

Melanoma Pediátrico: revisão epidemiológica e clínica de um tumor cutâneo raro

Cibele Regina de Souza Reghin^{1*}, Vitória Karoline Roma Vissoto¹, Fauzer Cavalcante da Silva¹, Felipe Prado Bernardino¹, Mariana Alvares Penha¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

*Autor correspondente: cibele.reghin@hotmail.com

Resumo

O melanoma pediátrico é uma afecção que representa 3-4% de todas neoplasias malignas em crianças, sendo diagnosticados cerca de 400 novos casos por ano. Quanto à incidência, ela expande conforme o aumento na idade do paciente, pois nenhum caso foi diagnosticado antes dos 5 anos. Em comparação ao melanoma nos adultos, essa maleficência possui semelhanças quanto aos fatores de risco e critérios diagnósticos, mas apresenta diferenças perante a apresentação clínica e formas de tratamento. De qualquer modo, é de extrema importância o diagnóstico precoce da doença para que o paciente tenha um bom prognóstico, sendo dever do médico também ressaltar medidas preventivas para a população em geral.

Palavras-chave: melanoma pediátrico; neoplasia infantil; criança; diagnóstico; tratamento; prevenção

Introdução

Melanoma é o câncer de pele maligno de maior gravidade que acomete tanto a população adulta como a infantojuvenil. Embora o melanoma pediátrico seja uma patologia rara, apresentando uma baixa porcentagem (cerca de 1%) entre os diagnósticos de melanoma na população (MERKEL, *et al.*, 2019), essa entidade é o câncer de pele mais comum na infância e adolescência, com registros de 300 a 500 novos diagnósticos por ano.

No melanoma, o tumor é formado nas células produtoras de melanina, chamadas melanócitos, responsáveis pelo fornecimento do pigmento na pele. A melanina é capaz de proteger a pele da radiação ultravioleta do sol; por isso, ela é de extrema importância. Nas crianças, as lesões geralmente se apresentam de cor esbranquiçada, amarelada ou rosada, ao passo que nos adultos elas são normalmente mais escuras (MERKEL, *et al.*, 2019).

Em crianças e adolescentes, o desenvolvimento do câncer de pele do tipo melanoma pode estar relacionado a: nevo pré-existente, transmissão transplacentária, um cenário com predisposição inerente (fatores hereditários, xeroderma pigmentoso, nevo melanocítico congênito gigante, pele clara e outras condições que serão abordadas a seguir) ou lesões de pele oriundas de exposições solares intensas, pois os efeitos dos raios ultravioletas se acumulam na pele, comprometendo-a (TRACY; ALDRINK, 2016).

Na faixa etária pediátrica, o câncer de pele apresenta manifestações clínicas diferentes das apresentadas pelos adultos, podendo estar associado com o nevo melanocítico congênito, o melanoma Spitzoide ou o melanoma amelanótico, que dificilmente são diagnosticados em pacientes adultos (MERKEL, *et al.*, 2019).

Em relação ao posicionamento anatômico, o melanoma pediátrico possui diversas distribuições quanto a idade e sexo. Em crianças menores de 10 anos, o melanoma é igualmente distribuído pelo corpo; nos menores de quatro anos, a incidência de melanoma troncular é menor. Pesquisas recentes mostram que a prevalência é maior no tronco entre 10 e 19 anos; os meninos tendem também a apresentar lesões na face e couro cabeludo, ao passo que as meninas apresentam mais frequentemente tumores em extremidades (SAIYED *et al.*, 2017).

Nas análises das taxas de sobrevida, foram encontradas relações entre idade mais jovem e maior taxa de sobrevida. Tanto pacientes pediátricos como adolescentes tiveram taxas de sobrevida maiores que aquelas observadas em pacientes adultos. Na pesquisa por sexo, a sobrevida de pacientes mulheres é maior que aquela do sexo masculino (KALANI, *et al.*, 2019).

Segundo o artigo *Melanoma Pediátrico: Atualização Clínica, Base Genética e Avanços Diagnósticos*, a verdadeira incidência do melanoma pediátrico é difícil de ser determinada, pois há muitas condições patológicas na Dermatologia que imitam o melanoma (MERKEL *et al.*, 2019). Além disso, outros artigos, tais como *Pacientes Pediátricos com Melanoma Cutâneo: Estudo Europeu*, confirmam a ideia de que o diagnóstico do melanoma pediátrico é complexo ao afirmar que as normas diagnósticas vêm sendo alteradas ao longo dos anos (BRECHT *et al.*, 2018).

