

RELATO DE CASO

# Melanoma com metástase bilateral em ovários: relato de caso em paciente jovem com BRAF mutado

## Bilateral ovarian metastatic melanoma: a case report in a young patient with mutated BRAF

Samya Hamad Mehanna<sup>1</sup> , Júlia Costa Linhares<sup>2\*</sup> ,  
Emily Karoline Araujo Nonato dos Santos<sup>1</sup> ,  
Juliana Fontes Noguchi<sup>1</sup> , Teresa Cristina Cavalcanti<sup>3</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** O melanoma cutâneo figura como principal causa de óbitos relacionados às neoplasias da pele. Avanços medicamentosos têm desempenhado papel crucial na redução da mortalidade, sobretudo em pacientes com mutação no gene BRAF, direcionando terapias específicas para esse oncogene. **Relato de caso:** Mulher de 27 anos diagnosticada com melanoma em membro superior direito, tratada com amputação do membro. Após quatro anos, foi transferida para outro serviço, por queixas de cefaleia intensa, náuseas, diminuição progressiva da acuidade visual, vômitos e perda ponderal nos últimos dois meses. Exames de imagem revelaram múltiplos nódulos na região encefálica, além disso foram identificadas massas ovarianas bilaterais. A análise histológica e imuno-histoquímica, após ressecção cirúrgica, confirmou a origem metastática em ambos os locais. Além disso, o estudo molecular do gene BRAF revelou a presença da mutação na paciente. O plano terapêutico da equipe médica incluía a administração de Dabrafenibe e Trametinib, agentes direcionados à terapia anti-BRAF, porém a paciente foi a óbito no período de espera pelo tratamento. **Discussão:** Entre os locais de metástase de melanoma cutâneo, destacam-se órgãos ginecológicos em mulheres em idade fértil. A mutação no gene BRAF está frequentemente associada ao diagnóstico de melanoma em pacientes jovens, de ascendência caucasiana e com alta exposição solar. Nos casos metastáticos, terapias-alvo direcionadas têm demonstrado eficácia quando iniciadas precocemente. **Conclusão:** O melanoma continua sendo uma doença desafiadora, demandando abordagem multidisciplinar para avaliação de casos disseminados, exigindo intervenção rápida e individualizada.

**Palavras-chave:** melanoma; metástase; ovário; BRAF.

### ABSTRACT

**Introduction:** Cutaneous melanoma stands as the leading cause of deaths related to skin neoplasms. Medicinal advancements have played a crucial role in reducing mortality, particularly in patients with BRAF gene mutations, guiding specific therapies for this oncogene. **Case report:** A 27-year-old woman diagnosed with melanoma in the right upper limb, treated with limb amputation. After four years, she was transferred to another service due to complaints of severe headache, nausea, progressive decrease in visual acuity, vomiting, and weight loss in the last two months. Imaging exams revealed multiple nodules in the brain region, and bilateral ovarian masses were also identified. Histological and immunohistochemical analysis, after surgical resection, confirmed metastatic origin in both locations. Furthermore, a molecular study of the BRAF gene revealed the presence of mutation in the patient. The medical team's therapeutic plan included the administration of Dabrafenib and Trametinib, agents targeting anti-BRAF therapy; however, the patient died during the waiting period for treatment. **Discussion:** Among the sites of cutaneous melanoma metastasis, gynecological organs stand out in women of childbearing age. BRAF gene mutation is frequently associated with the diagnosis of melanoma in young patients of Caucasian descent and with high sun exposure. In metastatic cases, targeted therapies have shown efficacy when initiated early. **Conclusion:** Melanoma remains a challenging disease, requiring a multidisciplinary approach for the evaluation of disseminated cases, demanding rapid and individualized intervention.

**Keywords:** melanoma; metastasis; ovary; BRAF.

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>3</sup>Hospital Universitário Mackenzie do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

\*Autor correspondente: [juliacostalinhares93@gmail.com](mailto:juliacostalinhares93@gmail.com)

Conflitos de interesse: as autoras declaram não haver conflitos de interesse

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 29/01/2024 – Aprovado em: 04/04/2025.

## INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo, tumor maligno originário dos melanócitos, representa em média 5% dos cânceres de pele, porém é responsável por aproximadamente 80% das mortes causadas por essas neoplasias<sup>1</sup>, sendo considerada a forma mais letal entre as malignidades da pele<sup>2</sup>. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimava que, em 2023, o número de casos novos chegaria a 8.980, correspondendo ao risco de 4,13 por 100 mil habitantes<sup>3</sup>.

Embora se tenha observado incremento na incidência de melanoma em países desenvolvidos (mais de 320% nos Estados Unidos desde meados dos anos 1970), a mortalidade vem apresentando redução, com queda de quase 30% na última década, segundo dados norte-americanos. Parte desse fenômeno é resultante de novas terapias-alvo e imunoterapia aprovadas para o tratamento<sup>4</sup>. O BRAF é um dos oncogenes mais frequentemente mutados no melanoma cutâneo e tem sido foco importante de estratégias terapêuticas<sup>5</sup>.

## OBJETIVO

Nesse contexto, este estudo objetiva relatar um caso de melanoma metastático em regiões occipital, maxilar e ovários em paciente de 27 anos, com mutação no gene BRAF. Este relato de caso foi devidamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e aprovado sob o número do CAAE: 46320521.5.0103 e com o parecer consubstanciado no número 4.462.396.

## RELATO DE CASO

Mulher de 27 anos diagnosticada com melanoma no membro superior direito (MSD), em fevereiro de 2018, tratada com exérese da lesão em serviço de origem. Em março de 2019, apresentou recidiva com extensa área de necrose. A conduta adotada foi seguir a amputação do MSD, havendo margens cirúrgicas comprometidas, segundo relato anatomopatológico.

A paciente deu entrada no nosso serviço em setembro do mesmo ano, com quadros de cefaleia intensa, náuseas, diminuição progressiva da acuidade visual, vômitos e perda ponderal nos últimos dois meses.

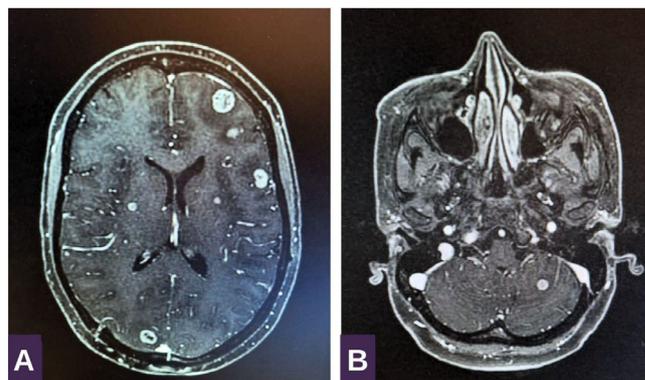
Ao exame físico, apresentou pupilas isofotorreagentes, mobilidade dos membros sem alterações e força preservada. Além disso, foram identificadas lesões palpáveis na área clavicular esquerda, aumento dos gânglios axilares em ambos os lados e abdome indolor, porém com nódulos palpáveis nos quadrantes inferiores bilateralmente.

Em seguida, foi solicitado ressonância magnética (RNM) encefálica e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome. O resultado da RNM evidenciou múltiplas lesões em hemisférios cerebrais e cerebelares, que afetavam principalmente o giro frontal médio esquerdo, lóbulo parietal superior esquerdo e precuneus

esquerdo. A maior delas localizava-se na região occipital direita (Figuras 1A e 1B). Algumas lesões apresentavam sinais de hemorragia subaguda/melanina com hipersinal espontâneo em T1, suspeito de implantação secundária.

Na TC de tórax, constatou-se a presença de micronódulo subpleural no segmento lateral do lobo médio, linfonomegalia axilar direita sugestiva de implante secundário e nódulos subcutâneos aderidos à superfície do músculo peitoral maior à esquerda. Ademais, foram identificadas massas sólido-císticas, heterogêneas de contornos lobulados, conteúdo hipodenso e realce heterogêneo em regiões anexas bilateralmente, suspeitas para metástases (Figura 2).

