manual e Padronização de Laudos Histopatológicos**. 3<sup>a</sup> Ed, São Paulo, Reichmann e Afonso, 2005.
38. Arango HG. **Bioestatística Teórica e Computacional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
39. Tanaka N, Mimura M, Kimijima Y *et al.* Clinical investigation of amelanotic malignant melanoma in the oral region. **J Oral Maxillofac Surg**. 2004; 62: 933-937.
40. Rapini RP, Golitz RO, Greer RO *et al.* Poulson, T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. **Cancer**. 1985; 55: 1543-1551.



O melanoma maligno primário de cabeça e pescoço possui características histológicas e fatores prognósticos que vêm sendo elucidados e compreendidos por pesquisadores em todo mundo. Observou-se, através da revisão sistemática, que os resultados dos artigos obtidos complementam-se no que diz respeito aos fatores prognósticos pesquisados, às características histológicas e ao estágio do melanoma maligno mucoso e que estes parâmetros influenciam na sobrevida de um indivíduo acometido pela doença.

De acordo com os resultados da atual pesquisa, pôde-se observar também, que o melanoma mucoso maligno primário de cabeça e pescoço constitui-se uma neoplasia rara, que acomete com maior frequência as faixas etárias a partir da 5ª década de vida no Estado de Pernambuco e não possui predileção pelos sexos. Os fatores prognósticos relacionados a um pior prognóstico são: presença de ulceração, nível de invasão III de Prasad, níveis IV e V de Clark e profundidade de invasão de 8 a 8,3mm.

São necessárias pesquisas futuras que utilizem maior número de casos de melanoma maligno primário de cabeça e pescoço a fim de se verificar e avaliar com maior precisão e abrangência os fatores prognósticos, bem como sua relação com a sobrevida dos indivíduos acometidos e a relação da doença com outras características dos pacientes, como sexo, idade, raça e hábitos.

## REFERÊNCIAS

ALBERTOS-CASTRO, J. M.; BILBAO,-ALONSO, A.; JUNQUERA-GUTIEREZ, L. M.; ALONSO-VAQUERO, D. Melanoma primario oro-septal. **Med Oral**. V. 3, p. 42-49, 1998.

ARANGO, H. G. **Bioestatística Teórica e Computacional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

BACHAR, G.; K. S.; O'SULLIVAN, B.; GOLDSTEIN, D.; WOOD, S.; BROUWN, D.; IRISH, J. Mucosal melanomas of the head and neck: The Princess Margaret Hospital experience. **Head & Neck**. V. 30, n. 10. p. 1325–1331, 2008.

BARKER, B. F.; CARPENTER, W. M.; DANIELS, T. E.; KAHN, M. A.; LEIDER, A. S.; LOZADA-NUR, F. Oral mucosal melanomas: the WESTOP Banff workshop proceedings. Western Society of Teachers of Oral Pathology. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. V. 83, p. 672-679, 1997.

BARRETT, A. W.; BENNETT, J. H.; SPEIGH, P. M. A análise clínico-patológica e imuno-histoquímico da primária de melanoma de mucosa oral. **European Journal of Cancer**. V. 31, n. 2, p. 100-105, 1995.

CEBRIÁN-CARRETERO, J.L.; CHAMORRO-PONS, M.; MONTESDEOCA, N. Melanoma of the oral cavity. Review of the literature. **Med Oral**. V. 6, p. 371-375, 2001.

EISEN, D.; VOORHEES, J. J. Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity. **J Am Acad Dermatol**. V. 24, p. 527-537, 1991.

FREEDBERG, I. M.; WOLFF, K.; AUSTEN, K. F. **Dermatology in general medicine**. 5<sup>th</sup> ed. Mc Graw-Hill: United States; p. 981,1097, 1999.

GLANCE, A. *Mucosal melanoma of the head and neck*. In: EDGE, S. B.; BYRD, D. R.; COMPTON, C. C.; FITZ, A. G.; GREENE, F. L.; TROTTI, A. **American Joint Comitee on Cancer. Cancer Staging Manual**. 7<sup>a</sup> ed. Springer, p. 97-100, 2010.

GREENBERG, M. S.; GLIC, K. M. **Burket's oral medicine**. 9<sup>th</sup> ed. BC Decker: Hamilton; p. 131-2,214-5, 2003.

