

Melanoma da Conjuntiva: Estudo Clínico e de Prognóstico numa População Portuguesa *

Filipe Pinheiro, Rui Poença

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Serviço de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Introdução: O melanoma da conjuntiva é um tumor ocular maligno relativamente raro, mas bastante importante por estar associado a uma considerável morbidade e mortalidade. **Objectivos:** O objectivo deste estudo consistiu na caracterização de parâmetros demográficos e clínicos de uma população portuguesa com o diagnóstico de melanoma da conjuntiva e seguida na Consulta de Oncologia Ocular dos HUC. Procurou-se estabelecer uma correlação destes factores com o risco de recidiva, a metastização e o prognóstico vital após tratamento. **Metodologia:** Foram utilizados os registos clínicos de 1985 a 2008, para fazer um estudo retrospectivo das características demográficas e clínicas. Estudaram-se possíveis correlações destes factores com a ocorrência de recidivas, conservação do globo ocular, metastização e prognóstico vital. O tratamento estatístico dos dados obtidos foi feito através de um programa informático. **Resultados:** O melanoma da conjuntiva representa 11,3% dos tumores de origem melanocítica. O tempo médio de seguimento foi de $63,4 \pm 46,9$ meses. A média de novos casos/ano foi de $1,78 \pm 1,57$. A média de idades no momento do diagnóstico do tumor foi de $56,5 \pm 18,6$ anos, sendo que 53,7% dos doentes eram do sexo feminino. O tempo médio de evolução da doença foi de $20,7 \pm 33,9$ meses. Em todos os casos a doença foi unilateral, estando o olho direito envolvido 65,9%. A acuidade visual antes e após qualquer tratamento manteve-se nos mesmos valores. A localização do tumor foi predominantemente peri-límbica e temporal. O diâmetro médio das lesões foi de $5,2 \pm 2,1$ mm e a espessura de $2,1 \pm 1,5$ mm. Tiveram origem histológica em nevus 58,5% dos tumores, 17,1% numa melanose adquirida primária e 24,4% representavam melanomas “de novo”. O tratamento do tumor foi, em 75,6% dos casos, a excisão cirúrgica com margens alargadas, acompanhada de crioterapia em 75,6%. Em 7,3% foi realizada uma exenteração por doença avançada. A taxa de recidiva foi de 29,3%, a taxa de metastização e mortalidade foi de 14,6%. Os factores com significado estatístico no aumento do risco de recidiva, metastização e morte foram: a invasão da conjuntiva tarsal, invasão do fórnix, elevada espessura e diâmetro da lesão. O risco de metastização e morte foi maior, com significado estatístico, na presença de recidivas e nos doentes exenterados. **Conclusões:** A incidência do melanoma da conjuntiva parece estar a aumentar. O tempo médio de evolução da doença, antes do diagnóstico, foi longo o que atesta um diagnóstico tardio. Na correlação entre os diferentes factores e o

* Trabalho Final do Mestrado Integrado de Medicina, Março 2009

risco de mortalidade aparecem como factores mais importantes as dimensões da lesão primária, a invasão do tarso e do fundo de saco conjuntival. Particularmente importante para um maior risco parece ser uma espessura superior ou igual a 3 mm e um diâmetro maior ou igual a 7 mm.

Palavras Chave: Melanoma da conjuntiva; Nevus; Melanose primária adquirida (MAP); Tumor maligno; Recidivas; Mortalidade.

Introdução

O melanoma da conjuntiva é uma neoplasia maligna relativamente rara, responsável por 2% a 3% de todos os tumores oculares na raça branca^{1,2}. Numa casuística do Centro de Patologia Oftálmica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre 1971 e 1997, representou 23,5% de todos os tumores conjuntivais de origem melanocítica, sendo a sua incidência estimada em 1,23³. É cerca de 40 vezes menos frequente que o melanoma da coróide e 500 que o melanoma cutâneo. A sua incidência é de 0,2 a 0,8 por milhão na raça branca⁴⁻⁷, não tendo preferência por nenhum dos sexos. É diagnosticado principalmente em adultos de meia idade, sendo raro em crianças⁸. Ocorre principalmente na raça branca, sendo raro na raça negra. Estudos recentes indicam que, tal como o melanoma cutâneo, a incidência do melanoma da conjuntiva está a aumentar^{5,7,9}.

Este tumor pode surgir em qualquer região da conjuntiva, mas mais frequentemente aparece na conjuntiva justa-límbica^{6,10}. Pode ter origem a partir de um nevus pré-existente, onde a história geralmente consiste numa lesão pigmentada e estável que, subitamente, modifica a sua forma, tamanho, e/ou cor transformando-se num melanoma^{4,6,11}. No entanto, na maioria dos nevus conjuntivais, tal como acontece nos nevus cutâneos, não evolui para melanoma maligno. Em cerca de 12% dos casos o melanoma pode ter origem “de novo” e, em aproximadamente 75% dos casos, tem origem numa área de melanose primária adquirida com atipia, assentando o diagnóstico no exame histopatológico^{6,12-14}.

A transformação maligna pode ser clinicamente suspeitada pelo desenvolvimento de um

espessamento nodular, numa área pigmentada e previamente plana. Por outro lado, observa-se uma tendência para a lesão se tornar aderente aos planos profundos. Outros dados clínicos que podem apontar para a transformação maligna incluem o aumento da vascularização da lesão e o aparecimento de hemorragias¹⁰. No melanoma da conjuntiva pode ocorrer uma disseminação metastática para os nódulos regionais em cerca de um terço dos casos. Após a detecção clínica da doença disseminada, a taxa de sobrevivência é extremamente baixa.

A terapêutica primária consiste na excisão cirúrgica da lesão, quando possível, complementada com outros tratamentos (crioterapia, diatermia, aplicação tópica de agentes quimioterápicos e braquiterapia). Estes podem ser, ainda, utilizados isoladamente, nomeadamente nos casos de melanose adquirida primária. A taxa de recidiva, após tratamento, é bastante elevada, sendo que cerca de 50% dos doentes sofrerá uma ou múltiplas recidivas¹⁵⁻¹⁸.