Diante dos resultados, optou-se pela ressecção da maior lesão encefálica por meio de microneurocirurgia, com evolução favorável e sem



**Figura 1.** Ressonância magnética de crânio. **(A)** Múltiplos nódulos implantados em diversos pontos do hemisfério cerebral. **(B)** Presença de nódulo com hipersinal acometendo a região cerebelar.



**Figura 2.** Tomografia computadorizada de abdome e pelve. Massas anexas bilaterais e de caráter heterogêneo. A massa aneural direita media 49 x 69 mm no plano axial e tinha contato direto com o reto e as alças intestinais. Já a massa esquerda media 74 x 88 mm no plano coronal e mantinha íntima relação com os vasos ilíacos externos.

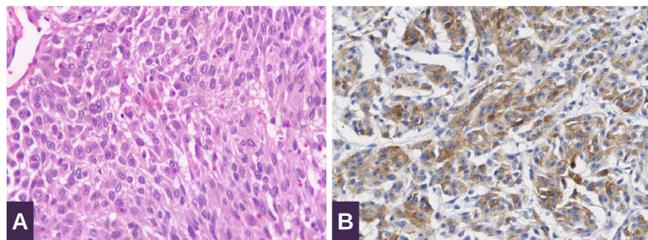
complicações. A análise anatomopatológica (Figura 3A) identificou uma lesão pouco diferenciada de origem neoplásica na região occipital, já a imuno-histoquímica complementar (Figura 3B) demonstrou positividade para S100, Melan-A e HMB45, além de negatividade para CK AE1/AE3, resultados compatíveis com melanoma metastático.

Em outubro de 2019, a paciente iniciou radioterapia composta por dez sessões, no entanto, em decorrência da gravidade da doença, a paciente começou a sofrer de dores abdominais intensas que não eram controladas pela analgesia, por esse motivo, optou-se pela cirurgia citoredutora em dezembro, com o objetivo de amenizar danos, incluindo a histerectomia subtotal e a anexectomia bilateral no procedimento realizado pela equipe de ginecologia.

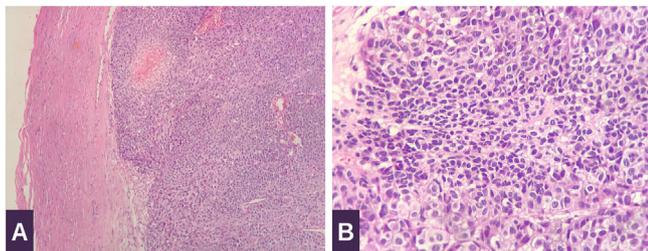
As amostras foram encaminhadas para análise anatomopatológica, a qual identificou neoplasia maligna pouco diferenciada compatível com melanoma metastático nos ovários (Figura 4), enquanto na cavidade uterina e nas trompas não foi observada infiltração tumoral.

A paciente teve boa recuperação pós-operatória e recebeu alta hospitalar logo em seguida. Diante da agressividade do quadro e da idade da paciente, procedeu-se à análise molecular do gene BRAF (gene da RAF quinase do tipo B), revelando a presença de mutação.

Em janeiro de 2020, na consulta de acompanhamento com a equipe de oncologia clínica, decidiu-se iniciar a quimioterapia endovenosa, utilizando combinação de cisplatina, vimblastina e dacarbazina.



**Figura 3.** Melanoma metastático em região occipital. **(A)** Neoplasia pouco diferenciada (microscopia óptica, hematoxilina-eosina, 400x). **(B)** Positividade para HMB45 (microscopia óptica, imuno-histoquímica, 400x).



**Figura 4.** Melanoma metastático em ovário. **(A)** Panorama das células tumorais (microscopia óptica, hematoxilina-eosina, 40x). **(B)** Detalhe nuclear da neoplasia pouco diferenciada (microscopia óptica, hematoxilina-eosina, 400x).

Durante esse mesmo encontro, observou-se uma lesão exofítica extensa, endurecida e dolorosa na arcada dentária superior da paciente, em região maxilar direita, que foi prontamente biopsiada. O exame histopatológico revelou neoplasia pouco diferenciada compatível com melanoma metastático.