GONZALEZ-GARCYA, R.; NAVAL-GYAS, L.; MARTOS, P. L.; NAM-CHA, S. H.; RODRYGUEZ-CAMPO, F. J.; MUPOZ-GUERRA, M. F. Melanoma of the oral mucosa: Clinical cases and review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. V. 10, p. 264-271, 2005.

HASHEMI-POUR, M. S. Malignant melanoma of the oral cavity: a review of literature. **Indian J Dent Res.** V. 19, n. 1, p. 47-51, 2008.

HICKS, M. J.; FLAITZ, C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. **Oral Oncol.** V. 36, p.152-69, 2000.

HUSSEIN, M. R. Extracutaneous malignant melanomas. **Cancer Invest.** V. 26, n. 5, p. 516-534, 2008.

JACKSON, D.; SIMPSON, H. E. Primary malignant melanoma of the oral cavity. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** V. 39, p. 553-559, 1975.

LENGYEL, E.; GILDE, K.; REMENÁR, E.; ESIK, O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. **Pathol Oncol Res.** V.9, p.7-12, 2003.

LOPEZ-GRANIEL, C. M.; OCHOA-CARRILLO, F.J.; MENESES-GARCÍA, A. Malignant melanoma of the oral cavity: diagnosis and treatment experience in a Mexican population. **Oral Oncol.** V.35, p.425-424, 1999.

LOURENÇO, S. V.; BOLOGNA, S. B.; COLUCCI, F.; NETO, C. F. MONTENEGRO, F. L.; NICO, N, M. Oral mucosal melanoma of the mandibular gingiva: a case report. **Cutis.** V. 86, n. 2, p. 89-93, 2010.

MANGANARO, A. M.; HAMMOND, H.L.; DALTON, M. J.; WILLIAMS, T. P. Oral melanoma: case reports and review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** V. 80, p. 670-676, 1995.

MARQUES; M. E. A.; LANDMAN, G. **Melanoma Cutâneo.** In: BACCHI, M. M.; ALMEIDA, P. C. C.; FRANCO, M. **Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos.** 3ª Ed. São Paulo: Reichmann e Afonso, 2005.

MAUAD, E. C.; GOMES, U. A.; GONÇALVES, M. A.; HIDALGO, G. S.; ALMEIDA, J. R. W.; BOLDRINI, D. Melanoma de mucosa oral, genital e anorretal. **Rev Bras Cancerol.** V. 46, n. 2, p. 173-177, 2000.

MENDENHALL, W. M.; AMDUR, R. J.; HINERMAN, R. W.; WERNING, J. W.; VILLARET, D. B.; MENDENHALL, N. P. Head and neck mucosal melanoma. **Am J Clin Oncol.** V. 28, p. 626-630, 2005.

NEVILLE, B. W. ; DAMM, D. ; ALLENC, R. ; BOUQUOT, J. E. **Oral and maxillofacial pathology.** 2<sup>nd</sup> ed. W.B Saunders: Philadelphia; p. 334,376-80, 2002.

PAPASPYROU, G.; GARBE, C.; SCHADENDORF, D.; WERNER, J. A.; HAUSCHILD, A.; EGBERTS, F. Mucosal melanomas of the head and neck: new

aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. **Melanoma Res.** V. 21, n. 6, p. 475-482, 2011.

PATEL, S.G.; PRASAD, M.L.; ESCRIG, M.; SINGH, B.; SHASHA, A. R.; KRAUS, D. H. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. **Head Neck.** V. 24, p. 247-57, 2002.

PRASAD, M. L.; PATEL, S. G.; HUVOS, A. G.; *et al.* Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. **Cancer.** V. 100, n. 8, p 1657-1664, 2004.

RAPIDIS, A. D.; APOSTOLIDIS, C.; VILOS, G.; VALSAMIS, S. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. **J Oral Maxillofac Surg.** V. 61, p. 1132-1139, 2003.

RAPINI, R. P.; GOLITZ, R. O.; GREER, R. O. Jr; KREKORIAN, E. A.; POULSON, T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. **Cancer.** V. 55, p. 1543-1551, 1985.

SPEIGHT, P.M. Mucosal malignant melanoma. In: BARNES, L.; EVESON, J. W.; REICHAERT, P.; SIDRANSKY, D. **World health organization classification of tumours: Pathology & genetics of head and neck tumours.** Lyon: IARC Press; p. 206-207, 2005.

