

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

**MELANOMA PRIMÁRIO DO ESÓFAGO:
APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO E REVISÃO
DA LITERATURA**

Ana Rita Seixas Lambelho

Orientador: Dr. Rui Miguel Correia Casaca

Serviço de Cirurgia Geral

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Clínica Universitária de Cirurgia II

Regente: Prof. Doutor José Crespo Mendes de Almeida

Ano Letivo 2015/2016

Índice

Índice de Figuras	4
Lista de Abreviaturas.....	5
Resumo	6
Abstract.....	7
Introdução.....	8
Caso Clínico	10
Discussão	15
Conclusão	31
Agradecimentos.....	32
Bibliografia.....	33

Índice de Figuras

Figura 1 – EDA.	11
Figura 2 – Exame histológico de biopsias de lesões melanóticas.	12
Figura 3 – Exame de PET-CT com 18F-FDG de agosto 2014.	12
Figura 4 – Exame histológico de peça operatória.	13
Figura 5 – Exame de PET-CT com 18F-FDG de dezembro 2014.	14

Lista de Abreviaturas

18F-FDG – 2-desoxi-2-(18F)fluoro-D-glicose

ACNU – Nimustina

BOLD – Bleomicina + Vincristina + Lomustina + Dacarbazina

CDDP – Cisplatina

CEA – Antígeno carcino-embrionário

CT – Tomografia computadorizada

CVD – Cisplatina + Vindesina + Dacarbazina

DAC-TAM – Dacarbazina + Nimustina + Cisplatina + Tamoxifeno

DAV – Dacarbazina + Nimustina + Vincristina

DTIC – Dacarbazina

EDA – Endoscopia digestiva alta

EMR – Ressecção endoscópica da mucosa

EUS – Ultrassonografia endoscópica

FGD-PET – PET com uso do radiofármaco 18F-FDG

IPO – Instituto Português de Oncologia

MPE – Melanoma primário do esófago

NSE – Enolase neuro-específica

PET-CT – Tomografia por emissão de positrões e co-registo com tomografia computadorizada

RE – Recetores de estrogénio

RP – Recetores de progesterona

SUV – Valor padronizado de captação

TAM – Tamoxifeno

TMZ – Temozolomida

TTS – Balão “through-the-scope”

VCR – Vincristina

Melanoma Primário do Esófago: Apresentação de um caso clínico e revisão da literatura.

Resumo

No presente trabalho é descrito o caso clínico de uma mulher de 50 anos que se apresentou com disfagia e dor retroesternal. A avaliação imunohistoquímica revelou melanoma e após exclusão de outras neoplasias primárias foi feito o diagnóstico de melanoma primário do esófago. Posteriormente, foi submetida a esofagectomia quase-total e linfadenectomia de dois campos. A doente faleceu 7 meses após o diagnóstico inicial com doença disseminada. O melanoma primário do esófago é uma neoplasia rara com prognóstico extremamente reservado, mais de metade dos doentes apresentam já doença metastática no diagnóstico inicial. A principal manifestação clínica é a disfagia. A lesão precursora é a melanocitose. Os fatores de risco ainda não estão identificados, porém, a esofagite crónica e a hiperplasia epitelial foram identificadas como causa de melanocitose. À observação, identifica-se frequentemente lesão polipoide e melanótica. O diagnóstico é feito por imunohistoquímica com marcadores de melanócitos positivos, como HMB-45, proteína S-100 e Melan-A. O principal diagnóstico diferencial é com o melanoma metastático. Quanto ao tratamento, a cirurgia com ressecção radical é o “gold-standard”. O objetivo deste trabalho é descrever o caso clínico e apresentar uma revisão da literatura sobre o tema.

Palavras-chave: melanoma primário do esófago, melanocitose, melanoma metastático, fatores de risco, prognóstico, tratamento, cirurgia.

Primary Malignant Melanoma of the Esophagus: Presentation of a case report and literature review.

Abstract

In this work it is described the case of a 50 year old woman who presented with dysphagia and retrosternal pain. The immunohistochemical evaluation revealed melanoma and after exclusion of other primary neoplasms the diagnosis of primary malignant melanoma of the esophagus was made. Subsequently, she was subjected to sub-total esophagectomy and two fields lymphadenectomy. The patient died 7 months after the initial diagnosis with disseminated disease. The primary malignant melanoma of the esophagus is a rare malignancy with extremely poor prognosis, more than half of the patients already have metastatic disease at initial diagnosis. The main clinical manifestation is dysphagia. The precursor lesion is melanocytosis. Risk factors are still not identified, however, chronic esophagitis and basal cell hyperplasia were identified as cause of melanocytosis. At observation a polypoid and melanotic lesion is identified frequently. The diagnosis is made by immunohistochemistry with positive melanocyte markers such as HMB-45, S-100 protein and Melan-A. The main differential diagnosis is with metastatic melanoma. As for treatment, surgery with radical recession is the gold standard. The purpose of this work is to describe the case and present a literature review on the topic.

Keywords: primary malignant melanoma of the esophagus, melanocytosis, metastatic malignant melanoma, risk factors, prognostic, treatment, surgery.

Introdução

O melanoma primário do esófago (MPE) é uma neoplasia extremamente rara, ocorrendo em cerca de 0,1% a 0,2% de todas as neoplasias do esófago e correspondendo somente a 0,5% dos casos de melanomas não cutâneos ⁽¹⁾. Até 2011, apenas 337 casos foram relatados em todo o mundo, com 5 a 9 novos casos a serem publicados por ano ⁽²⁾.

A idade média de apresentação do melanoma primário do esófago é 60,5 anos ⁽¹⁾ com um rácio de Homens/Mulheres de 2:1 ⁽³⁾, o que evidencia o dobro da incidência deste tipo de tumores nos homens e uma idade média de apresentação mais jovem quando comparada com a idade média de apresentação de outros carcinomas do esófago ⁽²⁾. A taxa de incidência de melanomas não cutâneos é maior no Japão ⁽¹⁾.

O melanoma primário do esófago foi primeiramente descrito por *Baur* em 1906 ⁽²⁾. Contudo, foi considerado como uma lesão metastática de melanoma cutâneo até *De la Pava* ⁽⁴⁾ em 1963 demonstrar, pela primeira vez, a presença de melanoblastos na mucosa esofágica e confirmar a hipótese da ocorrência de melanoma primário do esófago.

A principal manifestação clínica do MPE é a disfagia que ocorre em mais de 70% dos doentes. Dor retroesternal, epigastralgia e perda ponderal são também muitas vezes relatadas, enquanto hematemese e melenas podem também estar presentes, ainda que sejam menos frequentes. A duração média dos sintomas é de cerca de 3 meses, sendo mais baixa que em outros tipos de cancro esofágico ⁽¹⁾.

Até ao momento, ainda não foram identificados fatores de risco para a ocorrência de MPE. No entanto, a hiperplasia epitelial e a esofagite crónica foram identificadas como causa de melanocitose da lâmina basal do epitélio esofágico, o que pode ter um papel importante como lesão precursora do melanoma primário do esófago ⁽⁵⁾. O termo melanocitose é caracterizado pela presença de um número elevado de melanócitos contendo grânulos de melanina na lâmina basal do epitélio esofágico, que são positivos para marcadores imunohistoquímicos de melanócitos, e o aumento da quantidade de melanina na mucosa esofágica. O termo melanose, que corresponde à visualização de uma mancha de pigmentação preta acastanhada na mucosa esofágica, não descreve corretamente a alteração histológica (identificada pela análise histopatológica) do epitélio esofágico, uma vez que não evidencia a presença de melanina. Conclui-se que a melanocitose é o termo que melhor descreve estas alterações benignas observadas ^(2,11).

O achado endoscópico mais típico do melanoma primário do esôfago é a lesão polipoide, irregular, bem circunscrita e pigmentada, muitas vezes acompanhada de ulceração ^(1, 3). Pode ser acompanhada de “nódulos satélite” pigmentados que são presumivelmente metástases intramurais que ocorrem em 12% dos doentes, às vezes a vários centímetros de distância da lesão primária ⁽¹⁾. Ocorre mais frequentemente nos dois terços inferiores do esôfago ^(1, 3). A coloração da lesão pode variar, chegando a ser em alguns casos amelanótica, que corresponde a 10% a 25% de todos os casos de melanoma do esôfago ⁽⁶⁾, no entanto, nestes casos a presença de melanina pode ser identificada através de exames histológicos.

Para casos em que a lesão não é pigmentada ou é diagnosticada como carcinoma pouco diferenciado, a confirmação da presença de melanoma é feita por imunohistoquímica. A amostra é positiva para marcadores de melanócitos como HMB-45, proteína S-100, Melan-A, Vimentina e NSE, sendo negativa para Citoqueratina ou CEA, o que faz o diagnóstico definitivo de melanoma ^(6, 7).

Para o estadiamento tumoral, os exames complementares de diagnóstico que melhor correlacionam o estágio clínico com o estágio patológico são a FDG-PET e a ultrassonografia endoscópica ⁽⁷⁾, embora a CT continue a ser o método mais amplamente utilizado ⁽²⁾.

Os critérios de diagnóstico de MPE usados foram definidos por *Allen e Spitz* ⁽⁸⁾ e incluem: **(i)** padrão histológico típico de melanoma e a presença de pigmentos de melanina nas células tumorais; **(ii)** origem a partir de epitélio escamoso com atividade juncional; e **(iii)** atividade juncional com células melanocíticas com vários graus de atipia na junção mucosa-submucosa do epitélio adjacente.

O principal diagnóstico diferencial é entre lesão metastática de melanoma cutâneo e melanoma primário do esôfago. Embora a metastização do melanoma cutâneo seja frequente para o trato gastrointestinal, a sua localização no esôfago em particular é ainda mais rara do que a lesão primária ⁽⁶⁾. A presença dos achados histológicos descritos e ausência de história prévia de melanoma cutâneo, aliada a investigação clínica negativa, faz o diagnóstico definitivo, o que faz com que este seja um diagnóstico de exclusão ⁽¹⁾.

O prognóstico do melanoma primário do esófago é extremamente reservado devido ao seu comportamento biológico altamente maligno com 50% dos casos a apresentarem doença localmente disseminada na altura do diagnóstico ⁽⁶⁾. No entanto, a cirurgia continua a ser o tratamento mais aceitável, com 60% a 80% dos doentes a serem submetidos a tratamento primário com cirurgia ⁽²⁾. A esofagectomia total ou quase-total com linfadenectomia de três campos é o método preferencial de tratamento em doentes operáveis, produzindo uma maior sobrevivência que outras opções terapêuticas ⁽⁹⁾.