A paciente conseguiu liberação judicial de Dabrafenibe e Trametinib em abril de 2020, que seriam implementados no tratamento direcionado à terapia-alvo anti-BRAF, porém evoluiu para óbito antes do início, após complicações de quadro grave de infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19).

## DISCUSSÃO

O melanoma cutâneo é a forma agressiva de câncer de pele, cuja incidência tem projeções de aumento nas próximas décadas<sup>4</sup>. As metástases podem afetar diversos sítios, incluindo pulmões, mediastino, cérebro, fígado e tecido ósseo<sup>6</sup>. Implantes secundários no sistema nervoso central (SNC) não são considerados incomuns e, quando detectados, são relacionados à sobrevida restrita a meses<sup>7</sup>. Metástases em ovários são pouco relatadas na literatura mundial<sup>8,9</sup>, embora se estime que cerca de 20% dos pacientes que vão a óbito por melanoma são acometidos por metástases anexiais, conforme estudo realizado em avaliações de necropsias<sup>10</sup>.

Diversos fatores de risco genéticos, epigenéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento desse câncer. A influência dose-dependente das radiações UV está bem sedimentada na literatura. Essas radiações promovem danos diretos ao DNA, com mutações pró-carcinogênicas subsequentes, que promovem inflamação e estresse oxidativo, além de estimular moléculas imunossupressoras<sup>5</sup>.

Na avaliação clínica do melanoma cutâneo, é necessário anamnese e inspeção visual de pele com atenção para avaliar os principais sinais: coloração escurecida e desigual da lesão, bordos irregulares, assimetria, diâmetro aumentado e evolução rápida. Entretanto, o diagnóstico só é confirmado após biópsia da pele por *shaving*, *punch* ou preferencialmente biópsia excisional, capaz de retirar a lesão inteira com margens de segurança de 2 mm<sup>11</sup>. Ainda, em pacientes com linfonodomegalia volumosa ou doença metastática, onde a lesão primária cutânea é desconhecida, porém quando há suspeita de melanoma, recomenda-se a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com sensibilidade e especificidade acima de 90%<sup>11</sup>.

Na análise histológica, os melanomas da pele são caracterizados pela presença aumentada de melanócitos atípicos, seja na epiderme (proliferação pagetoide) ou na junção dermoepidérmica (proliferação lentiginosa)<sup>11</sup>. Pode haver dois padrões de crescimento: radial, com crescimento expansivo para a periferia, na camada epidérmica, e vertical, em que as células neoplásicas migram para camadas profundas da derme. Neste último caso, tem-se um tumor mais invasivo e de pior prognóstico<sup>12</sup>.

O tratamento inicial consiste na excisão completa do tumor primário, incluindo todo o tecido subcutâneo, até a fáscia, com margens de segurança a serem avaliadas microscopicamente. Havendo ainda suspeita clínica ou radiológica, é recomendada a avaliação de metástases linfonodais por meio da pesquisa do linfonodo sentinela. Quando o linfonodo sentinela é positivo, recomenda-se a excisão cirúrgica de toda a cadeia linfonodal afetada<sup>12</sup>.

Nos últimos anos, houve significativo avanço na avaliação de perfil molecular dos melanomas, observando-se que a identificação das mutações relacionadas à doença influencia o prognóstico e a resposta a terapias. Algumas das proteínas mais frequentemente mutadas pertencem à via de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAP-K) e incluem o NRAS e o BRAF, este último com frequência relacionado a diagnósticos de melanomas em pacientes jovens, de raça branca e com alta exposição solar<sup>5</sup>.

O uso de terapia adjuvante, como o Interferon- $\alpha$ 2b, deve ser individualizado, não sendo recomendado para todos os casos<sup>12</sup>. Em se tratando de melanomas metastáticos, uma possibilidade terapêutica é a quimioterapia, sendo a Dacarbazina e a Temozolomide as drogas mais utilizadas. Podem também ser administrados imunobiológicos (Ipilimumab, IFN-alfa e IL-2), inibidores do gene BRAF e inibidores MEK, entre outros<sup>13</sup>.