STEIDLER, N. E.; READE, P. C.; RADDEN, B. G. Malignant melanoma of the oral mucosa. **J Oral Maxillofac Surg.** V. 42, p. 333-336, 1984.

STRAUSS, J. E.; STRAUSS, S. I. Oral malignant melanoma: a case report and review of literature. **J Oral Maxillofac Surg.** V. 52, p. 972-976, 1994.

TANAKA, N.; AMAGASSA, T.; IXAKI, H.; SHIODA, S.; TAKEDA, M.; OHASHI, K. Oral malignant melanoma in Japan. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V.78, p. 81-90, 1994.

TANAKA, N.; MIMURA, M.; KIMIJIMA, Y.; AMAGASA, T. Clinical investigation of amelanotic malignant melanoma in the oral region. **J Oral Maxillofac Surg.** V. 62, p. 933-937, 2004.

UMEDA, M.; SHIMADA, K. Primary malignant melanoma of oral cavity: histologic classification and treatment. **Jornal Britânico de Cirurgia Oral e Maxilofacial.** V. 32, n. 1, p. 39-47, 1994.

UMEDA, M.; KOMATSUBARA, H.; SHIBUYA, S.; YOKOO, S.; KOMORI, T. Premalignant melanocytic dysplasia and malignant melanoma of the oral mucosa. **Oral Oncol.** V. 34, p. 714-722, 2002.



## APÊNDICE A – Ficha Padrão

### I. Identificação

Paciente: \_\_\_\_\_ Nº de AP: \_\_\_\_\_

Nº Registro do Hosp.: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares: -

Médico: \_\_\_\_\_

Procedimento cirúrgico: \_\_\_\_\_

Espécime cirúrgico enviado: \_\_\_\_\_

Data da cirurgia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

### II. Resumo Clínico

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Localização da lesão: \_\_\_\_\_

### III. Procedimento cirúrgico

\_\_\_\_\_

### IV. Exame macroscópico

Dimensão da peça: \_\_\_\_\_

Dimensão da lesão: \_\_\_\_\_

Regressão macroscópica: ( ) ausente ( ) presente ( ) não-avaliável

Fixação ( ) formalina a 10% ( ) outro \_\_\_\_\_

Processamento macroscópico

\_\_\_\_\_

### V. Exame microscópico

#### V.I Estadiamento patológico (pTNM)

1. Tumor primário

- ( ) T3 – Distúrbio mucoso
- ( ) T4a – Distúrbio moderadamente avançado
- ( ) T4b - Distúrbio muito avançado
2. Nódulos linfáticos regionais
- ( ) NX – Nódulos linfáticos não podem ser acessados
- ( ) N0 – Ausência de metástases nos linfonodos
- ( ) N1 – Presença de metástases nos linfonodos regionais
3. Metástases distantes
- ( ) M0 – Ausência de metástases distantes
- ( ) M1 – Presença de metástases distantes
4. Níveis de Invasão (segundo PRASAD *et al.*, 2004):

Nível I: Melanoma *in situ* (sem invasão ou apenas com microinvasão) ( )

Nível II: Invasão da lâmina própria (apenas invasão da lâmina própria) ( )

Nível III: Invasão tecidual (músculo esquelético, osso ou cartilagem) ( )

#### VI. Grau Histológico

- ( ) GX – Grau não pode ser avaliado
- ( ) G1 – Bem diferenciado
- ( ) G2 – Moderadamente diferenciado
- ( ) G3 – Mau diferenciado
- ( ) G4 - Indiferenciado

#### VII. Estágio Anatômico / Grupos Prognósticos

Clínico (TNM)				Patológico (pTNM)			
Grupo	T	N	M	Grupo	T	N	M
<input type="checkbox"/> III	T3	N0	M0	<input type="checkbox"/> III	T3	N0	M0
<input type="checkbox"/> IVA	T4a	N0	M0	<input type="checkbox"/> IVA	T4a	N0	M0
<input type="checkbox"/> IVA	T3- T4a	N1	M0	<input type="checkbox"/> IVA	T3- T4a	N1	M0
<input type="checkbox"/> IVB	T4b	Any	M0	<input type="checkbox"/> IVB	T4b	Any	M0