Como terapia adjuvante para o tratamento de melanoma cutâneo avançado, a quimioterapia habitual com a Dacarbazina (DTIC) tem sido utilizada e o seu efeito terapêutico é aceite ⁽¹⁰⁾. No entanto, a quimioterapia sistémica não tem uma eficácia demonstrada no tratamento do melanoma primário do esófago e não parece ter um papel ativo no seu controlo. A radioterapia e a imunoterapia também não foram provadas como benéficas no tratamento. Embora estas técnicas de terapia adjuvante médica possam ter um papel importante no tratamento paliativo ⁽⁶⁾.

Devido à extraordinariamente baixa taxa de incidência do melanoma primário do esófago torna-se muito difícil estudar e definir orientações objetivas de diagnóstico e tratamento.

O objetivo deste trabalho é descrever um caso clínico de melanoma primário do esófago e apresentar uma revisão da literatura sobre a sua apresentação, diagnóstico, prognóstico e tratamento.

Caso Clínico

MMF, sexo feminino, 50 anos, leucodérmica, casada, com 4 filhos, natural de Lisboa, residente em Viseu, professora. Refere alergia a sulfonamidas.

Antecedentes pessoais médicos de carcinoma ductal invasivo da mama direita diagnosticado em dezembro de 2007 (T1N0M0), sensível a recetores de estrogénio (RE 90%) e de progesterona (RP 90%) e HER2 negativo. Realizou quimioterapia pós-operatória com 6 ciclos de Fluorouracil, Ciclofosfamida e Epirrubicina, radioterapia sobre parede torácica direita e hormonoterapia com Tamoxifeno. Cumpriu 5 anos de Tamoxifeno em janeiro de 2013. Vitiligo desde 2001, sem seguimento em

dermatologia. Hipertensão arterial diagnosticada desde 1995, início com gravidez. História de tuberculose em criança.

Antecedentes pessoais cirúrgicos de cirurgia de excisão de meningioma parietal direito em janeiro de 2014, com sequelas visuais. Histerectomia total com ooforectomia bilateral em 2011. Cirurgia de reconstrução mamária em 2010. Mastectomia simples da mama direita em janeiro de 2008. Apendicectomia em 1989. Amigdalectomia em 1968.

Antecedentes familiares relevantes de neoplasia gástrica em avô e tio paternos e leucemia em avó paterna.

Em julho de 2014 apresentou-se com quadro de dor retroesternal após deglutição e discreta disfagia seletiva para sólidos com 1 mês de evolução. Nega náuseas, vômitos, azia, pirose, regurgitação, dor abdominal, dispepsia, hematémeses, anorexia ou perda ponderal.

Realizou uma endoscopia digestiva alta (EDA) (Figura 1) que mostrou aos 29 cm lesão polipoide melanótica com cerca de 2 cm e aos 38 cm, junto à junção esófago-gástrica, segunda lesão melanótica com 1,5 cm, friável, e focos de melanose peri-lesional. Foram colhidas biopsias das lesões para caracterização anatomopatológica.

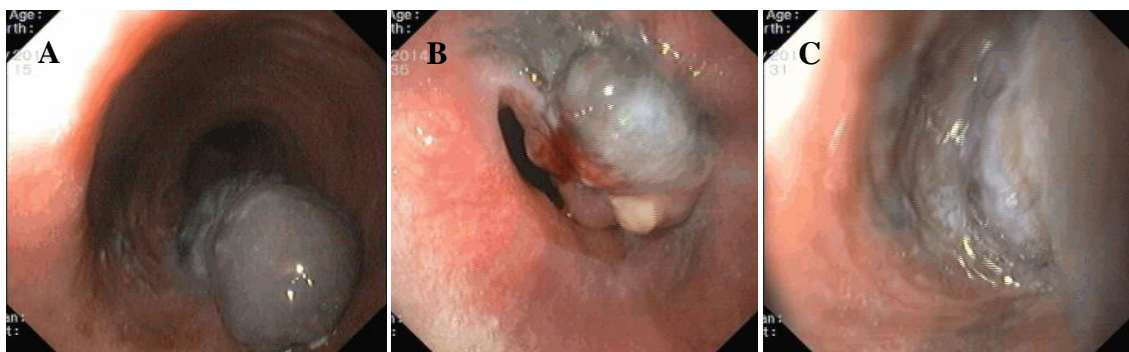


Figura 1 – EDA. **A:** Lesão polipoide melanótica aos 29 cm. **B:** Segunda lesão melanótica da junção esófago-gástrica. **C:** Observação de melanose peri-lesional. (*Imagens cedidas pelo IPO de Lisboa.*)

A observação histológica (Figura 2) revelou lesão neoplásica constituída por células ovoides com núcleos volumosos e nucléolos aparentes. No estudo imunohistoquímico observou-se expressão universal de proteína S-100, expressão de Melan-A negativa, expressão de HMB-45 e de Masson-Fontana discreta e focal (avaliação prejudicada, em ambos os casos, provavelmente relacionada com artefactos de esmagamento de material). Os aspetos descritos apontam para o diagnóstico de melanoma.

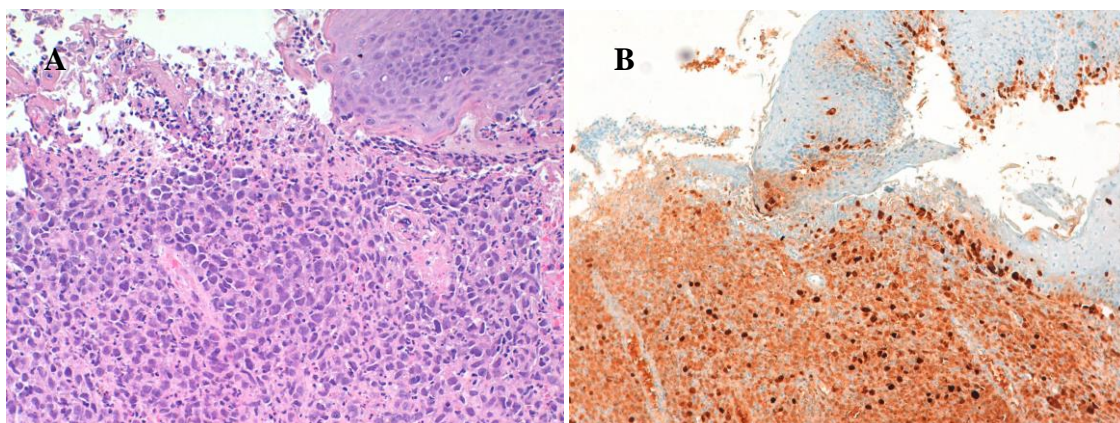


Figura 2 – Exame histológico de biopsias de lesões melanóticas. **A**: Observam-se células ovóides com núcleos volumosos e nucléolos aparentes (coloração Hematoxilina-Eosina). **B**: Estudo imunohistoquímico com expressão universal de proteína S-100. (Imagens cedidas pelo IPO de Lisboa.)

Foi referenciada à consulta de Oncologia Médica no IPO de Lisboa em agosto de 2014. No decurso da investigação clínica foi observada pela Dermatologia, Oftalmologia, Proctologia, ORL e Ginecologia no sentido de investigar existência de tumor primitivo, sem evidência de lesões suspeitas.

Para estadiamento tumoral foi realizada PET-CT com 18F-FDG (Figura 3) que evidenciou duas lesões esofágicas, uma no terço médio do esófago com SUV máximo de 9,6 e extensão de 35 mm, e outra lesão na região do cárdia com SUV máximo de 6, em relação com as lesões previamente identificadas por EDA, sem evidência de captação anómala noutras localizações.

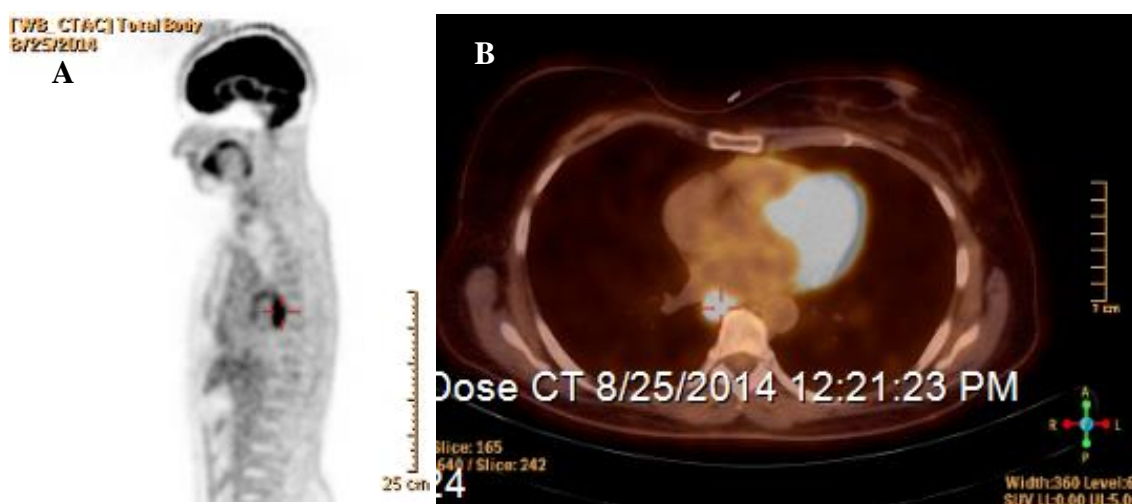


Figura 3 – Exame de PET-CT com 18F-FDG de agosto 2014. **A** e **B**: PET-CT - evidência de duas lesões esofágicas (**A**: corte sagital e **B**: axilar). (Imagens cedidas pelo IPO de Lisboa.)

A partir da informação recolhida pelos exames complementares de diagnóstico descritos e exame objetivo, foi feito diagnóstico definitivo de Melanoma Primário do Esófago em setembro de 2014.

No dia 8 de outubro de 2014 foi submetida a esofagectomia quase-total de McKeown com anastomose cervical e linfadenectomia de dois campos, sendo observado melanoma.

A avaliação macroscópica da peça operatória mostrou tumor polipoide castanho-avermelhado e parcialmente ulcerado no terço médio do esófago, com 4 cm de maior eixo. Observação de nódulo satélite de coloração castanha, 2,5 cm superiormente ao tumor, com 12 mm de diâmetro. Segundo tumor endofítico e ulcerado na junção esófago-gástrica, com 23 mm de maior eixo.