Na realidade, trata-se de um tumor potencialmente letal, com uma taxa de mortalidade de 30% (num intervalo de 9% a 61% na literatura revista), após um tempo de seguimento de longa duração^{6,13,17,19-26}. Consideram-se como os factores de prognóstico preponderantes as características clínicas (dimensões), a localização e a extensão do tumor. Doentes com tumores multifocais, invasão da órbita, recidivas prévias e envolvimento da carúncula ou plica semilunar, das margens das pálpebras e do fornix conjuntival têm pior prognóstico^{6,13,19,20,22,24-26}. De referir ainda que, como factores clínicos mais importantes associados à mortalidade por melanoma da conjuntiva, os diferentes estudos são razoavelmente consistentes, e atribuem parti-

cular importância à espessura do tumor ^{17,26-29}, à localização do tumor fora da conjuntiva perilímbrica ^{22,22-29}, e à recidiva do tumor primário ^{13,15,26}. As localizações não límbicas parecem igualmente estar associadas a um maior risco de recidivas locais ^{26,28}.

O objectivo deste estudo consistiu na avaliação de parâmetros demográficos e clínicos de uma população portuguesa com o diagnóstico de melanoma da conjuntiva e seguida na Consulta de Oncologia Ocular dos HUC. Procurou-se estabelecer uma correlação destes factores com o risco de recidiva, a metastização e o prognóstico vital, após tratamento.

Materiais e Métodos

Neste estudo foi revista toda a casuística e o material em arquivo respeitante a lesões pigmentadas da conjuntiva existente no Laboratório de Patologia Oftálmica dos HUC, relativo ao

período compreendido entre 1 de Outubro de 1985 e 31 de Outubro de 2008. Foram então seleccionados todos os casos com o diagnóstico anátomo-patológico de melanoma da conjuntiva e seguidos na Consulta de Oncologia Ocular dos HUC.

Utilizaram-se os registos clínicos destes casos para estudar retrospectivamente as características demográficas (sexo, idade, raça e residência) e clínicas (olho afectado, tempo de evolução, acuidade visual inicial, localização, dimensões, lesões prévias, estadiamento, tratamentos efectuados). Para os estadiamentos clínicos e anátomo-patológico foi utilizada a Classificação TMN (Quadros I e II). Estudaram-se possíveis correlações destes factores com a ocorrência de recidivas, conservação do globo ocular, metastização e prognóstico vital.

Foi realizado o tratamento estatístico dos dados obtidos recorrendo a um programa de computador comercial (StatView® 4.01 FUP) para cálculo das médias e desvios-padrão e uti-

Quadro I – Classificação cTMN (clínica).

Tumor Primário (T)	
Tx	Não foi possível avaliar o tumor primário
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor(es) da conjuntiva bulbar ocupando um quadrante ou menos
T2	Tumor(es) da conjuntiva bulbar ocupando mais de um quadrante
T3	Tumor(es) localizado(s) ao fórnix e/ou à conjuntiva tarsal e/ou à carúncula
T4	Tumor invadindo o globo ocular, córnea, e/ou órbita
Nódulos Linfáticos Regionais (N)	
Nx	Não foi possível avaliar a invasão dos nódulos linfáticos regionais
N0	Sem metástases para os nódulos regionais
N1	Metástases nos nódulos regionais
Metástases à Distância (M)	
Mx	Não foi possível avaliar a existência de metástases à distância
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância

Quadro II – Classificação pTMN (anátomo-patológica)

Tumor Primário (pT)	
pTx	Não foi possível avaliar o tumor primário
pT0	Sem evidência de tumor primário
pT1	Tumor(es) da conjuntiva bulbar ocupando um quadrante ou menos e 2 mm ou menos em espessura
pT2	Tumor(es) da conjuntiva bulbar ocupando mais de um quadrante e 2 mm ou menos em espessura
pT3	Tumor(es) localizado(s) ao fórnix e/ou à conjuntiva tarsal e/ou à carúncula ou tumor(es) da conjuntiva bulbar, mais de 2 mm de espessura
pT4	Tumor invadindo o globo ocular, córnea, e/ou órbita
Nódulos Linfáticos Regionais (pN)	
pNx	Não foi possível avaliar a invasão dos nódulos linfáticos regionais
pN0	Sem metastases para nódulos regionais
pN1	Metastases nos nódulos regionais
Metástases à distância (pM)	
pMx	Não foi possível avaliar a existência de metástases à distância
pM0	Sem metástases à distância
pM1	Metástases à distância

lizando para comparação de médias o teste “t” de Student e o teste do χ^2 , com a correcção de Yates, para comparação de variáveis não contínuas. Foi ainda realizada uma análise unifactorial para encontrar diferenças significativas entre os grupos de prognóstico favorável e prognóstico desfavorável. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do χ^2 com correcção de Yates e as variáveis contínuas analisadas pelo teste ANOVA, com nível de significância de 95%, considerando uma diferença significativa para valores de $p < 0,05$. Foi realizada uma análise multifactorial para factores possivelmente relacionados com a mortalidade, calculando os Odd Ratio (OR) e realizada uma regressão logística “Back Stepwise Logistic Regression” (BSLR) com limite de entrada e de remoção de 0,05.

Resultados

No período de tempo compreendido entre 1 de Outubro de 1985 e 31 de Outubro de 2008 foram analisados, no Laboratório de Patologia Oftálmica dos HUC, 436 tumores conjuntivais de origem melanocítica. Foi efectuado um diagnóstico de melanoma da conjuntiva em 66 casos, correspondendo em 47 (71,2%) a um primeiro tumor e em 19 (28,8%) a subsequentes recidivas. Deste modo, foram diagnosticados 47 melanomas da conjuntiva (11,3%), 351 nevus (84,2%) e 19 melanoses adquiridas primárias (MAP) (4,6%) (Fig. 1).

Dos 47 doentes diagnosticados de melanoma no Laboratório de Patologia Oftálmica, 6 doentes foram acompanhados noutras instituições,

sendo os restantes 41 objecto deste estudo. O tempo médio de seguimento destes doentes foi de $63,4 \pm 46,9$ meses, num intervalo que foi dos 3 aos 204 meses. A média de novos casos/ano foi de $1,78 \pm 1,57$. A distribuição por ano do diagnóstico encontra-se representada na Fig. 2.