Avanços no campo da terapia nanotecnológica foram traçados; atualmente existem terapias com nanotúbulos de carbono, nanopartículas de cobre, ouro e lipídio. Apesar das inúmeras possibilidades de tratamento do melanoma, ele continua sendo uma doença altamente agressiva e, muitas vezes, resistente às intervenções terapêuticas<sup>13</sup>.

## Fortalezas

Nosso relato contribui para a literatura por descrever uma metástase ovariana bilateral de melanoma em paciente jovem com mutação de gene BRAF. A apresentação clínica e os dados diagnósticos bem documentados ajudam outros profissionais a

reconhecerem padrões atípicos da doença. A atuação integrada de diferentes especialidades também reforça a importância do cuidado multidisciplinar.

## Limitações

Como se trata de um estudo do tipo relato de caso, há limitações inerentes quanto à generalização dos achados. A ausência de seguimento prolongado da paciente, devido ao desfecho precoce por complicações associadas à infecção por SARS-CoV-2, impossibilita avaliar a resposta à terapia-alvo proposta.

## CONCLUSÃO

Relatamos o caso de uma mulher de 27 anos com múltiplas metástases de melanoma, incluindo sítio ovariano. A avaliação da doença em pacientes jovens deve ser individualizada, uma vez que o princípio biológico e imunológico tumoral contém particularidades por faixa etária. Por fim, o atendimento por equipe multidisciplinar é fundamental na escolha do melhor tratamento para casos desafiadores nessa população.

## Aprovação do comitê de ética em pesquisa

Trabalho submetido e aprovado pelo CEP do Instituto Presbiteriano Mackenzie, com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 46320521.5.0103 e com o parecer substanciado número 4.462.396.

## Participação de cada autor

SHM: Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados. JCL: Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Investigação, Visualização. EKANS: Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Visualização. JFN: Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Visualização. TCC: Supervisão, Validação, Visualização.

## REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute. Cancer stat facts: melanoma of the skin [Internet]. 2020 [acessado em 29 jan 2024]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
2. Rashid S, Shaughnessy M, Tsao H. Melanoma classification and management in the era of molecular medicine. *Dermatol Clin*. 2023;41(1):49-63. <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.07.017>
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA; 2023 [acessado em 29 jan 2024]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
4. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of melanoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(4):63. <https://doi.org/10.3390/medsci9040063>
5. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF mutations in melanoma: biological aspects, therapeutic implications, and circulating biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16):4026. <https://doi.org/10.3390/cancers15164026>
6. Mendel A, Terzibachian JJ, Aubin F, Malicenco L, Ramanah R, Riethmuller D. Ovarian metastasis of a malignant melanoma: a

- case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(5):461-2. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.02.016>
7. Oliva IG, Tawbi H, Davies MA. Melanoma brain metastases current areas of investigation and future directions. *Cancer J.* 2017;23(1):68-74. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000237>
  8. Boutis A, Valeri R, Korantzis I, Valoukas D, Andronikidis I, Andreadis C. Delayed malignant melanoma recurrence simulating primary ovarian cancer: case report. *World J Surg Oncol.* 2008;6:124. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-6-124>
  9. Gencer FK, Babaoğlu B, Kurt ZKU, Nacar HY, Bektaş S. Ovarian malignant melanoma metastasized from skin mimicking a benign cyst: a rare case report and mini-review of the literature. *The European Research Journal.* 2023;9(3):605-10. <https://doi.org/10.18621/eurj.1100943>
  10. Piura B, Kedar I, Ariad S, Meirovitz M, Yanai-Inbar I. Malignant melanoma metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol.* 1998;68(2):201-5. <https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4919>
  11. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous melanoma—a review in detection, staging, and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):25-38. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.005>
  12. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(3):446-60. <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e31829ad411>
  13. Mishra H, Mishra PK, Ekielski A, Jaggi M, Iqbal Z, Talegaonkar S. Melanoma treatment: from conventional to nanotechnology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(12):2283-302. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2726-1>