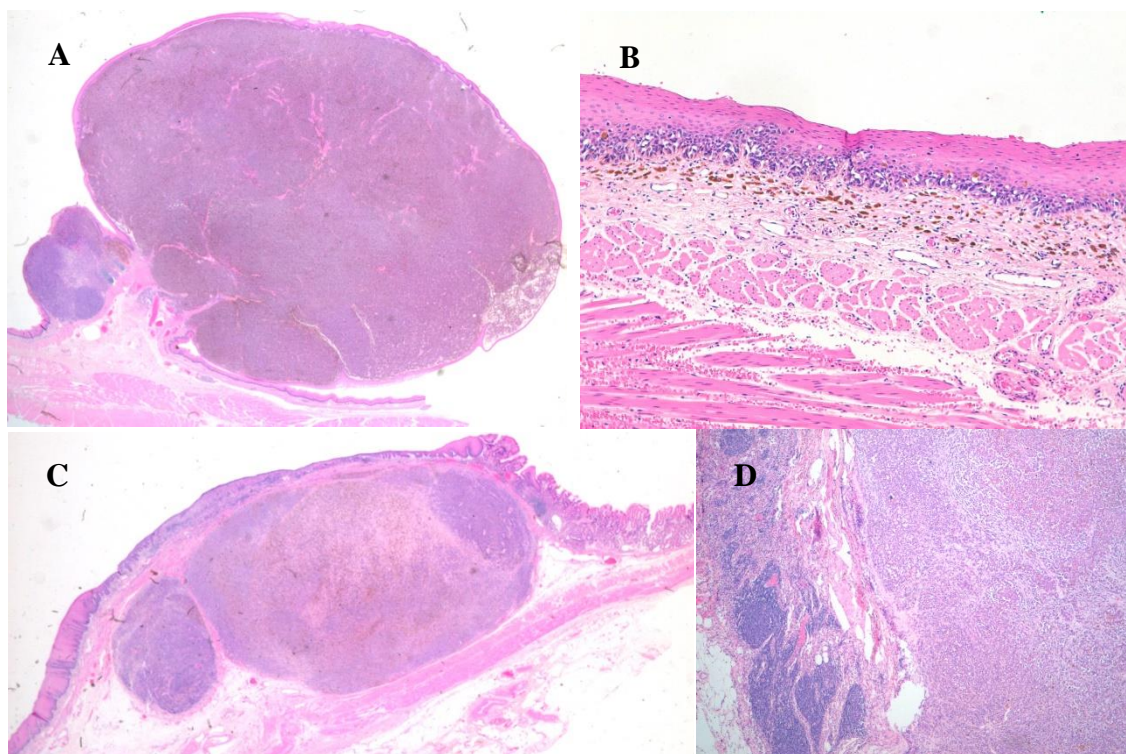


Figura 4 – Exame histológico de peça operatória. **A:** Primeiro tumor polipoide do terço médio do esófago. **B:** Observação de contonente de melanoma “in situ” com crescimento radial. **C:** Segundo tumor endofítico na junção esófago-gástrica. **D:** Metástase ganglionar. (coloração Hematoxilina-Eosina). (Imagens cedidas pelo IPO de Lisboa.)

Na avaliação histológica (Figura 4), foi diagnosticado melanoma maligno multifocal do esófago, com presença de componente de melanoma “in situ” e invasão tumoral até à submucosa, presença de ulceração, com uma espessura máxima do maior tumor de 22 mm. O índice mitótico observado foi de 4 mitoses/mm². A margem cirúrgica era livre

de tumor. Houve presença de invasão linfovascular. Presença de metástases em 2 de 10 gânglios linfáticos da pequena curvatura, maior foco metastático com 16 mm. Metástase em 1 de 4 gânglios linfáticos do nervo recorrente direito, maior foco metastático com 2 mm. De um total de 30 gânglios linfáticos examinados, 3 revelaram metástases. Foi realizada avaliação genética com análise dos genes c-KIT e PDGFRA que não revelou a presença de nenhuma mutação ativante. De acordo com a classificação TNM para o estadiamento do adenocarcinoma e carcinoma pavimentocelular do esófago, a doente encontrava-se no estágio III A (T1bN2M0).

O pós-operatório decorreu sem intercorrências relevantes, a doente teve alta e manteve-se em vigilância. Um mês após a cirurgia, recorre quadro de disfagia para sólidos.

Realizada nova PET-CT com 18F-FDG em dezembro de 2014 (Figura 5), que evidenciou aparecimento de múltiplas lesões focais hipermetabólicas dispersas por ambos os lobos hepáticos com SUV máximo de 18,1 que traduz extenso envolvimento hepático secundário. Observou-se ainda hipercaptação anómala de adenopatia justahilar pulmonar esquerda com SUV máximo de 9,1.

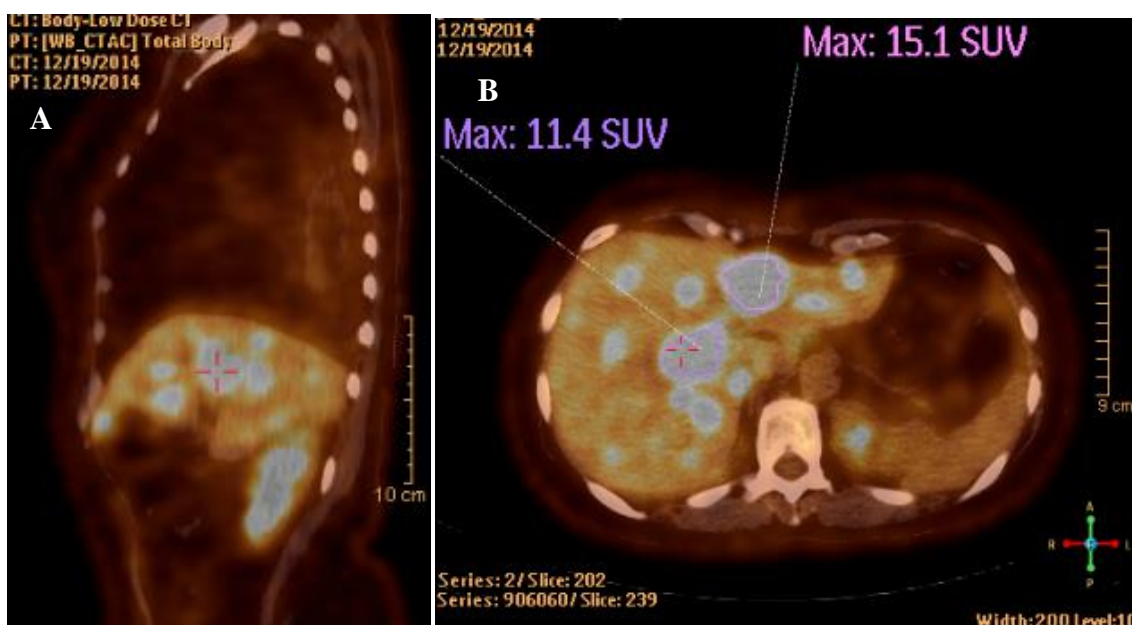


Figura 5 – Exame de PET-CT com 18F-FDG de dezembro 2014. **A e B:** PET-CT – evidência de múltiplas lesões focais hepáticas (**A:** corte sagital e **B:** axilar). (Imagens cedidas pelo IPO de Lisboa.)

Em janeiro de 2015, é realizada EDA que comprova recidiva do tumor aos 24 cm, no local da anastomose esófago-gástrica, com estenose regular e concêntrica, puntiforme, com diâmetro de 1 a 2 cm na zona da estenose. Foi realizada dilatação progressiva com

balão TTS até 15 mm, com passagem do contraste, sem complicações. Duas semanas depois, apresenta recorrência do quadro com marcada disfagia para sólidos.

Porque a doente manteve disfagia para sólidos 3 semanas após dilatação da estenose da anastomose esôfago-gástrica, procedeu-se a nova EDA para dilatação esofágica. Observa-se aos 24 cm estenose regular e concêntrica com diâmetro de 3 mm e pequena úlcera. Foi realizada dilatação com fio guia Savary até 12 mm com resistência moderada, na revisão a estenose é ultrapassável com laceração superficial. É dada alta com doente a tolerar dieta líquida.

Inicia em fevereiro de 2015 primeiro ciclo de quimioterapia com Temozolomida (TMZ), um pró-fármaco derivado da Dacarbazina (DTIC), com razoável tolerância.

Um mês depois, a doente é internada por agravamento progressivo do estado geral com anorexia, marcada disfagia para sólidos, perda ponderal de 5 Kg desde o aparecimento dos sintomas e hepatalgia volumosa, com dor intensa, sem resposta a terapêutica algica de primeira linha. A doente apresenta Diretivas Avançadas da Vontade e recusa medidas invasivas. Iniciaram-se medidas paliativas com perfusão de Morfina contínua e Metaclopramida, para controle algico, e hidratação oral.

Dia 2 de março de 2015 é verificado o óbito da doente por doença metastática avançada, 7 meses após o diagnóstico inicial de melanoma primário do esôfago.

Discussão

Os melanomas primários das mucosas são originados nas membranas mucosas das vias respiratórias, gastrointestinais e urogenitais. Embora a maioria dos melanomas das mucosas tenha origem nas mucosas da cavidade nasal e seios acessórios, cavidade oral, região anorretal e genital, estes podem surgir em praticamente qualquer mucosa ⁽¹²⁾.

A incidência do melanoma das mucosas é de 1% a 3% de todos os casos de melanoma ^(1, 12, 37). No entanto, esta taxa é maior na população japonesa, onde a incidência de melanoma das mucosas ronda os 33,8% de todos os melanomas, sendo que a incidência total de melanomas é menos frequente nesta população ⁽¹⁾.

O melanoma primário do esófago constitui uma das mais raras neoplasias, correspondendo a 0,1% a 0,2% das neoplasias do esófago e apenas a 0,5% dos melanomas das mucosas ⁽¹⁾.

Até *De la Pava* ⁽⁴⁾ em 1963 comprovar a presença de melanoblastos típicos no epitélio esofágico normal em 4% dos indivíduos autopsiados, a hipótese de melanoma primário do esófago primariamente descrita por *Baur* em 1906 não era aceite ⁽²⁾. O melanoma do esófago era apenas visto como lesão metastática de um melanoma cutâneo, só passando a ser reconhecido após a publicação deste estudo. A partir do seu trabalho, vários outros autores demonstraram a presença de melanocitose esofágica na população saudável, mas numa incidência muito baixa, em 2,5% a 8% da população ⁽⁵⁾.

A melanocitose esofágica é uma condição rara que corresponde à proliferação benigna de melanócitos na mucosa esofágica, sendo encontrada em 0,07% a 2,1% das endoscopias digestivas altas realizadas na população em geral, que é descrita como uma lesão plana, oval e de limites irregulares ⁽¹¹⁾. Este aumento do número de melanócitos, contendo grânulos de melanina, na lâmina basal do epitélio esofágico é positivo para marcadores imunohistoquímicos de melanócitos e corresponde também ao aumento da quantidade de melanina na mucosa esofágica, embora sem apresentar atipia celular, atividade mitótica ou juncional ^(11,14).