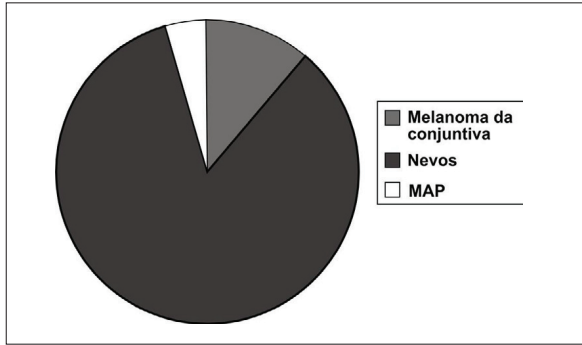


Fig. 1 – Lesões pigmentadas da conjuntiva (1985-2008).

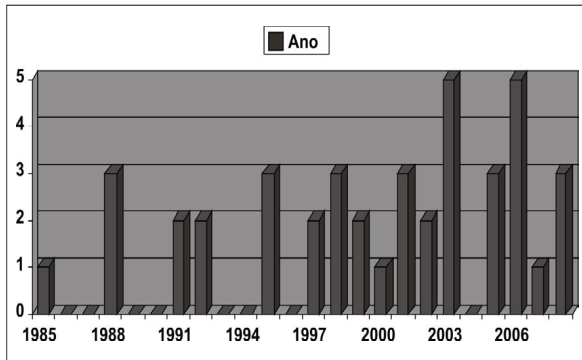


Fig. 2 – Número de novos casos/ano.

Todos os doentes estudados eram de raça caucasiana. A média de idades no momento do diagnóstico do tumor foi de $56,5 \pm 18,6$ anos, sendo que o doente mais novo tinha 15 anos de idade e o mais velho 87 anos. A média de idades no sexo masculino foi de 51 ± 16 anos e 62 ± 20 no sexo feminino, diferença não estatisticamente significativa. Na Fig. 3 encontra-se representada a distribuição etária dos doentes.

Na distribuição por sexos, 19 doentes eram do sexo masculino (46,3%) e 22 do sexo feminino (53,7%). Exceptuando 2 doentes, os quais residiam no Funchal, todos os outros residiam na região centro de Portugal.

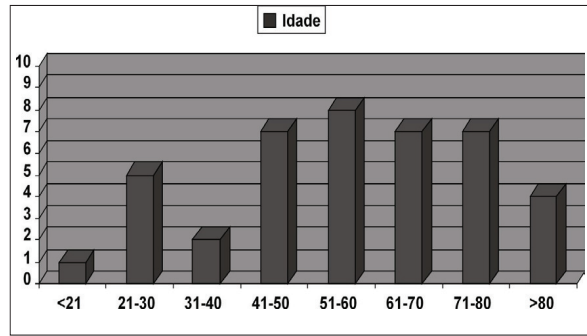


Fig. 3 – Idade aquando do diagnóstico.

O tempo médio de evolução da doença foi de $20,7 \pm 33,9$ meses, num intervalo que variou entre 1 mês e os 12 anos e meio.

Em todos os casos a doença foi unilateral, estando o olho direito envolvido em 27 doentes (65,9%) e o olho esquerdo em 14 doentes (34,1%). A acuidade visual antes e após qualquer tratamento manteve-se nos mesmos valores.

A localização do tumor foi peri-límbica em 27 casos (65,9%), restante conjuntiva bulbar em 11 (26,8%), carúncula em 3 (7,3%). Em 12 (29,3%) houve invasão da córnea, em 10 (24,4%) invasão da conjuntiva tarsal e em 9 (22,0%) dos fundos de saco conjuntivais (fórnix) (Fig. 4).

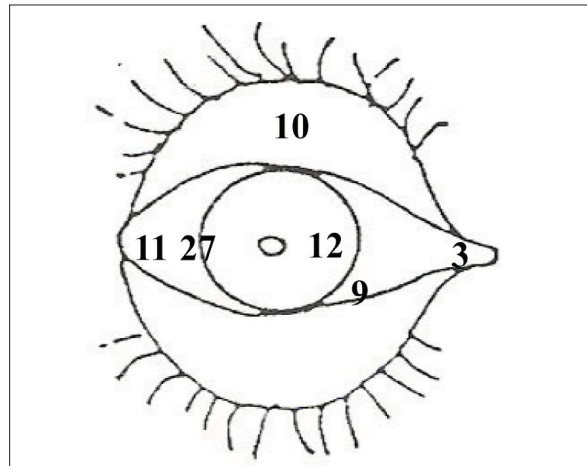


Fig. 4 – Localização do tumor.

Quanto à localização ao nível dos quadrantes da conjuntiva, 9 (22,0%) doentes tinham o epicentro da lesão localizado no quadrante nasal,

17 (41,5%) no quadrante temporal, 7 (17,1%) estavam localizados no quadrante superior e 6 no inferior (14,6%) (Fig. 5).

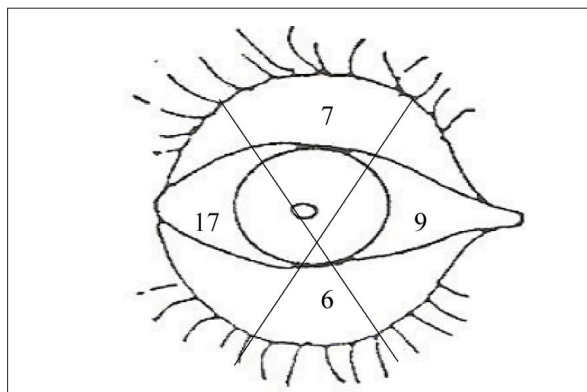


Fig. 5 – Localização do tumor por quadrantes.

O diâmetro médio das lesões foi de $5,2 \pm 2,1$ mm (Fig. 6) e a espessura de $2,1 \pm 1,5$ mm (Fig. 7). Nas Figs. 8 e 9 estão representados os estadiamentos clínico e patológico.

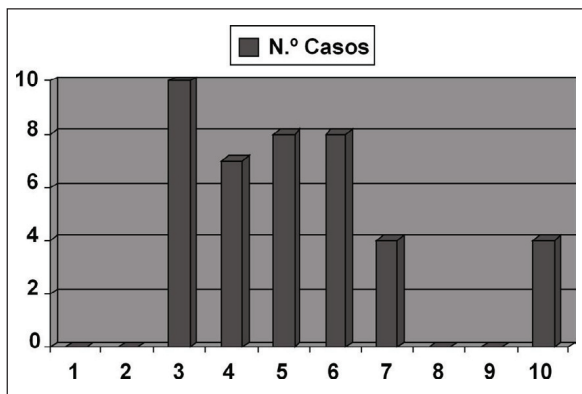


Fig. 6 – Diâmetro do tumor.