Portanto, o presente estudo teve como objetivo compreender a epidemiologia, incidência e apresentações clínicas do melanoma em pacientes infanto-juvenis.

Materiais e Métodos

Esta pesquisa bibliográfica foi baseada em vários artigos científicos que mostram a importância dos novos casos e as variantes diagnósticas do melanoma pediátrico. Foi usada a metodologia de pesquisa descritiva, consistindo em uma revisão bibliográfica sistemática de vários estudos sobre o melanoma pediátrico. Foram selecionados 10 artigos do PubMed, tendo como critério de inclusão a publicação em Inglês nos últimos 15 anos, abordando o tema supracitado.

Quanto à filtragem dos artigos, os termos usados para a busca foram os seguintes: Melanoma pediátrico, incidência, melanoma infantil e manifestações clínicas.

Resultados e Discussão

O melanoma infantil é responsável por 1-4% de todos melanomas e compreende cerca de 3-4% das neoplasias malignas observadas na infância; ele é considerado o tipo de câncer de pele mais agressivo, pois tem alta probabilidade de se espalhar para tecidos e órgãos vizinhos (KALANI *et al.*, 2019). Esse tipo de câncer de pele tem origem nas células produtoras de melanina, chamadas melanócitos, que determinam a cor da pele de cada indivíduo. Estudos indicam que o melanoma é o tipo de câncer mais comum na faixa etária infantil (SAYED *et al.*, 2017).

Embora tenham sido documentados menos de 20 casos, foi constatado que o melanoma pode ser transmitido até mesmo por via placentária, pois ele é a neoplasia maligna mais comum em mulheres jovens, sendo estimado como 8,0% dos tumores durante a gravidez (TRACY; ALDRINK, 2016).

De acordo com os dados de um relatório de Vigilância, Epidemiologia e Programa de Resultados que constam no estudo *Pediatric melanoma: a review*, 320-400 novos casos de melanoma são diagnosticados na Pediatria a cada ano (MILLS; MESSINA, 2009).

Segundo o estudo que investigou as diferenças entre 256 casos do Registro Central de Câncer de Colorado (EUA) no período 1988-2015, com foco até os 19 anos, a incidência de melanoma na população pediátrica subiu acentuadamente no período 1988-1999, mas sofreu uma queda no período 2001-2011 (KALANI *et al.*, 2019). Concordando com isso, o artigo *Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis* relata que a ocorrência de melanoma teve uma variação anual média de 3-5% na década de 1970 e as análises do banco de dados de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) mostram um declínio no período 2000-2010 (SAIYED *et al.*, 2017).

No interior da faixa pediátrica, o espectro de acometimento não é constante. A incidência de melanoma expande conforme o aumento na idade do paciente, acometendo 1 por milhão em crianças com até 10 anos e 10 por milhão em crianças acima de 10 anos (AUSTIN *et al.*, 2013).

Ressaltamos também que a média de diagnósticos em ambos sexos foi determinada durante a adolescência (15-19 anos), principalmente aos 16 anos de idade, sendo que 85% das meninas e 75% dos meninos que participaram nesse estudo tiveram seus melanomas descobertos nesse intervalo. É importante dizer que nenhum caso foi diagnosticado antes dos 5 anos (KALANI *et al.*, 2019).

Conforme estudo retrospectivo, com informações coletadas em clínicas de lesões pigmentadas em 9 países (Austrália, Bélgica, Brasil, França, Israel, Itália, Sérvia, Espanha e EUA), de 52 melanomas em 51 pacientes diagnosticados antes dos 20 anos, o melanoma não spitzoide está associado a pacientes com idade média de 16,3 anos, tendo associação com nevo pré-existente em 62,2% dos casos. Diferentemente, os melanomas spitzoides foram observados em pacientes com idade de 12,5 anos, localizados sobretudo nos membros (73,3%) (CARRERA *et al.*, 2018).