Os melanócitos observados no epitélio escamoso do esófago têm a sua origem histológica na crista neural, que durante o desenvolvimento fetal migram para a pele e epitélio escamoso das mucosas através dos nervos periféricos ⁽¹¹⁾.

A melanocitose esofágica associa-se também ao melanoma primário do esófago, com 25% a 30% dos casos de MPE a apresentarem melanocitose adjacente ⁽¹¹⁾. Assim, a melanocitose tem sido apontada como lesão precursora do melanoma primário do esófago ^(5, 11). O facto de que os melanócitos frequentemente proliferam nas regiões inferiores do esófago ⁽¹¹⁾ é também consistente com os locais onde mais frequentemente se desenvolve o melanoma primário ^(1, 5, 6). A melanocitose é também mais comum nos homens ⁽¹¹⁾. A maior parte dos casos de melanoma primário do esófago têm sido reportados no Japão. A maior incidência de MPE na população japonesa pode também ser explicada pela maior incidência de melanocitose esofágica nesta população ^(6, 13). *Ohashi* ⁽⁵⁾ em 1990 encontrou evidência microscópica de melanocitose em 7,7% dos indivíduos Japoneses autopsiados. A melanocitose esofágica é mais comum em

Indianos e Japoneses, sendo extremamente rara em populações ocidentais como europeus e americanos brancos não-hispânicos (11,17).

Maroy (15), em 2013, descreveu o primeiro caso clínico em que se demonstrou a progressão de melanocitose esofágica benigna para melanoma primário do esôfago, comprovando que a melanocitose esofágica é a lesão precursora do melanoma primário do esôfago. Já tinha sido descrita em 2007 por *Oshiro* (16) outro caso de progressão de melanocitose esofágica para melanoma primário do esôfago, no entanto, não foi apresentado o diagnóstico histológico da lesão inicial e o atraso entre a descoberta da lesão melanótica e o diagnóstico de melanoma primário no mesmo local foi de apenas 19 meses, não se podendo excluir a lenta evolução de uma lesão maligna já existente. Pelo contrário, no caso descrito por *Maroy* (15), a estabilidade da melanocitose esofágica foi comprovada histologicamente durante pelo menos 5 anos e observou-se um atraso de 8 anos até o diagnóstico de melanoma primário de esôfago, o que não deixa qualquer dúvida sobre a benignidade da melanocitose inicial.

A melanocitose esofágica está associada com a esofagite crônica e alterações epiteliais reativas, como a acantose e hiperplasia epitelial (5). É bem conhecido que o aumento do número dos melanócitos ocorre na pele em resposta a estímulos nocivos e parece que este padrão de resposta também se aplica ao esôfago (11). Deste modo, admite-se a hipótese de que a melanocitose esofágica resulte da doença de refluxo gastro-esofágico, uma vez que os sucos gástricos e a biliar são estímulos nocivos para a mucosa esofágica (5, 13). Pode-se assim concluir que os fatores de risco para melanocitose esofágica estão do mesmo modo associados ao desenvolvimento de melanoma primário do esôfago, uma vez que a melanocitose é a lesão precursora do MPE.

No estudo de *Ohashi* (5), a existência de carcinoma esofágico foi o fator que teve um papel mais importante na proliferação dos melanócitos, sendo que também se verificou um ligeiro aumento da incidência de melanocitose no terço inferior do esôfago, associado aos casos submetidos a radioterapia, embora não tenha sido evidente uma diferença significativa. A partir destas conclusões pode-se apontar o facto da doente, no caso clínico descrito, ter sido submetida a radioterapia prévia devido a neoplasia mamária como potencial fator de risco para o desenvolvimento de melanoma primário do esôfago presente neste caso.

Quanto à forma de apresentação do melanoma primário do esófago, *Sanbanathan* ⁽¹⁾ em 1989 publicou uma análise de 139 casos de melanoma primário do esófago e *Chalkiadakis* ⁽³⁾, em 1984, analisou 110 casos, tendo ambos encontrado resultados semelhantes. A idade média de apresentação do melanoma primário do esófago é 60,5 anos, com idades que variam entre os 7 anos e os 86 anos. Há apenas um caso pediátrico reportado até agora, sendo que a maior parte dos casos foi diagnosticada na sexta e sétima décadas de vida ⁽⁴⁾. O rácio de Homens/Mulheres encontrado nos dois estudos foi 2:1, o que evidencia uma maior prevalência deste tumor no sexo masculino ^(1,3).

A principal manifestação clínica do MPE, tal como noutros carcinomas do esófago, é a disfagia, predominantemente para sólidos, que aparece em 79,8% dos casos ^(4, 6). Dor retroesternal, regurgitação e epigastralgia são também manifestações relativamente comuns, ocorrendo em mais de 30% ⁽⁴⁾. A perda ponderal é também um sintoma comum, que ocorre em 16% a 37% dos doentes, e é proporcional à duração dos sintomas ^(4, 3). Pirose é igualmente frequente, sendo referida em 15% dos casos ⁽⁷⁾. Melena e hematemese são ainda ocasionalmente observadas, aproximadamente 7% dos doentes apresentaram melenas na revisão de *Sanbathan* ⁽⁴⁾. Somente 38% dos doentes são diagnosticados através de um achado endoscópico num exame de rotina ⁽⁷⁾. Ao exame objetivo, para além da recente perda ponderal, não são encontrados outros sinais clínicos ^(4, 22). No entanto, em cerca de 7% dos doentes, verificou-se palpação de adenopatias na região supraclavicular esquerda à observação inicial ⁽⁴⁾. A duração média dos sintomas é baixa em relação a outras neoplasias do esófago, sendo cerca de 3 meses ⁽⁴⁾. As manifestações clínicas são muito inespecíficas e, portanto, são facilmente ignoradas, o que atrasa o diagnóstico e o início do tratamento.

O melanoma primário do esófago é geralmente localizado no terço médio a inferior do esófago, o que corresponde a 90% dos casos, provavelmente pela maior concentração de melanócitos nestas regiões ⁽¹⁸⁾. Mais uma vez se comprova pelos dados epidemiológicos a relação entre a melanocitose e o MPE. Nas séries de *Sanbathan* ⁽¹⁾ e de *Chalkiadakis* ⁽³⁾ menos de 10% são localizados no terço superior, 28% a 30% no terço médio e mais de 60% no terço inferior.

À observação, o tumor é uma lesão polipoide, volumosa, irregular mas bem circunscrita, que pode apresentar ulceração. Ocasionalmente, as lesões polipoides são pediculadas. Apenas uma pequena minoria das lesões, cerca de 20%, é do tipo plano,

com invasão em estágio inicial ^(17, 32). Mais de 90% dos tumores têm mais de 2 cm ao diagnóstico inicial com uma média de 6x4 cm ⁽¹⁾. A presença de “nódulos satélite” pigmentados ocorre em 12% dos doentes, às vezes a vários centímetros de distância da lesão primária, correspondendo possivelmente a metástases intramurais ⁽¹⁾.

A maior parte dos tumores são pigmentados à observação macroscópica, no entanto, em cerca de 10% a 25% dos casos a lesão aparece na sua forma amelanótica, sem coloração observável ⁽⁶⁾. Na maior parte dos melanomas amelanóticos é possível identificar melanina pelos exames histológicos. A incidência de verdadeiros melanomas amelanóticos é de aproximadamente 2%, quando apenas é possível identificar a presença de melanina pelos exames imunohistoquímicos ou detecção de pré-melanossomas na microscopia eletrônica ⁽¹⁹⁾.

Histologicamente, o melanoma primário do esôfago apresenta-se com aspeto pleomórfico, predominantemente com células epitelioides grandes ovais e poligonais e pequenas células ou células fusiformes, que quando dispostas em fascículos têm o aspeto sarcomatoide ⁽¹⁾. Estas células são caracterizadas pela presença de grânulos citoplasmáticos de melanina que coram com a coloração de rotina Hematoxilina-Eosina ou com colorações especiais, como a coloração específica para melanina Fontana-Masson ⁽¹⁷⁾. A maior parte dos tumores apresenta intensa proliferação celular e contém inúmeras figuras mitóticas, com um número de células Ki-67 positivas entre 40% a 45% ⁽²⁰⁾.

As características histológicas do MPE localmente avançado são usualmente as mesmas das neoplasias de alto grau, com necrose, numerosas mitoses, ulceração frequente e invasão linfática e vascular ⁽¹⁷⁾. A ulceração da mucosa esofágica é devido à invasão tumoral, frequentemente com uma frente ampla, com subsequente edema da mucosa e sua destruição ⁽²³⁾.

Na avaliação imunohistoquímica, o MPE é positivo para marcadores de melanócitos como HMB-45, proteína S-100, Melan-A, Vimentina, Tirosinase e NSE, com ausência de expressão de marcadores de epiteliais, de músculo liso e linfoides. Os marcadores são mais forte e homogeneamente expressos nas células epitelioides dos tumores, enquanto as células fusiformes ou sarcomatoides têm tipicamente uma expressão reduzida ou ausente de marcadores de diferenciação de melanócitos ^(21, 22).

À microscopia eletrônica, observa-se a presença de pré-melanossomas e melanossomas com pigmentos de melanina no citoplasma dos melanócitos ⁽²³⁾.

O diagnóstico definitivo de melanoma do esôfago pode ser feito a partir de estudos imunohistoquímicos com a expressão pelas células de marcadores específicos de melanócitos ou através da microscopia eletrônica com a identificação de pré-melanossomas ⁽²⁴⁾.

O padrão de crescimento do MPE parece ter um padrão difuso, com crescimento radial do tipo lentiginoso e uma preferência pelo crescimento submucoso e intraluminal, em oposição a uma invasão em profundidade ^(1, 3, 18). No entanto, pode acontecer infiltração para as camadas musculares do esôfago, com infiltração para além da parede a apresentar-se menos comum ⁽²²⁾. Adicionalmente, o MPE tem uma preferência pelo crescimento longitudinal ao longo da parede esofágica ^(1, 17). A invasão linfática e vascular é também muito comum ^(1, 3, 22).

A disseminação metastática do melanoma primário do esôfago é feita por via linfática e vascular. A invasão ganglionar loco-regional é comum, com envolvimento da cadeia mediastínica, supraclavicular e celíaca. A disseminação vascular é mais comum para o fígado, pulmão, pleura, peritoneu, cérebro, estomago, rins, suprarrenal e osso, por ordem decrescente, embora nenhum órgão esteja isento ^(1, 3, 22).