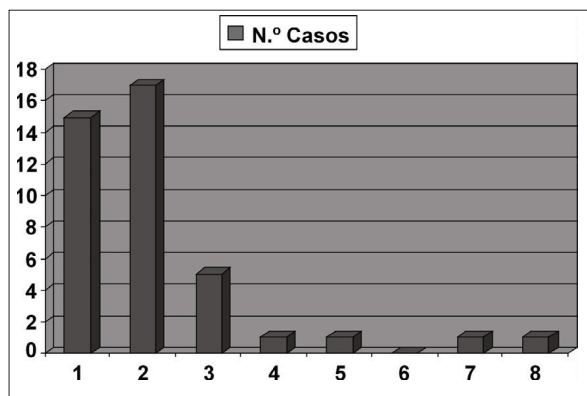


Fig. 7 – Espessura do tumor.

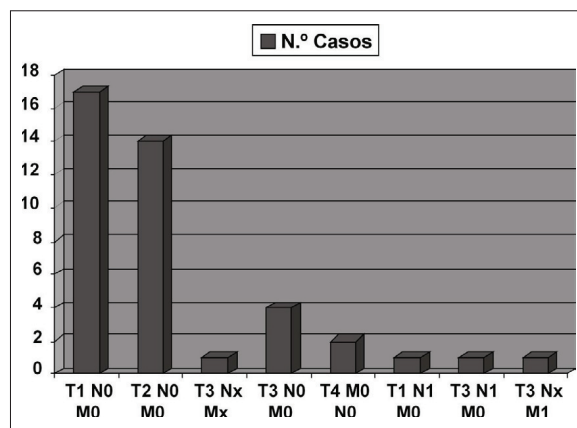


Fig. 8 – Estadiamento clínico (Classificação cTMN).

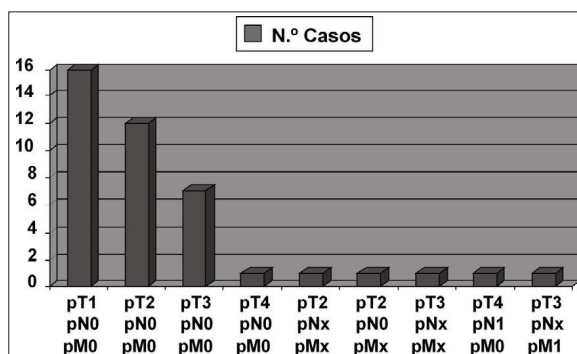


Fig. 9 – Estadiamento anátomo-patológico (Classificação pTMN).

Dos tumores estudados, 24 casos (58,5%) tiveram a sua origem histologicamente comprovada num nevus da conjuntiva e 7 casos (17,1%) numa MAP. Os restantes 10 casos (24,4%) surgiram sem lesões pré-existentes ou predisponentes (melanoma “de novo”) (Fig. 10).

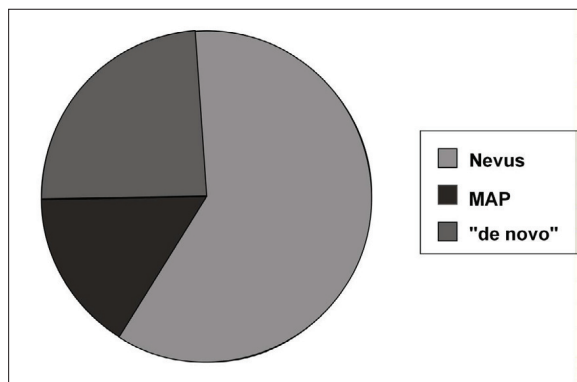


Fig. 10 – Lesões pré-existentes.

O tratamento do tumor foi a excisão cirúrgica com margens alargadas, acompanhada de crioterapia em 31 casos (75,6%), excisão combinada com quimioterapia tópica (Mitomicina C), após cicatrização da ferida cirúrgica em 2 casos (4,9%) e excisão, crioterapia combinadas com quimioterapia tópica em 5 casos (12,2%). A exenteração foi realizada em 3 casos (7,3%) para controlo da doença avançada.

Recidivas

Após o tratamento do melanoma da conjuntiva, 29 doentes (70,7%) não tiveram qualquer recidiva. Os restantes 12 casos (29,3%) apresentaram recidivas, sendo que 6 doentes (14,6%) tiveram apenas uma recidiva, 4 (9,8%) tiveram 2, um doente (2,4%) teve 4, e um doente (2,4%) teve 9 recidivas. O número médio de recidivas por doente foi de 0,7, num intervalo que variou de 0 a 9.

As recidivas após o tratamento foram diagnosticadas aos 6 meses em 2 doentes (16,7%), aos 12 meses em 5 (41,7%), aos 18 meses em 9 (75,0%), aos 24 meses em 11 (91,7%) e aos 36 meses em 12 doentes (100,0%). O período de tempo médio até ao aparecimento da primeira recidiva foi de $14,7 \pm 7,1$ meses, num intervalo de tempo que variou dos 4 aos 25 meses. O tempo médio entre a primeira e a segunda recidiva foi de $22 \pm 20,7$ meses, num intervalo dos 7 aos 57 meses e, entre a segunda e a terceira de $19 \pm 12,7$ meses, num intervalo dos 10 aos 28 meses.

Os factores com provável influência nas recidivas estão expressos no Quadro III. Da análise das variáveis contínuas, observou-se que os doentes que recidivaram tinham uma média de idades de 60 ± 17 anos contra 55 ± 19 nos que não recidivaram. O diâmetro médio da lesão foi de 6 ± 2 mm nos que recidivaram, contra 5 ± 2 mm nos que não recidivaram.

Metastização

Na população estudada, em 6 casos (14,6%) foram detectadas metástases regionais, sendo em 4 doentes metástases sistémicas, num metás-

tases ganglionares e noutro doente metástases ganglionares regionais e sistémicas.

Os factores com provável influência na metastização estão expressos no Quadro IV. Da análise das variáveis contínuas, observou-se que os doentes que apresentaram metástases tinham uma média de idades de 48 ± 11 anos contra 57 ± 19 nos que não metastizaram. O diâmetro médio da lesão foi de 7 ± 2 mm nos que apresentaram metástases, contra 5 ± 2 mm nos que não metastizaram.