		N				N		
<input type="checkbox"/> IVC	Any T	Any N	M1		<input type="checkbox"/> IVC	Any T	Any N	
<input type="checkbox"/> Estágio desconhecido					<input type="checkbox"/> Estágio desconhecido			

### VIII. Fatores Prognósticos

Tamanho dos nódulos linfáticos(\_\_\_\_\_)

Extensão extracapsular dos linfonodos (\_\_\_\_\_)

Níveis dos nódulos linfáticos I - III ( )

Níveis dos nódulos linfáticos IV - V ( )

Níveis dos nódulos linfáticos VI - VII ( )

Disseminação extracapsular clínica ( )

Disseminação extracapsular patológica ( )

Espessura do tumor (\_\_\_\_\_)

### IX. Descritores Adicionais

#### 1. Invasão linfo-vascular

( ) Ausência de invasão linfo-vascular / não identificada

( ) Presença de invasão linfo-vascular / identificada

( ) Não-aplicável

( ) Desconhecida / Indeterminada

#### 2. Tumor residual pós-ampliação de margem

( ) RX – Presença de tumor residual não pode ser avaliada

( ) R0 – Ausência de tumor residual

( ) R1 – Tumor residual microscópico

( ) R2 – Tumor residual macroscópico

#### 3. Fase de crescimento

#### 4. Microestadiamento

#### 5. Morfologia

Epitelióide

Fusiforme

6. Índice mitótico

7. Infiltrado linfocitário intratumoral

ausente

presente

Leve:  focal  difuso

Intenso  focal  difuso

8. Infiltrado inflamatório peritumoral

Ausente

Presente

leve  focal  difuso

moderado  focal  difuso

intenso  focal  difuso

9. Regressão histopatológica

ausente

presente

Grau de regressão  leve  moderado  intensa

10. Ulceração

ausente

presente

11. Formação de satélites microscópicos

ausentes  presentes  não-avaliáveis

12. Multifocalidade

ausentes  presentes  não-avaliáveis

**X. Lesões associadas**

---

**XI. Estudos especiais**

Imunohistoquímica \_\_\_\_\_

**XII. Diagnóstico final**

\_\_\_\_\_

**XIII. Patologista responsável**

\_\_\_\_\_



## ANEXO A – Folha de Rosto do Comitê de Ética do HCP para pesquisa envolvendo seres humanos



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**Conselho Nacional de Saúde**  
**Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP**

<b>FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS</b>				<b>FR - 375287</b>
Projeto de Pesquisa Melanoma maligno de mucosa da região de cabeça e pescoço: frequência relativa e estudo clínico-patológico em um período de 20 anos no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco.				
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag.			Grupo Grupo III	Nível Diagnóstico
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica
Unitermos melanoma maligno, fatores prognósticos, diagnóstico precoce, fatores histológicos				
Sujeitos na Pesquisa				
Nº de Sujeitos no Centro 35	Total Brasil 35	Nº de Sujeitos Total 35	Grupos Especiais	
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NAO	Wash-out NAO	Sem Tratamento Específico NAO	Banco de Materiais Biológicos SIM
Pesquisador Responsável				
Pesquisador Responsável Mônica Regina Barros de Moura		CPF 043.916.264-54	Identidade 5716114	
Área de Especialização		Maior Titulação ODONTÓLOGA GRADUADA	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço RUA JORGE COUCEIRO DA COSTA EIRAS, 534, APT 1203		Bairro BOA VIAGEM	Cidade RECIFE - PE	
Código Postal 51021-300	Telefone / 81 91449129	Fax	Email monicareginabm@yahoo.com.br	
Termo de Compromisso				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.				
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. _____				
Data: ____/____/____			Assinatura	
Instituição Onde Será Realizado				
Nome Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer - SPCC		CNPJ 10.894.988/0001-33	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão Departamento de Patologia		Participação Estrangeira NAO	Projeto Multicêntrico NAO	
Endereço Av. Cruz de Cabugá 1597		Bairro Santo Amaro	Cidade Recife - PE	
Código Postal 50040000	Telefone (81) 3217 8000	Fax (81) 3423 6147	Email hcp@hcp.org.br	
Termo de Compromisso				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.				
Nome: _____				
Data: ____/____/____			Assinatura	

**O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 29/09/2010. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.**

## **ANEXO B – Normas e Instruções aos autores da Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**

A missão da Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia é a publicação de trabalhos científicos de pesquisadores nacionais e internacionais, relacionados à Cancerologia, sendo os mesmos de inteira responsabilidade dos autores. Proibida a reprodução, mesmo que parcial, sem a devida autorização do editor, assim como a utilização para fins comerciais de matéria publicada. Todos os manuscritos deverão ser submetidos à apreciação para possível publicação, com exclusividade nesta revista.