O diagnóstico de MPE baseia-se nos critérios histológicos definidos por *Allen e Spitz* ⁽⁸⁾ e incluem: **(i)** padrão histológico típico de melanoma e a presença de pigmentos de melanina nas células tumorais; **(ii)** origem a partir de epitélio escamoso com atividade juncional; e **(iii)** atividade juncional com melanócitos em vários graus de atipia na junção mucosa-submucosa do epitélio adjacente. Muitas vezes, o rápido crescimento destes melanomas leva a áreas de ulceração com destruição da mucosa que oblitera as áreas de atividade juncional no epitélio adjacente ^(18, 23). A atividade juncional apenas é observada em 40% dos casos ⁽¹⁾. Outros aspetos que apontam para melanoma primário é a existência de melanoma “in situ” na mucosa adjacente e presença de “nódulos satélite”, que correspondem a metástases intramurais e são evidência de disseminação pagetóide do melanoma. Também a presença de melanocitose adjacente favorece o diagnóstico de melanoma primário ⁽¹⁷⁾.

Devido à sua variável apresentação histológica e inespecíficas manifestações clínicas, o MPE faz diagnóstico diferencial com carcinoma pouco diferenciado, carcinoma pavimentocelular pouco diferenciado, sarcoma, carcinosarcoma, leiomiossarcoma, linfoma não-Hodgkin, carcinoma neuroendócrino e schwanoma melanótico (17, 20, 24). Controversamente, do ponto de vista radiológico, os tumores mais frequentes do esôfago, como o adenocarcinoma e o carcinoma pavimentocelular, raramente se apresentam como massas esofágicas expansivas, porque estes tumores tendem a infiltrar e a estenotar o lúmen em vez de o expandir, como acontece no MPE que tem padrão de crescimento intraluminal (18).

O principal diagnóstico diferencial do melanoma primário do esôfago é com o melanoma metastático (17). *Das Grupta* (25) em 1964 analisou 100 casos de melanoma metastático e apenas 4% apresentavam metástases esofágicas. Em 1998 apenas 13 casos de melanoma metastático envolvendo o esôfago estavam descritos na literatura, o que supõem que o MPE seja cerca de 10 vezes mais frequente que metástases esofágicas de melanoma cutâneo (18). Existem ainda várias características que apontam para melanoma primário, como a inexistência de história prévia de melanoma e ausência de outras metástases de órgão. A metástase para o esôfago é um evento tardio na progressão do melanoma cutâneo e é frequentemente associado com metástases noutros órgãos aquando do diagnóstico do melanoma do esôfago (26). O melanoma primário do esôfago é assim um diagnóstico de exclusão (1). O critério mais importante será excluir, através de um completo exame objetivo, a existência de melanoma primário nas regiões anatómicas mais frequentes, como pele, olhos, anorretal e orofaringe (17). Em termos histológicos, faz diagnóstico de melanoma primário do esôfago a presença de atividade juncional e de melanoma “in situ”, no entanto, também a presença de melanocitose ou disseminação pagetóide sugerem origem primária do melanoma (17, 26).

Quanto a exames complementares de diagnóstico, ao estudo baritado do esôfago, o MPE apresenta-se como uma massa volumosa, polipoide, intraluminal que expande focalmente o esôfago sem causar obstrução (18).

Na endoscopia digestiva alta, observa-se uma lesão polipoide, irregular, bem circunscrita e irregularmente pigmentada, sendo frequentemente ulcerada, friável e que sangra facilmente com a manipulação (1, 3). Devem ser colhidas biopsias da lesão e tecido adjacente bem como realizar esfregaços citológicos, no entanto, só apenas 54%

dos casos são diagnosticados como melanoma ao exame histológico, com uma acuidade diagnóstica de cerca de 80% (1, 2). Deste modo, os dados obtidos a partir de amostras após biópsia são limitadas para um diagnóstico definitivo e, ocasionalmente, erradamente diagnosticados como carcinoma pouco diferenciado. O diagnóstico histopatológico geralmente é confirmado após a ressecção cirúrgica e análise anatomopatológica do tumor (27). No entanto, múltiplas biópsias endoscópicas, não só do tumor mas também da mucosa normal adjacente, e esfregaços citológicos são essenciais e podem aumentar a precisão diagnóstica do exame histológico (31).

A tomografia computadorizada é útil para demonstrar a invasão do mediastino, adenomegalias e doença metastática. A ressonância magnética mostra massas hiperintensas no esôfago em imagem ponderada em T1, devido à eliminação paramagnética pela melanina, o que ajuda o diagnóstico pré-operatório (27). No entanto, a utilidade da CT para descobrir doença metastática distante em doentes assintomáticos é baixa (6).

Para estadiamento de metástases ganglionares a PET-CT com 2-desoxi-2-(18F)fluoro-D-glicose (18F-FDG) é o método atualmente mais preciso para identificar metástases de um tumor sólido (2). Em estudos apresentados, a FDG-PET deteta 100% de metástases com mais de 10 mm, 83% das metástases entre 6-10 mm, e 23% de metástase com menos de 5 mm (28). A FDG-PET é, assim, considerada como uma ferramenta de diagnóstico útil para a seleção de candidatos adequados para cirurgia radical (29), uma vez que permite aumentar a precisão do estadiamento tumoral (28).

A ultrassonografia endoscópica (EUS) foi usada pela primeira vez em casos de MPE em 1996. O tumor surge como uma massa hipoecogénica ou tem ecogenicidade mista. Desde essa altura vários casos de melanoma primário do esôfago foram investigados usando a ultrassonografia endoscópica. Para avaliar com precisão a profundidade da invasão tumoral, a ultrassonografia endoscópica é um exame pré-operatório de extrema importância (30). A ultrassonografia endoscópica é também útil na avaliação do estadiamento ganglionar e auxilia ainda a orientação de biópsia aspirativa por agulha fina de adenomegalias, que, por sua vez, aumenta a precisão diagnóstica do exame histológico (31).

Para o estadiamento tumoral do melanoma primário do esôfago, os exames complementares de diagnóstico a usar de forma rotineira devem ser a ultrassonografia

endoscópica e a FDG-PET, uma vez que aumentam consideravelmente a correlação entre o estágio clínico e o estágio anatomopatológico ⁽⁷⁾.

O prognóstico do melanoma primário do esôfago é extremamente reservado, devido ao seu comportamento biológico altamente agressivo, provavelmente mais que o melanoma cutâneo, o que pode ser devido, em parte, ao seu maior tamanho e profundidade de invasão aquando do diagnóstico ⁽¹⁷⁾. Cerca de 50% dos doentes apresentam doença metastática ao diagnóstico inicial ⁽¹⁾ e cerca de 40% a 80% dos doentes apresenta adenopatias regionais positivas ^(21, 23, 54). Sendo que 75% a 85% dos doentes morrem de doença metastática disseminada ^(1, 3). Na revisão de *Sabanathan* ⁽¹⁾ a sobrevida mediana foi de 10 meses com uma taxa de sobrevida a 5 anos de 1,69%, na revisão de *Chaalkiadakis* ⁽³⁾ foi de 13 meses com uma taxa de sobrevida a 5 anos de 4,2%.

Quanto aos fatores de prognóstico do melanoma primário do esôfago, *Yamaguchi* ⁽²⁾, em 2004, concluiu que os fatores preditivos de prognóstico seriam a idade superior a 60 anos, invasão mais profunda que a camada muscular, presença de metástases ganglionares e de metástases à distância. *Wang* ⁽⁷⁾, em 2013, demonstrou que a metástase ganglionar é fator preditivo independente da sobrevivência pós-operatória. Além disso, *Ahn* ⁽³²⁾, em 2014, confirmou que a profundidade da invasão tumoral, presença de invasão ganglionar e metástases à distância eram fatores de prognóstico estatisticamente significativo. Os tumores do tipo plano tiveram uma melhor sobrevivência que os do tipo polipoide, uma vez que o tipo plano traduz lesões em estágio inicial com invasão da mucosa ou submucosa apenas. Estes dados indicam que lesões do tipo plano à observação endoscópica e invasão até à mucosa sem metástases ganglionares ou de órgão estão associadas a uma melhor sobrevivência ⁽³²⁾.

A maioria dos doentes são diagnosticados tardiamente com MPE em fase avançada ⁽³⁴⁾ e a melhoria na sobrevivência depende do diagnóstico precoce. Numa revisão da literatura, *Bisceglia* ⁽¹⁷⁾ estudou a taxa de sobrevivência a longo prazo ajustada ao estágio T, descobrindo que todos os doentes que sobreviveram 36 meses ou mais tinham estágio T1, com exceção de um, cujo estadiamento do tumor foi pT2N0, enfatizando assim a importância do diagnóstico precoce.

A sétima edição do TNM, publicado pela *American Joint Commission on Cancer* ⁽³³⁾, em 2010, introduziu uma nova classificação para o melanoma do trato aerodigestivo

superior. Nessa classificação, T1, T2 e estádios 1 e 2 ficaram de fora, devido à natureza agressiva dos melanomas das mucosas. Esta classificação não é largamente utilizada na literatura e foi mencionada apenas uma vez em publicações, os autores utilizaram maioritariamente a classificação TNM para o estadiamento do adenocarcinoma e o carcinoma pavimentocelular do esófago. Esta classificação diferencia adequadamente o prognóstico, com T3 a ter um prognóstico consideravelmente melhor do que T4, e enfatiza a natureza agressiva do melanoma em comparação com o adenocarcinoma e o carcinoma pavimentocelular do esófago ⁽³⁴⁾. Assim, a avaliação pré-operatória da invasão tumoral e ganglionar usando a ultrassonografia endoscópica pode ser útil para prever o prognóstico do MPE ⁽³²⁾.

No caso clínico descrito, segundo a classificação TNM para o estadiamento do adenocarcinoma e carcinoma pavimentocelular do esófago, a doente encontrava-se no estágio III A (T1bN2M0). No entanto, segundo a nova classificação TNM para o melanoma do trato aerodigestivo superior, a doente já se encontrava no estágio IV A (T3N1M0). A doente apresentava um tumor com invasão até à submucosa e presença de invasão ganglionar, estando assim num estágio mais avançado do que o inicialmente diagnosticado, devido ao agressivo comportamento biológico do melanoma primário do esófago. Como já foi referido, o principal fator preditor do prognóstico do melanoma primário do esófago é a presença de invasão ganglionar, o que se pode comprovar pela evolução clínica observada neste caso, com progressão da doença, desenvolvimento de metástases hepáticas e uma sobrevivência de 7 meses desde o diagnóstico inicial.