Morte

Da população estudada, 6 casos (14,6%) morreram devido a metástases do melanoma. Num caso é desconhecida a sua evolução pois foi perdido para seguimento. Verificaram-se, ainda, dois casos de morte não relacionada com o tumor no período de seguimento destes doentes.

A taxa de mortalidade foi de 9,8% aos 5 anos e de 14,6% aos 8, ou seja, todas as mortes aconteceram até aos 8 anos de seguimento, sendo o período médio de sobrevida após o tratamento de $38,5 \pm 35,8$ meses, num intervalo que variou entre os 3 e os 93 meses.

Os factores com provável influência na metastização estão expressos no Quadro V. Da análise das variáveis contínuas, observou-se que os doentes em que ocorreu morte relacionada com o melanoma apresentaram uma média de idades de 63 ± 13 anos contra 59 ± 13 nos que não metastizaram. O diâmetro médio da lesão foi de 8 ± 2 mm nos que morreram, contra 5 ± 2 mm nos que sobreviveram.

Os resultados da regressão logística BSLR para os factores com "Odd Ratio" (OR) significativos são apresentados no Quadro VI. Com este método apenas foram seleccionados factores que representam uma combinação mais efectiva de factores relacionados com a mortalidade. Esta análise mostrou que uma espessura ≥ 3 mm, as recidivas e um diâmetro do tumor ≥ 7 mm aumentam o risco para a morte, mostrando OR superiores a 1. Os outros factores estão associados a um prognóstico desfavorável mas de um modo não significativo.

Quadro III – Factores com provável influência nas reicidivas.

Factor	Não Recidivou	Recidivou	p
Idade (anos)			N.S.
≤40	7	1 (12,5%)	
41-60	10	5 (33,3%)	
>60	12	6 (33,3%)	
Sexo			N.S.
M	13	6 (31,6%)	
F	16	6 (27,3%)	
Olho Afectado			N.S.
OD	21	6 (22,2%)	
OE	8	6 (42,9%)	
Localização			N.S.
Peri-límbica	19	8 (29,6%)	
Conjuntiva Bulbar	8	3 (27,3%)	
Carúncula	2	1 (33,3%)	
Invasão			
Córnea	9	3 (25,0%)	N.S.
Conjuntiva Tarsal	4	6 (60,0%)	p<0,05
Fundo de Saco	3	6 (66,7%)	p<0,01
Quadrante			N.S.
Superior	6	1 (14,3%)	
Nasal	6	3 (33,3%)	
Inferior	4	2 (33,3%)	
Temporal	11	6 (35,3%)	
Lesão Prévia			N.S.
Nevus	17	7 (29,2%)	
MAP	5	2 (28,6%)	
“De novo”	7	3 (30,0%)	
Espessura (mm)			
<3	26	6 (18,8%)	
≥3	3	6 (66,7%)	p<0,01
Diâmetro (mm)			
<7	26	7 (21,2%)	
≥7	3	5 (62,5%)	p<0,05

Quadro IV – Factores com provável influência na metastização.

Factor	Sem Metástases	Com Metástases	p
Idade			N.S.
≤ 40	7	1 (12,5%)	
41-60	11	4 (26,7%)	
>60	15	1 (6,3%)	
Sexo			N.S.
M	15	3 (16,7%)	
F	18	3 (14,3%)	
Olho			N.S.
OD	23	3 (11,5%)	
OE	10	3 (23,1%)	
Localização			N.S.
Peri-límbica	24	3 (11,1%)	
Conjuntiva Bulbar	7	2 (22,2%)	
Carúncula	2	1 (33,3%)	
Invasão			
Córnea	6	4 (40%)	N.S.
Conjuntiva Tarsal	4	4 (50,0%)	p<0,005
Fundo de Saco	3	4 (57,1%)	p<0,001
Quadrante			N.S.
Superior	6	0 (0%)	
Nasal	8	1 (11,1%)	
Inferior	3	3 (50,0%)	
Temporal	14	2 (12,5%)	
Lesão Prévia			N.S.
Nevus	21	3 (12,5%)	
MAP	4	2 (33,3%)	
“De novo”	8	1 (11,1)	
Espessura (mm)			
< 3	31	1 (3,1%)	
≥ 3	2	5 (71,4%)	p<0,0005
Diâmetro (mm)			
< 7	31	2 (6,1%)	
≥ 7	2	4 (66,7%)	p<0,0005
Recidivas			
Sim	5	5 (50%)	p<0,0005
Não	28	1 (3,4%)	

Quadro V – Factores com provável influência na mortalidade.

Factor	Sobrevivência	Morte	p
Idade			N.S.
≤ 40	7	1 (12,5%)	
41-60	12	3 (20,0%)	
> 60	15	2 (11,8%)	
Sexo			N.S.
M	16	2 (11,1%)	
F	18	4 (18,2%)	
Olho			N.S.
OD	24	3 (11,1%)	
OE	10	3 (23,1%)	
Localização			N.S.
Peri-límbica	25	2 (7,4%)	
ConjuntivaBulbar	7	3 (30%)	
Carúncula	2	1 (33,3%)	
Invasão			
Córnea	10	2 (16,7%)	N.S.
Conjuntiva Tarsal	4	5 (55,6%)	p<0,0005
Fundo de Saco	3	5 (62,5%)	p<0,0005
Quadrante			N.S.
Superior	6	1 (14,3%)	
Nasal	8	1 (11,1%)	
Inferior	4	2 (33,3%)	
Temporal	14	2 (12,5%)	
Lesão Prévia			N.S.
Nevus	22	2 (8,3%)	
MAP	4	3 (42,9%)	
“De novo”	8	1 (11,1%)	
Espessura (mm)			
< 3	32	0 (0%)	
≥ 3	2	6 (75 %)	p<0,0005
Diâmetro (mm)			
< 7	32	1 (3,0%)	
≥ 7	2	5 (71,4 %)	p<0,0005
Recidivas			
Sim	6	5 (45,5%)	p<0,001
Não	28	1 (3,4%)	
Metastases			
Sim	1	5 (83,3%)	p<0,0005
Não	33	0 (0%)	
Exenteração			
Sim	1	5 (83,3%)	p<0,0005
Não	33	1 (2,9%)	

Quadro VI – Análise multifactorial para potenciais factores prognósticos.