### **SUBMISSÃO DE ARTIGOS**

Os manuscritos deverão ser submetidos a aprovação dos pareceristas que fazem parte do conselho diretivo da revista.

Sociedade Brasileira de Cancerologia  
Rua Pará, 197 – Pituba – Salvador – BA  
CEP: 41830-000  
Tel: (71) 3240-4868  
E-mail: [socancer@lognet.com.br](mailto:socancer@lognet.com.br)  
Site: [www.sbcancer.org.br](http://www.sbcancer.org.br)  
PERIODICIDADE: trimestral

### **CATEGORIAS DE ARTIGOS:**

Além dos artigos originais, os quais têm prioridade, a Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia publica revisões, atualizações, comunicações breves/relatos de casos, cartas ao editor, resenhas e editoriais.

**Originais** – são contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original inédita, que possam ser replicados e/ou generalizados. Devem atender aos princípios de objetividade e clareza da questão norteadas, digitados (Times New Roman 12) e impressos em folhas de papel ofício (216X330 mm), com espaço duplo, margem de 2,5 cm de cada um dos lados e linhas, perfazendo um total de no máximo 15 páginas (incluindo as ilustrações). As tabelas e as figuras devem incluir apenas os dados imprescindíveis, evitando-se tabelas muito longas, com dados dispersos e valores não representativos. Figuras serão aceitas desde que não repitam dados contidos em tabelas. Embora se respeite a criatividade e estilo dos autores na opção pelo formato do manuscrito, sua estrutura é a convencional, contendo introdução, métodos, resultados e discussão. A Introdução deve ser breve, definir claramente o problema estudado,

destacando sua importância e as lacunas do conhecimento. Fornecer referências que sejam estritamente pertinentes. Os Métodos empregados, a população estudada, a fonte de dados e os critérios de seleção devem ser descritos de forma objetiva e completa. Os Resultados: deve limitar-se a descrevê-los sem incluir interpretações ou comparações. O texto deve completar e não repetir o que está descrito em tabelas e figuras. A Discussão deve conter comparação dos resultados com a literatura, a interpretação dos autores, as limitações dos estudos, além de conclusões e indicação de caminhos para novas pesquisas. São também considerados artigos originais as formulações discursivas de efeito teorizante e as pesquisas de metodologia qualitativa de modo geral.

**Revisões:** avaliação crítica sistematizada da literatura ou reflexão sobre determinado assunto, devendo conter conclusões. Os procedimentos adotados e a delimitação do tema devem estar incluídos.

**Atualizações:** trabalhos descritivos e interpretativos, com fundamentação sobre a situação global em que se encontra determinado assunto investigativo ou potencialmente investigativo.

**Comunicações breves/Relatos de casos:** estudos avaliativos, originais ou notas prévias de pesquisa contendo dados inéditos e relevantes no fenômeno estudado. A apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para os artigos originais.

**Cartas ao Editor:** incluir cartas que visam discutir artigos recentes, publicados na Revista, ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos.

**Resenhas:** análise de obras recentemente publicadas.

**APROVAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO:** todos os manuscritos enviados serão previamente submetidos à apreciação de dois ou mais membros do Conselho Editorial ou consultores ad hoc. Se aceitos, poderão estar sujeitos a pequenas correções que não interfiram no estilo do autor. Outras modificações eventuais quanto à forma ou conteúdo só ocorrerão após prévia consulta aos autores. Quando recusados, os artigos serão devolvidos com a devida justificativa do editor. Os comentários dos consultores, nestes casos, poderão ser enviados pelo editor ou solicitados pelo autor.