O único tratamento para o melanoma primário do esófago que atualmente está provado que aumente a sobrevivência dos doentes é a ressecção cirúrgica ⁽¹⁾, com 60% a 80% dos casos de MPE a serem submetidos a tratamento cirúrgico ⁽²⁾. A esofagectomia total ou quase-total com linfadenectomia de três campos, incluindo cadeia peri-esofágica, mediastínica e celíaca, e restabelecimento da continuidade gastrointestinal, é o método preferencial de tratamento em doentes operáveis ^(9, 17). No entanto, este procedimento está associado a elevada morbidade e mortalidade pós-operatória, sendo difícil determinar o custo-benefício, uma vez que a maioria dos doentes morrem por recidiva da doença num curto período de tempo, mesmo após ressecção curativa ⁽³⁴⁾, como ocorreu no caso descrito. A série de *Sabanathan* ⁽¹⁾ teve uma taxa de mortalidade pós-operatória de 15,6%, no entanto, publicações mais recentes apontam para taxas de 0% a 6,2% para esofagectomias com toracotomia. Taxas de mortalidade pós-operatória mais

reduzidas são também alcançadas pela esofagectomia, especialmente, sem recorrer a toracotomia ⁽⁶⁾. Em tumores que envolvam o terço inferior do esófago e o cárdia ou tumores primários do cárdia, a opção cirúrgica deve ser a gastrectomia total estendendo-se ao esófago baixo ⁽¹⁷⁾. As margens cirúrgicas têm de ser muito mais alargadas do que o usual para carcinomas pavimentocelulares do esófago, uma vez que o melanoma primário do esófago apresenta um padrão de metástases intramurais generalizado ^(1, 17). *Sabanathan* ⁽¹⁾, em 1989, calculou uma sobrevida mediana após ressecção cirúrgica radical de 14 meses, com uma taxa de sobrevida a 5 anos de 4,2%, enquanto a sobrevida mediana após excisão local limitada é de apenas 9 meses. *Volpin* ⁽⁶⁾, em 2002, calculou a taxa de sobrevida a 5 anos após ressecção cirúrgica de 37%. Este aumento das taxas de sobrevida a 5 anos reportadas nas publicações mais recentes pode ser devido ao diagnóstico mais precoce de casos de melanoma primário do esófago ^(2, 7).

Embora qualquer benefício da ressecção cirúrgica na melhoria da sobrevivência seja limitado, vários casos de sobrevivência a longo prazo têm sido relatados após ressecção cirúrgica do esófago. Além disso, a ressecção de metástases, loco-regionais ou distantes, pode também ser benéfico para a sobrevivência a longo prazo ⁽⁹⁾. Ainda, a ressecção cirúrgica com restauração da continuidade gastrointestinal oferece os melhores cuidados paliativos, desde que tal pode ser alcançado com aceitável mortalidade e morbidade ⁽¹⁾.

O tratamento do MPE deve ser baseada no tamanho do tumor, grau de invasão tumoral, presença de invasão ganglionar e/ou metástases à distância, idade superior a 60 anos e co-morbilidades do doente ^(2, 55). Deste modo, quando possível, a cirurgia deve ser o método de tratamento preferencial, uma vez que é o único que influencia a sobrevivência.

Seguidamente, são referidos vários casos clínicos de MPE com sobrevivência a longo prazo encontrados na revisão da literatura realizada e respetiva descrição do tratamento.

Na revisão de *Sabanathan* ⁽¹⁾, houve dois sobreviventes a longo prazo que foram tratados com ressecção cirúrgica, com uma sobrevivência de 6,5 anos e 10 anos respetivamente. *Hamdy* ⁽³⁸⁾ descreveu em 1991 um dos primeiros casos de sobreviventes a longo prazo, num caso de MPE com evidência de invasão da submucosa e várias metástases ganglionares que foi submetido a ressecção cirúrgica dois anos após o início da sintomatologia e encontrava-se vivo 12 anos depois sem evidência de recidiva. *Sabat* ⁽⁴³⁾ relatou também um caso de um sobrevivente a longo prazo de melanoma maligno

primário do esôfago, com tumor que se estendia até à adventícia do esôfago e à pleura do lobo inferior esquerdo do pulmão, tratado apenas com ressecção cirúrgica, que permaneceu livre de doença mais de 7 anos.

Quanto à importância do diagnóstico inicial associado a um melhor prognóstico, *Suzuki* ⁽⁴²⁾ descreve dois casos de MPE em estágio inicial (ambos T1aN0M0) com sobrevivência a longo prazo, que foram tratados com ressecção cirúrgica, estando em remissão aos 33 meses e aos 53 meses, respectivamente. Também *Lohmann* ⁽²¹⁾ reportou na sua revisão um caso em estágio I tratado com cirurgia radical, com uma sobrevivência de 9 anos. *Wang* ⁽⁷⁾ obteve no seu estudo 2 doentes sobreviventes a longo prazo ambos em estágio IA e submetidos a ressecção cirúrgica radical, com uma sobrevivência de 93 meses e 114 meses respectivamente.

Dabrowski ⁽⁵⁷⁾ em 2005 reportou um doente com duas lesões metacrônicas de melanoma primário do esôfago submetidas a ressecção cirúrgica, com uma sobrevivência de 7 anos.

A eficácia da terapia adjuvante com radioterapia, quimioterapia e imunoterapia é ainda controversa no tratamento de MPE.

A radioterapia pós-operatória tem alcançado uma sobrevida mediana mais elevada de 15,6 meses ⁽⁹⁾ e, na revisão de *Sabanathan* ⁽¹⁾, de 16,72 meses. *Li* ⁽⁵⁴⁾ descreve um caso em estágio T2N0 que foi submetido a cirurgia e radioterapia peri-operativamente, com uma sobrevivência de 17 anos. Também *Zhang* ⁽⁵⁶⁾ relata um caso submetido a radioterapia pré e pós-operatória com uma sobrevivência de 16 anos. Esta constatação é muito surpreendente, porque os melanomas malignos não são conhecidos por serem sensíveis à radioterapia ⁽⁹⁾. No entanto, a radioterapia isolada não parece ter um efeito significativo na sobrevivência ⁽⁶⁾, uma vez que a sobrevida mediana foi de apenas 3 meses na revisão de *Sabanathan* ⁽¹⁾, excluindo dois doentes submetidos a radioterapia que sobreviveram 51 meses. Assim, a radioterapia só é eficaz em reduzir a recorrência local como terapia adjuvante, e pode também ter um papel importante no tratamento paliativo de doentes sem indicação cirúrgica ^(1, 6) e com doença obstrutiva ^(17, 34). Nestes casos, também é possível colocar stents metálicos por endoscopia ^(17, 34) ou fazer dilatação por balão para restaurar a continuidade gastrointestinal, como foi tentado fazer no caso apresentado. Há vários casos de tratamento paliativo eficaz com radioterapia descritos na literatura. *Nonoshita* ⁽³⁵⁾ descreve um caso em que a radioterapia paliativa

foi proposta por disfagia e compressão traqueal num doente sem indicação cirúrgica. O doente recebeu radioterapia para tumor primário com gânglios supraclaviculares esquerdos positivos. Observou-se diminuição acentuada de tamanho do tumor com resposta parcial e alívio completo da disfagia. Os doentes com melanomas avançados do esófago inoperáveis poderão assim beneficiar de radioterapia, sendo esta eficaz como tratamento paliativo.

Uma forma de quimioterapia com eficácia confirmada para o melanoma cutâneo é a Dacarbazina (DTIC) e a taxa de resposta do regime de Dartmouth (DTIC + Cisplatina + Carmustina + Tamoxifeno) que provaram ser abordagens eficazes para o melanoma maligno metastático ⁽²⁾. No entanto, um estudo comparou o regime de Dartmouth, CVD (Cisplatina + Vindesina + DTIC) e BOLD (Bleomicina + Vincristina + Lomustina + DTIC) versus administração única de Dacarbazina em doentes com melanoma metastático e não identificou nenhum benefício na sobrevivência ⁽³⁶⁾.

Têm sido publicados vários estudos que investigaram os regimes de quimioterapia padrão do melanoma cutâneo aplicados ao melanoma das mucosas, mostrando que a Dacarbazina tem taxas de resposta comparáveis entre ambos. Porém, a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante não está provada que seja globalmente eficaz, contudo, alguns autores têm descrito casos esporádicos de sucesso. Uma vez que a maioria dos doentes com doença mais avançada que estágio T1b tiveram recorrência da doença um ano após a ressecção cirúrgica, a quimioterapia neoadjuvante poderá ter um papel importante em reduzir o tamanho do tumor, de modo a serem alcançados melhores resultados cirúrgicos ⁽⁷⁾.

A combinação de quimioterapia adjuvante com Dacarbazina (DTIC), Nimustina (ACNU), e Vincristina (VCR), a terapia DAV, tem sido largamente aplicada no tratamento do melanoma maligno cutâneo, e o seu efeito terapêutico é aceite. *Matsutani* ⁽⁴⁴⁾ relatou um caso em que aplicou este esquema após ressecção cirúrgica com uma sobrevivência de 15 meses. *Kato* ⁽⁴⁵⁾, para o mesmo esquema, conseguiu uma sobrevida de 29 meses num doente com metástases ganglionares. Na revisão de *Yu* ⁽¹⁰⁾, um doente foi tratado com radioterapia e quimioterapia adjuvante com a terapia DAV, por doença em estágio T4, com uma sobrevivência de 6 anos.

Itami ⁽³⁹⁾ descreveu o caso de uma mulher diagnosticada com melanoma primário do esófago que recebeu quimioterapia neoadjuvante com Cisplatina (CDDP), e foi

submetida a intervenção cirúrgica. O estágio do melanoma era pT2N0M0. No pós-operatório, foram realizadas mais seis sessões de quimioterapia com CDDP. A doente estava viva e sem evidência de recidiva da doença 11 anos depois.

Gupta ⁽⁴⁸⁾ reportou o caso de MPE com gânglios positivos, tratado com ressecção radical seguida de quimioterapia adjuvante com Dacarbazina, Cisplatina e Vinblastina, no total de seis ciclos. O doente faleceu de recidiva sistêmica após 69 meses.

Naomoto ⁽⁴⁰⁾, em 1998, num doente com presença de doença loco-regional avançada com metástases ganglionares, reportou uma nova abordagem terapêutica, a terapia DAC-TAM, que consistiu em terapia quimio-hormonal pré-operatória e pós-operatória com Dacarbazina (DITC), Nimustina (ACNU), e Cisplatina (CDDP) em conjunto com Tamoxifeno (TAM). Foi observado uma redução do tamanho do tumor de 70% e durante o seguimento de 32 meses não foi encontrada evidência de recidiva. *Uetsuka* ⁽⁴¹⁾ relatou um outro caso com MPE avançado que foi submetido a ressecção radical com quimioterapia, terapia hormonal e imunoterapia pré e pós-operatórias também com terapia DAC-TAM em junção com Interferão beta. Foi realizada terapêutica combinada com Interferão beta e Tamoxifeno durante 7 anos, após 12 cursos de terapia DAC-TAM. O doente permaneceu vivo quase 8 anos após a cirurgia, sem evidência de recidiva. Logo no primeiro ciclo foi conseguida uma diminuição de 30% do tamanho do tumor. Os resultados observados nestes dois casos referidos anteriormente parecem sugerir que a combinação de terapia hormonal e quimioterapia pré e pós-operatória juntamente com ressecção radical, aumenta a possibilidade de remissão da doença ou pelo menos melhora a sobrevivência dos doentes com MPE, uma vez que parece controlar a doença loco-regional e metastática.