Variável	Coefficiente estimado	OR	p
Espessura \geq 3mm	1,64	13	<0,01
Recidivas	1,30	6	<0,05
Diâmetro \geq 7mm	1,16	3	<0,05
Localização	0,82	0,4	NS
Invasão da córnea	0,54	0,4	NS
Invasão do fórnix	0,12	0,2	NS

Discussão

Na casuística do Laboratório de Patologia Oftálmica dos HUC³, relativa ao período compreendido entre 1971 e 1997, os nevus da conjuntiva representavam 68,4% dos tumores de origem melanocítica. No presente estudo, os nevus continuam a ser o tumor ocular de origem melanocítica mais frequente, representando 84,2% deste tipo de tumores, verificando-se um aumento de 15,8% dos casos. No que respeita ao melanoma da conjuntiva, enquanto na primeira casuística representavam 23,5% dos tumores conjuntivais de origem melanocítica³, no presente estudo representam 11,3%, ou seja, observou-se uma diminuição de 12,2%. Com esta análise destes dados, poderia parecer que a incidência do melanoma da conjuntiva estaria a diminuir. No entanto, uma análise mais aprofundada permite constatar que, na realidade, está a aumentar, pois enquanto na casuística de 1971 a 1997, se verificaram 32 casos, ou seja uma média anual de 1,23 novos casos/ano, na presente casuística relativas ao período de tempo entre 1985 e 2008, verificaram-se 41 casos, representando uma média anual de 1,78 novos casos/ano. Deste modo, e em termos reais, observou-se uma subida de 0,55 novos casos/ano, relativa à população que é referenciada para a Consulta de Oncologia Ocular dos HUC. Estas diferenças devem-se a um aumento no diagnóstico de nevus, os quais na primeira casuística representavam 3,58 novos

casos/ano e na actual 15,26 casos/ano, o que pode ser explicado por uma maior preocupação relativamente à patologia tumoral melanocítica da conjuntiva. Esta preocupação parece levar a um maior número de excisões deste tipo de lesões para excluir uma possível patologia tumoral maligna inicial, bem como este aumento também pode ser devido a uma maior facilidade de acesso da população aos cuidados de saúde e à própria subida da esperança média de vida nos últimos anos.

Neste estudo, o tumor afectou ligeiramente mais o sexo feminino (53,7%), não tendo este valor, no entanto, qualquer valor estatístico, o que está em consonância com literatura^{10,35} que descreve o tumor como não tendo preferência por nenhum dos sexos. Também é descrito como sendo diagnosticado principalmente em adultos de meia idade e mais velhos^{10,35}, sendo raro em crianças⁸. A média de idades no momento do diagnóstico do tumor foi de $56,5 \pm 18,6$ anos, sendo que o doente mais novo tinha 15 anos de idade e o mais velho 87 anos. A média de idades no sexo masculino foi de 51 ± 16 anos e 62 ± 20 no sexo feminino, diferença não estatisticamente significativa.

Na literatura revista^{15,19,22,25,26,28,30}, o melanoma da conjuntiva é um tumor caracteristicamente unilateral, verificando-se um envolvimento preferencial do olho esquerdo num intervalo que vai de 50,0% a 55,0%, excepto em dois estudos nos quais se observou um ligeiro predomínio do olho direito^{15,19}.

Neste estudo, o olho direito foi o preferencialmente afectado, em 65,9% dos casos, facto que pode ser devido ao pequeno espaço amostral.

Verificou-se que em todos os doentes o tumor não afectou significativamente a acuidade visual, e após tratamento, principalmente nos casos em que o tumor invadia a córnea e prejudicava a visão, estes recuperaram a sua acuidade visual prévia. Isto é devido ao facto de o melanoma da conjuntiva não afectar nenhuma das estruturas oculares envolvidas directamente na visão, nem invadir a camada de Bowman da córnea quando esta está íntegra.

O tempo médio de evolução da doença, antes do diagnóstico, foi longo (20,7±33,9 meses), embora com variações significativas, o que atesta um diagnóstico tardio em alguns casos.

A localização característica do tumor, neste estudo, foi peri-límbica (65,9%) e no quadrante temporal (41,5%). No entanto, devido à sua importância é de salientar localizações menos frequentes como a carúncula (7,3%), e os tumores com invasão da conjuntiva tarsal (24,4%) e dos fundos de saco conjuntivais (22,0%).

O diâmetro médio das lesões foi de 5,2 ± ±2,1 mm e a espessura de 2,1 ± 1,5 mm. Shields *e col.* ²⁵, chegaram a valores bastante semelhantes de espessura (2 mm) sendo, no entanto, mais elevados no diâmetro (8 mm), num estudo realizado com 150 doentes.

Dos tumores estudados, 24 casos (58,5%) tiveram a sua origem histologicamente comprovada num nevus e 7 casos (17,1%) numa MAP. Os restantes 10 casos (24,4%) surgiram sem lesões pré-existentes ou predisponentes (melanoma “de novo”). Aqui ao contrário da maioria dos estudos ^{6,12-14}, onde a lesão que mais frequentemente está na base do tumor é uma MAP, presente em cerca de 75% dos casos. Os nevus que representam entre 20% a 25% das lesões prévias, constituíram a lesão predisponente em mais de metade dos casos.

Neste estudo verificou-se uma taxa de recidiva de 29,3 % aos 3 anos o que é bastante similar a outros estudos ²¹. Não se observou nenhuma correlação estatisticamente signi-

ficativa com a idade, sexo, olho afectado, localização das lesões, invasão da córnea, nem com o tipo de lesão predisponente. Quanto à localização primária do tumor, observou-se uma maior percentagem de recidivas em lesões localizadas no quadrante temporal (35,3%), estando no outro extremo o quadrante superior onde apenas 14,3% dos casos apresentaram recidivas. Estas observações poderiam, eventualmente, ser explicadas por uma diferente drenagem linfática nos quadrantes da conjuntiva, no entanto, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas.

Na análise unifactorial dos factores avaliados e que poderão estar envolvidos num maior risco de recidiva surgem, numa primeira análise, as dimensões do tumor, quer a sua espessura quer o diâmetro da lesão no momento do diagnóstico. Dos casos que apresentavam uma lesão com uma espessura maior ou igual a 3 mm, 66,7 % sofreram recidivas contra 18,8% dos casos com espessura inferior a 3 mm, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$; teste Chi2). Por outro lado, dos casos que apresentavam um diâmetro da lesão maior ou igual a 7 mm, 62,5% contra 21,2% dos casos com diâmetro inferior a 7 mm, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$; teste Chi2). Deste modo, um dos factores importantes nas recidivas parece ser a dimensão da lesão inicial.