Diferenciar o acometimento do melanoma pediátrico quanto ao sexo e sua localização anatômica é uma tarefa complexa, devido às controvérsias encontradas na literatura. Na pesquisa realizada no *National Cancer Database*, foi observado que o melanoma infantil é ligeiramente mais comum em meninas (55%); porém, os meninos desenvolvem a doença em uma faixa etária mais jovem mesmo sendo menos acometidos (MILLS; MESSINA, 2009). Mais um artigo publicou a mesma conclusão; dos seus 256 casos, 160 foram observados no sexo feminino e 96 no sexo masculino (KALANI *et al.*, 2019). Diferentemente, o estudo conduzido na Columbia Britânica (EUA) no período 1979-2014 traz o diagnóstico de melanoma em pacientes menores de 18 anos, afirmando que a incidência em homens e mulheres foi a mesma (DEAN *et al.*, 2017).

Quanto à distribuição corporal, pode-se considerar o tronco como o local mais acometido em ambos sexos, sendo responsável por 36,7% dos casos. Os meninos tendem a apresentar lesões em face, couro cabeludo e pescoço, ao passo que as meninas tendem a apresentar lesões nos membros inferiores (KALANIA *et al.*, 2019). Diferentemente, um estudo de 78 casos mostrou que os locais mais acometidos foram as extremidades corporais, seguidas por tronco, face, couro cabeludo e região ocular, não observando

diferença significativa da apresentação do melanoma por região quanto ao sexo do paciente (DEAN *et al.*, 2017).

Além disso, o melanoma nas crianças mais jovens tende a atingir as crianças não caucasianas (JEN *et al.*, 2009). A maioria dos pacientes com melanoma são brancos não hispânicos (SAIYED *et al.*, 2017).

A incidência de melanoma aumenta devido a alguns fatores de risco, incluindo pele clara, histórico de exposição solar, histórico familiar de melanoma e/ou pintas incomuns. Especificamente, a cor da pele indica baixo risco para indivíduos com pele mais escura e alto risco para os indivíduos com pele clara, cabelos claros ou vermelhos e olhos claros. Além disso, pessoas com histórico familiar e/ou que nasceram com grandes manchas escuras na pele, chamadas nevos melanocíticos congênitos, têm maior risco de desenvolver melanoma (LORIMER *et al.*, 2016).

Outro fator de risco é a exposição à radiação ultravioleta, muito presente em raios solares e câmaras de bronzamento artificial, que danificam as moléculas de DNA nas células da pele, tornando o processo descontrolado (SAYED *et al.*, 2017).

Por outro lado, são considerados fatores de risco, embora menos citados na literatura, os indivíduos portadores de xeroderma pigmentoso, retinoblastoma e/ou síndrome de Werner, bem como os pacientes com sistema imunológico comprometido, histórico de queimaduras solares com bolhas e/ou que receberam radioterapias para câncer anteriormente (BRECHT *et al.*, 2018).

Na faixa etária pediátrica, os melanomas podem apresentar clínicas diferentes do comum, podendo ser classificados como melanomas spitzoide, amelanótico e associado a nevo melanocítico congênito.

O melanoma spitzoide recebe esse nome por apresentar características clínicas e histopatológicas semelhantes às do nevo de Spitz, que é uma lesão melanocítica benigna. Esta semelhança pode dificultar o diagnóstico de melanoma e prorrogar o tratamento; por isso, é muito importante usar a dermatoscopia para identificar a lesão, pois este aparelho aumenta a acurácia do diagnóstico (TRACY; ALDRINK, 2016).

É importante diferenciar as evoluções clínicas do nevo spitzoide e do melanoma, pois até 39,0% dos pacientes com tumores de Spitz atípicos terão metástases nodais, com rara progressão da doença, ao passo que as metástases melanocíticas são de alto risco de mortalidade e rápida evolução. O melanoma spitzoide é normalmente identificado como uma pápula ou nódulo amelanótico, mas pode ter variação de cor (desde rosa a vermelho, azul ou preto) sendo localizado nas extremidades ou na cabeça e pescoço com mais frequência. Os critérios ABCDE geralmente não permitem detectar este subtipo de melanoma com certeza (KALANI *et al.*, 2019).