A combinação terapêutica de quimioterapia, com Dacarbazina, e imunoterapia, por exemplo, com Interleucina-2 e/ou Interferão alfa, é eficaz no melanoma cutâneo metastático, com uma taxa de resposta que excede os 50% ^(6, 10). Identicamente, a terapêutica combinada com Cisplatina, Vinblastina, Dacarbazina, Interferão alfa-2b e Interleucina-2 no melanoma das mucosas revelou taxas de resposta global de 36% a 47%, com uma sobrevida mediana de 10 a 22 meses ⁽³⁷⁾. Estes esquemas parecem induzir reações imunes específicas e/ou não específicas contra células do melanoma.

Li ⁽⁵⁴⁾ descreve um caso em estágio T1N1 que foi submetido a cirurgia e quimioterapia pós-operatória com Dacarbazina, Cisplatina, Interleucina-2 e Interferão beta-2a, com

uma sobrevivência de 54 meses. *Zhang* ⁽⁵⁶⁾ apresenta um caso na sua revisão tratado com quimioterapia e imunoterapia (Cisplatina, Darcabazina, Vinblastina, Interleucina-2 e Interferão alfa) pré e pós-operatória, com uma sobrevivência de 56 meses. *Sakamoto* ⁽⁴⁶⁾ descreve um caso de um doente com MPE e metástases ganglionares e pulmonar, que foi submetido a ressecção cirúrgica e terapêutica combinada que incluía a injeção endoscópica de Interferão beta e quimioterapia sistémica com terapia DAV. Foi observada uma remissão parcial sustentada por 18 meses após o diagnóstico. Também *Kawada* ⁽⁴⁷⁾ publicou um caso tratado com terapia DAV e Interferão beta pré e pós-operatória, num tumor com envolvimento da submucosa e cervical. Durante os 7 anos de acompanhamento, não foi encontrada nenhuma evidência de recidiva local ou metastática. Esta estratégia de tratamento tem potencial para fornecer um bom tratamento paliativo aos doentes com MPE avançado e metástases extensas. Pode também ter um papel importante como terapia neoadjuvante e/ou adjuvante e devem ser considerada quando a ressecção cirúrgica é uma opção terapêutica ^(46,47).

No entanto, os casos de MPE tratados com quimioterapia, imunoterapia e hormonoterapia são reduzidos para defender recomendações específicas.

Outra estratégia terapêutica foi avançada por *Wayman* ⁽⁴⁹⁾, num doente de idade avançada e sem indicação cirúrgica, foi administrada radioterapia endoluminal através de um cateter colocado por via endoscópica no tumor principal, juntamente com ablação a laser endoscópica de vários nódulos dispersos com laser Nd:YAG. Ao fim de 5 anos, o doente continuava assintomático e não apresentava recorrência endoscópica. Este regime aliviou a disfagia e odinofagia e levou, também, a uma sobrevivência prolongada. Sem dúvida, a redução no volume do tumor no início foi resultado da ablação a laser, mas a prolongada remissão da doença macroscópica sugere que a radioterapia endoluminal tenha tido um efeito mais prolongado. Dado o mau resultado de outras estratégias terapêuticas, esta abordagem pode ser considerada como terapêutica paliativa em doentes idosos e/ou sem indicação cirurgia com tumores localmente avançados e obstrutivos.

Para tumores polipoides pediculados, na ausência de metástase ganglionar, a ressecção endoscópica (polipectomia) poderá ser uma opção como terapêutica paliativa, em doentes com co-morbilidades que impossibilitam a cirurgia, tendo em conta a taxa de mortalidade pós-operatória de 15% da abordagem padrão com toracotomia ^(1,17).

A ressecção endoscópica da mucosa (EMR) deve ser restrita a casos altamente selecionados de MPE em estágio inicial e deve ser complementada por exame histológico cuidadoso, assegurando margens livres de tumor, e posterior acompanhamento seriado. A EMR pode ser aplicada com sucesso, mesmo repetidamente, no tipo plano do MPE, uma vez que este tipo apenas apresenta invasão superficial. A EMR é auxiliada por ultrassonografia esofágica para a avaliação pré-operatória da profundidade da invasão tumoral e avaliação de metástases ganglionares, e está indicada para tumores limitados à mucosa e excluída em tumores com invasão da submucosa ou presença de metástases ganglionares ⁽¹⁷⁾.

Kimura ⁽⁵⁰⁾, em 2005, descreveu o primeiro caso em que a EMR foi usada para tratar um melanoma primário do esôfago do tipo plano, estando o doente assintomático aos 15 meses, no entanto, ao exame histológico embora a lesão fosse confinada à mucosa, já tinha invasão vascular e linfática. O que significa que a decisão para recorrer a esta técnica deve ser cuidadosamente ponderada, mesmo na presença de lesões aparentemente em estágio inicial. *Morita* ⁽⁵¹⁾ reportou depois um caso de um sobrevivente a longo prazo, em seguimento 8 anos após o diagnóstico inicial, que apresentava múltiplos melanomas em estágio inicial, com invasão tumoral limitada à mucosa sem metástases ganglionares. As lesões eram todas do tipo plano e o controle da doença foi alcançado com repetidas ressecções endoscópicas da mucosa.

A imunoterapia, utilizando células dendríticas derivadas de monócitos autólogos pulsados com os epitopos peptídicos de antígenos associados a melanoma (MAGE-1, MAGE-3) em associação com imunoterapia passiva com células NK ativadas, é uma alternativa proposta para o tratamento adjuvante do MPE. *Ueda* ⁽⁵²⁾ descreve dois casos usando este tratamento, ambos com ressecção radical seguida de quimioterapia adjuvante com terapia DAV e Interferão alfa. O primeiro caso teve uma sobrevivência de 34 meses e o segundo caso estava vivo aos 49 meses de pós-operatório.

Nesta revisão da literatura foram referidos 17 casos de sobrevivência superior a 5 anos, todos estes casos foram submetidos a cirurgia exceto um caso, tratado com radioterapia endoscópica e ablação a laser. Destes, 9 casos fizeram apenas ressecção cirúrgica e 7 casos foram também submetidos a terapia adjuvante de vários tipos. Foram também descritos alguns casos que evidenciam a importância do diagnóstico precoce, com

melhores prognósticos associados a lesões que não ultrapassam a mucosa e sem evidência de metástases ganglionares.

A análise molecular poderá identificar alvos terapêuticos como uma opção para o tratamento específico em tumores de alto grau de malignidade. Tal como o melanoma cutâneo, o MPE também expressa KIT e PDGFRA, no entanto, não são identificadas mutações⁽⁵³⁾, o que está de acordo com o que foi encontrado no caso clínico descrito. A detecção destas mutações por análise molecular é pertinente, uma vez que a sua presença, embora rara, no MPE poderá estar relacionada com a resposta à terapia com inibidor de tirosina-cinase, Imatinib. Além disso, imunorreatividade para o KIT e PDGFRA sugerem fortemente que os tumores são melanomas, o que pode ajudar no diagnóstico de MPE^(17, 53). O MPE pode ainda expressar imunorreatividade para MiTF, fator de transcrição dos melanócitos, entre outros tipos celulares, e foi primeiramente observado por *Bisceglia*⁽¹⁷⁾.

Assim como o melanoma cutâneo, o MPE pode também expressar recetores de estrogénio e progesterona, que é o princípio biológico que favorece a resposta terapêutica ao Tamoxifeno observada em alguns casos⁽¹⁷⁾.

Ainda, uma série de genes como CDKN2A, PTEN e BRAF estão envolvidos no processo de carcinogénese do melanoma. No entanto, as alterações genéticas no MPE não têm sido bem documentadas⁽⁵⁴⁾. As mutações do BRAF são mais raras nos melanomas das mucosas, com uma incidência de 5% contra os 56% a 59% observados nos melanomas cutâneos, sendo as mutações do KIT identificadas mais frequentemente, em cerca de 14%⁽³⁷⁾.

Conclusão

O melanoma primário do esófago é uma neoplasia muito rara com um prognóstico muito reservado devido ao seu comportamento biológico extremamente agressivo, tal como observado no caso clínico aqui descrito. Além disso, o seu diagnóstico pode passar muitas vezes despercebido e requer uma enorme suspeita clínica. O diagnóstico de MPE deverá ser proposto quando uma lesão melanótica é observada durante a endoscopia digestiva alta. Este tumor é muitas vezes confundido com carcinoma pouco diferenciado, pelo que nestes casos se deve realizar estudo imunohistoquímico para

marcadores de melanócitos. A doença de refluxo gastro-esofágico poderá ser o principal fator de risco para o MPE, uma vez que está associada ao desenvolvimento de melanocitose, que é a sua lesão precursora. Para o estadiamento tumoral deve ser usada a ultrassonografia endoscópica e a FDG-PET, uma vez que são os melhores métodos a correlacionar o diagnóstico clínico com o anatomopatológico.

Quanto ao tratamento, devido à sua baixa incidência, não é possível, até ao momento, estabelecer diretivas precisas, uma vez que apenas é possível analisar casos isolados e pequenas séries mono-institucionais. No entanto, os melhores resultados foram alcançados com cirurgia radical na doença loco-regional, com comprovado aumento da sobrevivência, pelo que em doentes que o tolerem, esta é a abordagem “gold-standard”. Recentemente, verificou-se um aumento da taxa de sobrevida a 5 anos devido ao aumento do diagnóstico precoce, o que enfatiza a sua importância. Os melhores prognósticos são alcançados em lesões do tipo plano à observação endoscópica e invasão até à mucosa, sem metástases ganglionares ou invasão à distância. No caso clínico descrito, a invasão tumoral era até à submucosa, no entanto, apresentava já metástases ganglionares, o que contribuiu para o mau prognóstico observado, com uma sobrevivência de 7 meses. A classificação TNM para o melanoma do trato aerodigestivo superior é a que melhor correlaciona o estadiamento das lesões com o prognóstico efetivo. O tratamento deve, contudo, ser prontamente iniciado e ajustado individualmente.

Agradecimentos

Ao Dr. Rui Casaca, por ter aceite ser meu orientador e pelo precioso tempo que me disponibilizou.

À Dra. Joanhina Costa Rosa, do departamento de Anatomia Patológica do I.P.O. de Lisboa, que gentilmente me cedeu as imagens histológicas do caso clínico descrito.