Outro dos factores analisados e que demonstrou uma particular relação com o risco de recidiva foi a invasão do fundo de saco conjuntival e da conjuntiva tarsal, com diferenças estatisticamente significativas.

A maioria dos estudos aponta para a ocorrência de doença metastática no melanoma da conjuntiva em 14% a 27% dos doentes, e uma mortalidade por metastização de cerca de 30%, dez anos após o diagnóstico ^{13,20-23,31,32}. Grande parte dos estudos que investigaram os factores clínicos e patológicos relacionados com o risco de metastização e morte devida ao melanoma da conjuntiva pertencem a laboratórios de anatomia patológica ou a centros de registo nacional de cancro ^{13,21-23,29,31-34}.

A taxa de metastização, neste estudo, foi de 14,6 %, o que se assemelha às mais baixas

indicadas para algumas populações. Dos factores analisados, a idade, o sexo, o olho afectado, a localização e o tipo de lesões predisponentes não apresentaram nenhuma correlação estatisticamente significativa com a metastização. As dimensões do tumor primário, quer a sua espessura, quer o seu diâmetro mostraram correlacionar-se significativamente com o aparecimento de metástases. Particularmente importante para um maior risco parece ser uma espessura superior ou igual a 3mm e um diâmetro maior ou igual a 7mm. Outros factores que se correlacionam de forma positiva, e com significado estatístico, com a metastização são a invasão do tarso e dos fundos de saco conjuntivais.

As taxas de mortalidade observadas no presente estudo foram de 9,8% aos 5 anos e de 14,6% aos 8 anos, sendo estes resultados ligeiramente mais favoráveis que noutros estudos, onde a taxa de mortalidade referida foi de 30 a 40% aos 10 anos^{21,34}. Estes resultados são semelhantes aos referidos por Shields e col.²⁵, com uma taxa de mortalidade aos 8 anos de 13%. Estes dados podem reflectir diferenças na selecção dos doentes incluídos – doentes em estádios mais avançados em estudos com maiores taxas de mortalidade – bem como diferentes formas de tratamento, estando os poucos protocolos estabelecidos em constante mudança. Poderá ainda significar que o tratamento por oncologistas familiarizados com a doença pode melhorar o prognóstico, pois é importante perceber que o melanoma da conjuntiva é um tumor raro e apenas alguns oftalmologistas tiveram a experiência clínica ou cirúrgica do tratamento de mais de um caso²⁵. O período médio de sobrevida após o tratamento foi de $38,5 \pm 35,8$ meses, num intervalo que variou entre os 3 e os 93 meses. De Potter *et col.*¹⁵ referiram um período médio de sobrevida de 52,8 meses, enquanto Seregard reporta um intervalo de sobrevida de 24 a 78 meses³⁶.

A relação entre os diferentes factores e o risco de mortalidade, mais uma vez, e porque como facilmente se compreende a mortalidade está estreitamente relacionada com as recidivas e a metastização, aparecem como mais impor-

tantes factores, as dimensões da lesão primária, a invasão do tarso e do fundo de saco conjuntival. As dimensões do tumor primário, quer a sua espessura, quer o seu diâmetro mostraram correlacionar-se significativamente com a mortalidade. Particularmente importante para um maior risco parece ser uma espessura superior ou igual a 3mm e um diâmetro maior ou igual a 7mm. Outros factores que se correlacionam de forma positiva, e com significado estatístico, com a mortalidade são a invasão do tarso e dos fundos de saco conjuntivais.

Os outros factores analisados, como a idade, o sexo, o olho afectado, a localização e o tipo de lesões predisponentes não apresentaram nenhuma correlação estatisticamente significativa com a mortalidade.

Do estudo apresentado conclui-se que existe uma relação significativa entre recidivas, metastização e mortalidade, pois 50% dos doentes que sofreram recidivas metastizaram e todos os doentes com metástases sistémicas acabaram por morrer

Assim, dos factores analisados, são factores de mau prognóstico, indo ao encontro dos resultados de diferentes estudos^{6,13,15,17,19,20,22,24,26-29}, a espessura e diâmetro da lesão primária, invasão da conjuntiva tarsal e dos fundos de saco, e as recidivas do tumor primário.

Na análise multifactorial efectuada, embora a casuística seja reduzida, obtiveram-se alguns factores associados à mortalidade, sendo, por ordem de importância: espessura ≥ 3 mm (OR: 13), recidivas (OR: 6), diâmetro ≥ 7 mm. Para além das recidivas, os que mais se relacionam com o risco elevado de mortalidade são a elevada espessura e diâmetro do tumor na apresentação inicial.

Conclusões

A incidência do melanoma da conjuntiva parece estar a aumentar observando-se um crescente número de casos em cada ano. O tempo médio de evolução da doença, antes do diagnóstico, foi longo, embora com variações significativas, o que atesta um diagnóstico tardio

nalguns casos. A localização característica do tumor, neste estudo, foi peri-límbica e no quadrante temporal. Dos tumores estudados, 58,5% tiveram a sua origem histologicamente comprovada num nevus, ao contrário da maioria dos estudos que referem a MAP como sendo mais frequente.

Neste estudo verificou-se uma taxa de recidiva bastante similar a outros estudos, observando-se uma maior percentagem de recidivas em lesões localizadas no quadrante temporal. Os factores que poderão estar envolvidos num maior risco de recidiva são as dimensões do tumor, quer a sua espessura quer o diâmetro da lesão no momento do diagnóstico. Outro dos factores analisados e que demonstrou uma particular relação com o risco de recidiva foi a invasão do fundo de saco conjuntival e da conjuntiva tarsal.

A taxa de metastização, neste estudo, assemelha-se às mais baixas indicadas para algumas populações. As dimensões do tumor primário, quer a sua espessura, quer o seu diâmetro mostraram correlacionar-se significativamente com o aparecimento de metástases. Particularmente importante para um maior risco parece ser uma espessura superior ou igual a 3mm e um diâmetro maior ou igual a 7mm. Outros factores que se correlacionam de forma positiva, e com significado estatístico, com a metastização são a invasão do tarso e dos fundos de saco conjuntivais.