Por sua vez, o melanoma amelanótico recebe este nome devido à ausência de pigmento, o que torna seu diagnóstico ainda mais difícil. Este tipo de melanoma pode também ser localizado na região subungueal (MERKEL *et al.*, 2019).

Os nevos melanocíticos congênitos (NMC) são lesões presentes desde o nascimento; elas são bem pigmentadas, derivadas do acúmulo de melanócitos provenientes da neuroectoderme em localização ectópica. Segundo estudos recentes, tais nevos podem evoluir para melanoma, pois 2,8-8,5% dos portadores de NMC podem desenvolver esse tipo de neoplasia cutânea. Esta transformação maligna está associada

a uma faixa etária menor que três anos e a uma área maior que 20 cm². Este tipo de melanoma tem um padrão reticular ou globular, e a imagem dermatoscópica é de extrema importância para detectar alterações precoces, antecedendo o desenvolvimento de qualquer massa nodular (KALANI *et al.*, 2019).

Além da ectoscopia, a avaliação clínica é essencial para o diagnóstico pois o exame dermatoscópico permite visualizar o tamanho e as características da lesão. Para auxiliar a conduta e o seguimento, é necessário avaliar o índice de Breslow, que indica a espessura histopatológica da lesão (SAYED *et al.*, 2017).

O Índice de Breslow é uma medida tomada para classificar o melanoma, analisando desde a parte mais superficial da neoplasia até sua porção mais profunda. Tal classificação é realizada através da análise microscópica (mensuração em milímetros), ou seja, quanto maior a profundidade do tumor, maior o índice de Breslow. O Índice de Breslow corresponde aos graus I (melanoma ≤1 mm), II (1-2 mm), III (2-4 mm) e IV (>4 mm) (BRECHT *et al.*, 2018).

No sistema de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), criado em 2001, específico para melanoma pediátrico, o *tumor-node-metastasis* (TNM) indica o tamanho do tumor, se há extensão da doença para os linfonodos mais próximos e se há presença de metástases (KALANI *et al.*, 2019).

O dermatoscópio é muito importante no exame físico dos pacientes pois permite ver as características do melanoma; além disso, ele tem grande funcionalidade no diagnóstico diferencial, o que atualmente ainda é um desafio, principalmente em crianças e adolescentes (MILLS; MESSINA, 2009).

Os nevos de Spitz são benignos-neoplásicos, sendo exemplos de diagnóstico diferencial, com células fusiformes, ninhos sem estrutura definida e núcleos grandes e irregulares. As lesões têm forma de cunha e as células névicas amadurecem tornando-se menores à medida que descem para a derme (MILLS; MESSINA, 2009).

Os nevos azuis são lesões benignas que geralmente aparecem nos pés e mãos. Eles têm variedades, podendo ser nevo azul comum, azul esclerosante e azul celular. Desses nevos, só o último pode evoluir para melanoma porque atinge uma camada profunda da pele, envolvendo gordura subcutânea, e sua área pode apresentar degeneração e necrose (MILLS; MESSINA, 2009).

No melanoma pediátrico, o bom prognóstico depende de fatores do próprio melanoma, tais como localização, espessura, se houve metástase, e a condição do aporte cirúrgico. De acordo com os artigos consultados, um melanoma em estágios iniciais que não teve metástase tem taxas de sobrevida muito satisfatórias. As taxas de sobrevida, comparando melanoma pediátrico e o de adulto, não mostraram valores muito diferentes (MILLS; MESSINA, 2009).

Nos últimos anos, a sobrevida e os casos de bom prognóstico vêm aumentando em relação ao melanoma pediátrico. Além disso, há vários fatores tais como maior informação e adoção de um protetor solar como medida preventiva, expansão na área médica, tanto no rastreamento como no diagnóstico e tratamento, aliada ao maior número de estudos, trabalhos de campo e interesse na área, que influenciam esses números positivamente (MILLS; MESSINA, 2009).

O tratamento do melanoma pediátrico tem sido baseado em diretrizes bem estabelecidas para os pacientes adultos, apesar de crescentes evidências de que essa doença, particularmente em jovens crianças, tem um curso clínico diferente comparado àquele em adultos. A excisão local ampla, com margens adequadas, é o procedimento recomendado com base na profundidade geral do tumor.