Obs: Para aprovação final do manuscrito, o autor e os co-autores deverão assinar Termo de Cessão dos Direitos Autorais à Sociedade Brasileira de Cancerologia, cujo teor será enviado pelo editor. **Cabe destacar que, se a pesquisa é conduzida no exterior ou com participação estrangeira, exige-se aprovação por Comitê ou equivalente no país de origem.**

**FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS:** a redação deve ser clara e concisa, Os manuscritos deverão ser encaminhados por e-mail ou cd-rom e digitados em espaço duplo, tanto para título como resumos, textos, legendas de gráficos, figuras ou tabelas e referências. Nunca usar espaço simples. As páginas deverão ser numeradas no ângulo superior direito. As margens devem estar no mínimo a 2,5 cm de cada borda da página. A apresentação deve conter:

**1a folha** – Carta de Encaminhamento do Material

Declaração simples estabelecendo exclusividade de publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia, caso o artigo venha a ser publicado. Obs.: a carta de encaminhamento do material deverá ser assinada por todos os autores, podendo ser em folhas separadas.

**2a folha** – Página de Rosto

Título do artigo na língua original e em inglês; nome(s) completo(s) do(s) autor(es), com titulação, cargo(s) ocupado(s), nome do Departamento e Instituição ou serviço ao qual o trabalho está vinculado, e endereço eletrônico, em nota de rodapé. Obs.: nomes de outros colaboradores podem ser citados no final, em agradecimentos.

**3a folha** – Resumo e Unitermos

O Resumo deverá ser em português e inglês, não devendo exceder, em cada um o limite de 200 palavras, contendo Justificativa e Objetivo, Método, Resultados e Conclusões. Abaixo do Resumo os autores devem fornecer de 3 a 10 unitermos/descriptores, em português e em inglês (keywords), utilizando os termos da chamada MESH (Medical Subject Headings) do Index Medicus. Todos os artigos deverão apresentar sequencialmente os dois resumos (em português e em inglês) na primeira página, incluindo títulos e unitermos nos respectivos idiomas.

**4a folha** – Texto

Indicar o texto com o título do trabalho, sem indicar o(s) nome(s) dos autor(es) nem local onde realizado. Os artigos científicos devem conter – Introdução, Casuística (ou Material) e Métodos, Resultados, Discussão, Summary e Referências Bibliográficas. Ao final do corpo do texto podem vir alguns agradecimentos, que devem ser breves e objetivos, tendo somente as pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo.

**5a folha** – Referências Bibliográficas Normas Gerais: o artigo deve conter apenas as referências consultadas, numeradas consecutivamente conforme a entrada no

texto, em numerais arábicos entre parênteses e sobrescritos. Não é recomendável: apresentar vários autores com conceito idêntico (preferir quem o demonstrou). Recomenda-se evitar citações com mais de cinco anos, exceto nos casos relevantes; a citação de trabalhos não publicados ou não apresentados em Eventos Médicos. Incluir referências acessíveis aos leitores. Quando a citação for de artigo já aceito para publicação, mas ainda não publicado, incluir o termo “em processo para publicação” e, se possível, a revista e o ano. Comunicações pessoais serão aceitas excepcionalmente.

- **Revistas:** nome(s) do(s) autor(es) seguido(s) da(s) inicial(is) do(s) prenome(s). Título do trabalho. Título da revista (abreviado de acordo com o Index Medicus), ano de publicação; volume: número da primeira e última página. No caso de haver vários autores, listar os primeiros três nomes, seguidos por et al. Exemplo: Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33:289-290. Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anesth* 1993;70:434-439.
- **Nota:** não se deve colocar pontuação nos nomes ou abreviaturas dos periódicos citados.
- **Livros:** nome(s) do(s) autor(es), inicial(is) do(s) prenome(s). Título do livro (iniciais com letra maiúscula), Volume e edição, cidade onde o livro foi editado, Editora, ano de publicação e número(s) da(s) página(s) da citação. Exemplo: Bonica JJ (ed). *The Management of Pain*. End ed. Philadelphia: Lea&Febinger, 1990.
- **Capítulos:** nome(s) do(s) autor(es), seguido(s) da(s) inicial(is) do(s) prenome(s). Título do capítulo seguido de nome(s) do(s) editor(es), seguido(s) da(s) inicial(is) do(s) prenome(s). Título do livro (iniciais com letra maiúscula). Volume e edição, cidade onde foi editado, Editora, ano de publicação e página(s) da citação. Exemplo: Covino BG. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincot, 1998;111-144.