Bibliografia

- (1) Sabanathan S, Eng J, Pradhan GN. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1475-1481.
- (2) Iwanuma Y, Tomita N, Amano T, Isayama F, Tsurumaru M, Hayashi T, Kajiyama Y. Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. *J Gastroenterol* 2012, 47: 21-28.
- (3) Chalkiadakis G, Wihlm JM, Morand G, Weill-Bousson M, Witz JP. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1985;39:472-5.
- (4) De la Pava S, Nigogosyan G, Pickner JW, Cabrera A. Melanosis of the esophagus. *Cancer* 1963; 16: 48-50.
- (5) Ohashi K, Kato Y, Kanno J, Kasuga T. Melanocytes and melanosis of the oesophagus in Japanese subjects—analysis of factors affecting their increase. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417:137-43.
- (6) Volpin E, Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report and review of the literature. *Dis Esophagus.* 2002;15:244-9.
- (7) Wang S, Tachimori, Hokamura N, Igaki H, Kishino T, Kushima R. Diagnosis and Surgical Outcomes for Primary Malignant Melanoma of the Esophagus: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1002-7.
- (8) Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953;6:1-45.
- (9) Adili F, Monig SP. Surgical Therapy of Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1461-3.
- (10) Yu H, Huang XY, Li Y, Xie X, Zhou JL, Zhang LJ, Fu JH, Wang X. Primary malignant melanoma of the esophagus: a study of clinical features, pathology, management and prognosis. *Diseases of the Esophagus* 2011;24: 109-113.
- (11) Chang F, Deere H. Esophageal melanocytosis morphologic features and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:552-7.
- (12) Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(8):739-753.
- (13) Sharma SS, Venkateswaran S, Chacko A, Mathan M. Melanosis of the esophagus: an endoscopic, histochemical, and ultrastructural study. *Gastroenterology* 1991;100:13-16.

- (14) Yamazaki K, Ohmori T, Kumagai Y, Makuuchi H, Eyden B. Ultrastructure of oesophageal melanocytosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;418: 515-522.
- (15) Maroy B, Baylac F. Primary malignant esophageal melanoma arising from localized benign melanocytosis. *Clin Res Hepatol Gastroentero* 2013;37(2):65-67.
- (16) Oshiro T, Shimoji H, Matsuura F, Uchima N, Kinjo F, Nakayama T, Nishimaki T. Primary malignant melanoma of the esophagus arising from a melanotic lesion: report of a case. *Surg Today* 2007;37:671-5.
- (17) Bisceglia M, Perri F, Tucci A, Tardio M, Panniello G, Vita G, Pasquinelli G. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol* 2011;18:235-52.
- (18) Yoo C, Levine M, McLarney J K, Lowry M. Primary malignant melanoma of the esophagus: radiographic findings in seven patients. *Radiology* 1998; 209: 455-459.
- (19) Watanabe H, Yoshikawa N, Suzuki R, Hirai Y, Yoshie M, Ohshima H, Takahashi M, Takai M, Hosoda S, Asanuma K. Malignant amelanotic melanoma of the esophagus. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 209-212.
- (20) Zheng J, Mo H, Ma S, Wang Z. Clinicopathological findings of primary esophageal malignant melanoma: report of six cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):7230-7235.
- (21) Lohmann CM, Hwu WJ, Iversen K, Jungbluth AA, Busam KJ. Primary malignant melanoma of the oesophagus: a clinical and pathological study with emphasis on the immunophenotype of the tumours for melanocyte differentiation markers and cancer/testis antigens. *Melanoma Res* 2003;13:595-601.
- (22) Joob A, Haines G, Kies M, Shields T. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1995;60:217-222.
- (23) DiCostanzo DP, Urmacher C. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 1987;11:46-52.
- (24) Li YH, Li X, Zou XP. Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report. *World J Gastroenterol* 2014;20(10):2731-4.
- (25) Das Gupta T, Brasfield R. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1964;88:969-973.
- (26) Sanchez A, Wu TT, Prieto V, Rashid A, Hamilton S, Wang H. Comparison of primary and metastatic malignant melanoma of the esophagus: clinicopathologic review of 10 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(10):1623-9.

- (27) Lin PW, Lee RC, Chern MS, Chiang JH, Chang CY. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. *J Chin Med Assoc* 2006;69(7):334-337.
- (28) Lu TJ, Huang TW, Lee SC. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Hematol Oncol Stem Cel Ther* 2008; 1(4): 246-248.
- (29) Okano K, Sugiyama Toru, Akamoto S, Yachida S, Usuki H, Wakabayashi H, Maeta H. ¹⁸F-FDG accumulations in primary malignant melanoma of the esophagus. *Surgery* 2006;140:118-9.
- (30) Yonal O, Ibrism D, Songur Y, Cakaloglu Y, Tuncer K, Kırımıoğlu H, Ozdil S. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. *Case Rep Gastroenterol* 2013;7:272-276.
- (31) Cadili A. Primary melanoma of the esophagus: a rare and challenging problem. *South Med J* 2009;102(9):883-4.
- (32) Ahn JY, Hwang HS, Park YS, Kim HR, Jung HY, Kim JH, Lee SE, Kim MA. Endoscopic and pathologic findings associated with clinical outcomes of melanoma in the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 2014 Aug;21(8):2532-9.
- (33) American Joint Commission on Cancer (AJCC): Cancer Staging Manual - Seventh Edition. New York: Springer; 2010.
- (34) Morita F, Ribeiro U, Sallum R, Tacconi M, Takeda F, Rocha J, Ligabó G, Melo E, Pollara W, Cecconello I. Primary malignant melanoma of the esophagus: a rare and aggressive disease. *World J Surg Oncol* 2013;11:210.
- (35) Nonoshita T, Shioyama Y, Nomoto S, Ohga S, Ohnishi K, Atsumi K, Terashima K, Matsuura S, Nakamura K, Hirata H, Honda H. Effective palliative radiotherapy in primary malignant melanoma of the esophagus: a case report. *Cases J* 2009;2:6928.
- (36) Lens MB, Eisen TG. Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2205-11.
- (37) Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, Arbesman J, Kim J, Koon HB, Honda K3, Cooper KD, Gerstenblith MR. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):366-75.
- (38) Hamdy F C, Smith JHF, Kennedy A, Thorpe JAC. Long survival after excision of a primary malignant melanoma of the oesophagus. *Thorax* 1991;46:397-398.
- (39) Itami A, Makino T, Shimada Y, Imamura M. A case of primary malignant melanoma of the esophagus with long-term survival. *Esophagus* 2004; 1:135-137.
- (40) Naomoto Y, Perdomo JA, Kamikawa Y, Haisa M, Yamatsuji T, Kenzo A, Taguchi K, Hara K, Tanaka N. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus: Report of a

- Case Successfully Treated with Pre- and Post-operative Adjuvant Hormone-Chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28(12):758-761.
- (41) Uetsuka H, Naomoto Y, Fujiwara T, Shirakawa Y, Noguchi H, Yamatsuji T, Haisa M, Matsuoka J, Gunduz M, Takubo K, Tanaka N. Primary malignant melanoma of the esophagus: long-term survival following pre- and postoperative adjuvant hormone/chemotherapy. *Dig Dis Sci* 2004;49(10):1646-51.
- (42) Suzuki H, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Yamaguchi H, Igaki H, Tachimori Y, Kato H. Two cases of early-stage esophageal malignant melanoma with long-term survival. *Pathol Int* 2008 Jul;58(7):432-5.
- (43) Sabat J, Mannan R, Legasto A, Connery C. Long-term survivor of primary malignant melanoma of the esophagus treated with surgical resection. *Int J Surg Case Rep* 2015; 6: 182-185.
- (44) Matsutani T, Onda M, Miyashita M, Hagiwara N, Akiya Y, Takubo K, Yamashita K, Sasajima K. Primary malignant melanoma of the esophagus treated by esophagectomy and systemic chemotherapy. *Dis Esophagus* 2001;14(3-4):241-4.
- (45) Kato H, Watanabe H, Tachimori Y et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: report of four cases. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21: 306-313.
- (46) Sakamoto H, Uedo N, Iishi H, Higashino K, Ishihara R, Mitani K, Narahara H, Tatsuta M, Mano M, Ishiguro S. Treatment of primary malignant melanoma of the esophagus with endoscopic injection of interferon-beta combined with systemic chemotherapy: a case report. *Gastrointest Endosc* 2003;57(6):773-777.
- (47) Kawada K, Kawano T, Nagai K, Nishikage T, Nakajima Y, Tokairin Y, Ogiya K, Tanaka K, Iwai T. Local injection of interferon beta in malignant melanoma of the esophagus as adjuvant of systemic pre- and postoperative DAV chemotherapy: case report with 7 years of long-term survival. *Gastrointest Endosc* 2007 Aug;66(2):408-10.
- (48) Gupta V, Kochhar R, Sinha SK, Das A. Primary malignant melanoma of the esophagus: long-term survival after radical resection. *J Thorac Oncol* 2009;4(9):1180-2.
- (49) Wayman J, Irving M, Russell N, et al. Intraluminal radiotherapy and Nd:YAG laser photoablation for primary malignant melanoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;59:927-929.
- (50) Kimura H, Kato H, Sohda M, et al. Flat-type primary malignant melanoma of the esophagus treated by EMR: case report. *Gastrointest Endosc* 2005;61:787-789.

- (51) Morita S, Miyamoto S, Matsumoto S, et al. Multiple earlystage malignant melanoma of the esophagus with long followup period after endoscopic treatment: report of a case. *Esophagus* 2009;6:249-252.
- (52) Ueda Y, Shimizu K, Itoh T, Fuji N, Naito K, Shiozaki A, Yamamoto Y, Shimizu T, Iwamoto A, Tamai H, Yamagishi H. Induction of peptide-specific immune response in patients with primary malignant melanoma of the esophagus after immunotherapy using dendritic cells pulsed with MAGE peptides. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 140-145.
- (53) Terada T. Amelanotic malignant melanoma of the esophagus: report of two cases with immunohistochemical and molecular genetic study of KIT and PDGFRA. *World J Gastroenterol* 2009;15:2679-2683.
- (54) Li B, Lei W, Shao K, Zhang C, Chen Z, Shi S, et al. Characteristics and prognosis of primary malignant melanoma of the esophagus. *Melanoma Res* 2007;17:239-42.
- (55) Cheung MC, Perez EA, Molina MA, Jin X, Gutierrez JC, Franceschi D, et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:731-8.
- (56) Zhang H, Wang LJ, Zhao J. Primary malignant melanoma of esophagus: Report of four cases and review of the literatures. *Chin J Cancer Res* 2002;14(2):149-153.
- (57) Dabrowski A, Zinkiewicz K, Szumilo J, et al. Unusual clinical course of metachronous melanomas of the upper digestive system. *World J Gastroenterol* 2005;11:2197-2199.