Alguns autores questionam a viabilidade e necessidade dessas margens em crianças, devido não só às limitações anatômicas ou funcionais frequentes, mas também à menor área de superfície corporal e evidências de que melanoma pediátrico pode ter um risco de recorrência menor que o do melanoma adulto de mesma espessura (MERKEL *et al.*, 2019).

A excisão cirúrgica é o padrão-ouro da terapia com margens clínicas recomendadas pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) desde 2007, dependendo da profundidade de Breslow da lesão primária: 0,5 cm para *in situ*; 1 cm para melanomas de espessura (e_m) < 1 mm; 1-2 cm para $e_m = 1-2$ mm e 2 cm para $e_m > 2$ mm. As terapias adjuvantes disponíveis incluem quimioterapia e imunoterapia, sendo que a radioterapia tem um papel limitado (BRECHT *et al.*, 2018).

Conclusão

O aumento na incidência do melanoma pediátrico serve de alerta para os pais e também para os médicos pediatras e dermatologistas. Assim, é possível realizar diagnóstico e tratamento precoce, aumentando a sobrevida e a cura desses pacientes. É importante conscientizar a população sobre os cuidados necessários para prevenir esse tipo de neoplasia, usando filtro solar e reduzindo a exposição ao sol, pois as radiações ultravioleta são elevadas e influenciam diretamente o desenvolvimento do melanoma. Investigar lesões e pintas sugestivas e realizar consultas regulares com o médico também são medidas importantes para auxiliar no diagnóstico e tratamento precoce, gerando, assim, resultados satisfatórios.

Agradecimentos

Agradecemos a Deus, pelo dom da vida e por ter nos conduzido até aqui. Às nossas famílias (Sandra Reghin, Marcelo Reghin, Emanuele Reghin, Sandra Vissoto, Luiz Carlos Vissoto, Lincon Vissoto, Regina Piva, Sheila Cavalcante, Claudio Silva, Kauan Silva, Silvia Bernardino, Anderson Bernardino e Fernando Bernardino), nossa eterna gratidão por todas contribuições, paciência, amor e apoio nessa etapa, vocês foram essenciais em nossa caminhada.

Agradecemos também a todos professores, que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para nossa formação, especialmente à nossa professora e orientadora, Mariana Alvares Penha, que sempre nos motivou, instruiu, inspirou e foi primordial para a construção deste trabalho de revisão.

Referências

AUSTIN, Mary T. et al. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. **Journal of pediatric surgery**, v. 48, n. 11, p. 2207-2213, 2013.
BRECHT, Ines B. et al. Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study. **Pediatric blood & cancer**, v. 65, n. 6, p. e26974, 2018.

- CARRERA, Cristina et al. Clinical and dermoscopic characterization of pediatric and adolescent melanomas: Multicenter study of 52 cases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 2, p. 278-288, 2018.
- DEAN, Paige H. et al. Pediatric melanoma: a 35-year population-based review. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 5, n. 3, 2017.
- Elisabeth T. Tracy and Jennifer H. Aldrink, Pediatric melanoma , *Seminars in Pediatric Surgery*, <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.09.010>
- JEN, Melinda; MURPHY, Michael; GRANT-KELS, Jane M. Childhood melanoma. **Clinics in dermatology**, v. 27, n. 6, p. 529-536, 2009.
- Kalani N, Guidry JA, Farahi JM, Stewart SB, Dellavalle RP, Dunnick CA. Pediatric melanoma: Characterizing 256 cases from the Colorado Central Cancer Registry. *Pediatr Dermatol*. 2019 Mar;36(2):219-222. doi: 10.1111/pde.13747. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30793788.
- LORIMER, Patrick D. et al. Pediatric and adolescent melanoma: a national cancer database update. **Annals of surgical oncology**, v. 23, n. 12, p. 4058-4066, 2016.
- Merkel EA, Mohan LS, Shi K, Panah E, Zhang B, Gerami P. Pediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(9):646-54.
- MILLS, Omie; MESSINA, Jane L. Pediatric melanoma: a review. *Cancer Control*, v. 16, n. 3, p. 225-233, 2009.
- SAIYED, Faiez K.; HAMILTON, Emma C.; AUSTIN, Mary T. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. **Pediatric Health, Medicine and Therapeutics**, v. 8, p. 39, 2017.