#### **TABELAS, FIGURAS E FOTOS.**

- As ilustrações devem limitar-se ao mínimo exigido pelo conteúdo do texto, não devendo ultrapassar o tamanho do manuscrito. Devendo ser apresentadas em folhas separadas e numeradas consecutivamente seguindo a ordem de sua citação no texto, em números arábicos.
- Todas as tabelas e/ou figuras devem ser referidas no texto. Os autores devem indicar, na margem externa do manuscrito impresso, a lápis, o local de entrada de cada uma das tabelas e/ou figuras. As tabelas devem ser auto-explicativas e sua formatação deve utilizar apenas os comandos de tabulação (“tab”) e de nova linha (“enter”). Não se devem usar funções de criação de tabelas, assim como não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas.
- Letras, números e símbolos devem ser claros e de tamanho suficiente para que,

ao serem reduzidos para publicação, mantenham-se legíveis.

- As figuras devem ser apresentadas em preto e branco, na forma de desenho, impressão a laser ou fotografias que permitam boa reprodução gráfica. Cada figura deve ter uma etiqueta no verso, indicando seu número, nome do primeiro autor e parte superior da figura. Não se deve escrever diretamente no verso das figuras ou marcá-las utilizando clipes, assim como não se deve dobrá-las ou colá-las em cartão ou papel.
- As fotografias em papel ou escaneadas deverão ser de boa qualidade e deverão apresentar no verso: sua numeração por ordem de entrada no texto; nomes dos autores, e indicação do seu correto posicionamento por meio de setas. Deverão ainda vir separadas dos textos, sendo que as suas legendas deverão ser digitadas em espaço duplo. As fotos não devem permitir a identificação do paciente; caso exista essa possibilidade, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre para a publicação.
- As legendas podem ser impressas em folhas separadas e numeradas com os números arábicos correspondentes às ilustrações.
- Serão aceitas figuras em disquete, desde que acompanhadas da versão impressa correspondente e utilizando as seguintes extensões: TIFF, BMO, GIF, JPG ou PIF.

**PADRÕES DE MEDIDA:** deve-se obedecer às disposições do Quadro Geral de Unidades –Decreto nº 81.622 de 3 de maio de 1978 (publicação no Diário Oficial de 4 de maio de 1978).

**ABREVIATURAS:** não são recomendáveis, exceto as reconhecidas pelo Sistema Internacional de Pesos e Medidas, ou aquelas consignadas e consagradas nas publicações médicas. Quando as abreviaturas forem em grande número, utilizar as suas definições por um Glossário, em nota à parte.

**NOME DE DROGAS:** não é recomendável a utilização de nomes comerciais de drogas (marca registrada), mas se essa referência for necessária no decorrer do texto, o nome comercial do produto deverá vir após a citação do nome genérico, entre parênteses, seguido do símbolo que caracteriza marca®.

**CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E LEGAIS:** evitar o emprego de iniciais, nome ou número de registro hospitalar de pacientes citados em artigos. Os pacientes não poderão ser identificados em fotografias, exceto com consentimento expresso, por escrito, acompanhando o trabalho original. Os estudos realizados no homem devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento dos mesmos. Os dados publicados em outras revistas ou livros (tabelas e ilustrações) devem conter as respectivas referências e o consentimento do autor ou dos editores, por escrito. A revista reserva-se o direito de não publicar trabalhos que não obedeçam a essas e outras normas legais e éticas, estabelecidas por diretrizes internacionais para pesquisa em seres humanos,

incluindo a aprovação do trabalho submetida pela comissão ética do hospital onde o trabalho foi realizado e o consentimento do paciente, dado livremente, depois de informado.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** ao enviar o original e as três cópias, acondicioná-las adequadamente para evitar rasuras. As ilustrações, principalmente as fotografias, devem ser protegidas com impermeável antes de sua colocação no Correio.

Quando o artigo pertencer a mais de um autor, fica claro que os demais autores estão de acordo com a publicação da matéria, sendo que esta será considerada aprovada quando do recebimento da prova gráfica com as devidas correções.

**OBS.: Os Trabalhos deverão ser enviados para [solucao@solucaoambito.com.br](mailto:solucao@solucaoambito.com.br) com cópia para [socancer@veloxmail.com.br](mailto:socancer@veloxmail.com.br)**

**Para mais informações ligar para (11) 5070-4899**