Na correlação entre os diferentes factores e o risco de mortalidade aparecem como factores mais importantes as dimensões da lesão primária, a invasão do tarso e do fundo de saco conjuntival. Particularmente importante para um maior risco parece ser uma espessura superior ou igual a 3mm e um diâmetro maior ou igual a 7mm.

Do estudo apresentado conclui-se que existe uma relação significativa entre recidivas, metastização e mortalidade, pois 50% dos doentes que sofreram recidivas metastizaram e todos os doentes com metástases sistémicas acabaram por morrer. Assim, os factores que mais se relacionam com o risco elevado de mortalidade são a elevada espessura e diâmetro

do tumor, e a invasão dos fundos de saco e da conjuntiva tarsal.

Bibliografia

1. CHAR DH (1980): The management of lid and conjunctival malignancies. *Surv Ophthalmol.* 24:679-689
2. KELLES AZ (1973): Histology, survivorship and related factors in the epidemiology of eye cancers. *Am J Epidemiol.* 97:386-393
3. PROENÇA R, VERÍSSIMO J (1998): Tumores do Globo Ocular e Anexos 25 Anos de Registo do Centro de Patologia Oftálmica. *Exp. Ophthalmol.* 24 (1):27-42
4. JAKOBIEC FA (1980): Conjunctival melanoma. *Arch Ophthalmol.* 98:1378-1384
5. YU GP, HU DN, MCCORMICK S, *et al* (2003): Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 135:800-806
6. SEREGARD S (1998): Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol.* 42:321-350
7. TUOMAALA S, KIVELA T (2003): Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 136:1189-1190
8. McDONNELL JM, CARPENTER JD, JACOBS P, *et al* (1989): Conjunctival melanocytic lesions in children. *Ophthalmology.* 96:986-993
9. JAKOBIEC FA, RINI FJ, FRAUNFELDER FT, *et al* (1988): Cryotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma: experience with 62 cases. *Ophthalmology.* 95:1058-1070
10. ROQUE MR, ROQUE BL, FOSTER CS (2007): Melanoma, Conjunctival. *Melanoma Res.* 17(4):255-256
11. BROWNSTEIN S, HENRY M, BERNARDO AI (1979): Malignant melanoma of the conjunctiva after 11 years. *Can J Ophthalmol.* 14:142-146
12. FOLBERG R (1996): Melanocytic lesions of the conjunctiva. In: Spencer WH. *Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook.* 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co
13. FOLBERG R, McLEAN IW, ZIMMERMAN LE (1985): Malignant melanoma of the conjunctiva. *Hum Pathol.* 16:136-143
14. FOLBERG R, McLEAN IW, ZIMMERMAN LE (1985): Primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Hum Pathol.* 16:129-135
15. DE POTTER P, SHIELDS CL, SHIELDS JA, *et al* (1993): Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol.* 77:624-630
16. FINGER PT, CZECHONSKA G, LIARIKOS S (1998): Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. *Br J Ophthalmol.* 82:476-479
17. LOMMATZSCH PK, LOMMATZSCH RE, KIRSH I, FUHRMANN P (1990): Therapeutic outcome of patients

- suffering from malignant melanomas of the conjunctiva. *Br J Ophthalmol.* 74:615-619
18. ZOGRAFOS L, BERCHER L, EGGER E, *et al* (1992): Treatment of eye tumors by accelerated proton beams. 7 years' experience. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 200:431-5
 19. ANASTASSIOU G, HEILIGENHAUS A, BECHRAKIS N, *et al* (2002): Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J Ophthalmol.* 86:163-167
 20. FUCHS U, KIVELA T, LIESTO K, *et al* (1989): Prognosis of conjunctival melanomas in relation to histopathological features. *Br J Cancer.* 59:261-267
 21. NORREGAARD JC, GERNER N, JENSEN OA, *et al* (1996): Malignant melanoma of the conjunctiva: occurrence and survival following surgery and radiotherapy in a Danish population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 234:569-572
 22. PARIDAENS ADA, MINASSIAN DC, MCCARTNEY ACE, HUNGERFORD JL (1994): Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *Br J Ophthalmol.* 78:252-259
 23. SEREGARD S, KOCK E (1992): Conjunctival malignant melanoma in Sweden 1969-91 *Acta Ophthalmol (Copenh).* 70:289-296
 24. SHIELDS CL (2002): Conjunctival melanoma. *Br J Ophthalmol.* 86:127
 25. SHIELDS CL, SHIELDS JA, GUNDUZ K, *et al* (2000): Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 118:1497-1507
 26. TUOMAALA S, ESKELIN S, TARKKANEN A, KIVELÄ T (2002): Population-based assesment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 43:3399-4408
 27. DE WOLFF-ROUENDAAL D (1990): Conjunctival Melanoma in the Netherlands: a clinico-pathological and follow-up study. M. D. Thesis. Leiden: University of Leiden, The Netherlands
 28. MISSOTTEN GS, KEIJSER S, DE KEIZER RJ, DE WOLFF-ROUENDAAL D (2005): Conjunctival Melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 46:75-82
 29. SILVERS DN, JAKOBIEC FA, FREEMAN TR, LEFKOWITZ JH, ELIE RC (1978): Melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study. In: Jakobiec Fa, ed. *Ocular and Adnexal Tumors.* Birmingham: Aesculapius Publishing Co. 582-599
 30. DAMATO B, COUPLAND SE (2009): Clinical mapping of conjunctival melanomas. *Br J Ophthalmol.* 92:1545-1549
 31. DE WOLFF-ROUENDAAL D, OOSTERHUIS JA (1983): Conjunctival Melanoma in the Netherlands: a clinico-pathological and follow-up study. *Doc Ophthalmol.* 56:49-54
 32. LIESEGANG TJ, CAMPBELL RJ (1980): Mayo Clinica experience with conjunctival melanoma. *Arch Ophthalmol.* 98:1385-1389
 33. CRAWFORD JB (1980): Conjunctival melanoma: Prognostic factors: A review and an analysis of a series. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 78:467-502
 34. PARIDAENS ADA, MINASSIAN DC, MCCARTNEY ACE, HUNGERFORD JL (1994): Orbital exenteration in 95 cases of conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol.* 78:520-528
 35. BROWNSTEIN S (2004): Malignant Melanoma of the Conjunctiva. *Cancer Control* 11(5):310-316
 36. SEREGARD S (1995): Malignant Melanoma of the Conjunctiva and Potencial Precursor Lesions. M. D. Thesis. Stockholm: Karolinska Institute, Sweden