
Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO III- No. 10
JULHO, AGOSTO E SETEMBRO 2000

Editorial

O Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM) foi essencialmente criado com o objetivo de estudar esta doença. Neste sentido, conhecer os dados brasileiros, as nossas características e conseqüentemente produzir trabalhos cooperativos constitui uma situação perto do ideal. Este sonho começa a se tornar realidade; pois, após um exaustivo trabalho (por Mauro Enokihara, Rogério Neves, Gilles Landman, Eduard Brechtbuhe e Marcus Maia), foi elaborado um protocolo completo para melanoma e este servirá como base para o Registro Nacional de Melanoma (Base Hospitalar). Existe uma grande rede nacional (hospitalar/ambulatorial) constituída pelos Serviços de Dermatologia credenciados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (participantes do Programa Nacional de Controle do Câncer da Pele) e de outros Hospitais de Câncer, as quais serão as instituições participantes do projeto de instalação do Registro Nacional de Melanoma. Está sendo desenvolvido pelo GBM, um sistema de protocolo "Web", onde a "Internet" servirá como meio de integração de dados entre as instituições, mesmo que geograficamente distantes. Este sistema de gerenciamento de informação; cadastrará instituições, o usuário com senha de acesso, banco de dados onde serão inseridos dados prévios, banco de dados para pré-conferência, banco de dados de pesquisa, listagem de pacientes (gerais e por instituição), módulos de acesso dos próprios dados, cadastro de pesquisadores e fórum de discussão. Ainda, segundo o Dr. Chao, será possível um cartão nacional do paciente com melanoma e conseqüentemente viabilizar o conceito de prontuário virtual. Neste momento estamos iniciando a fase de testes e acreditamos que em cerca de 2/3 meses estaremos cadastrando as primeiras instituições. Um Registro Nacional, com estas características, é inédito e provavelmente permitirá atingir os nossos objetivos científicos.

Marcus Maia

Diretor Científico do GBM

Dermatoscopia Digital

Francisco Macedo Paschoal

A Dermatoscopia digital é definida como o exame dermatoscópico realizado com o emprego de uma vídeo câmera que capta as imagens dermatoscópicas e transfere via linguagem binária para o computador.

Seu desenvolvimento ocorreu a partir da necessidade do registro das imagens dermatoscópicas, seu fácil arquivamento e sua rápida visualização. Inicialmente este era realizado fotografando as lesões com uma lente objetiva específica para a fotografia dermatoscópica (Dermaphot, Heine). Para um melhor arquivamento, as fotografias em papel ou slides passaram a ser escaneadas, digitalizadas e gravadas, quer seja na memória do computador ou então em disquetes e outros sistemas de armazenamento de dados. Porém esse método implicava na espera do processo de revelação do filme fotográfico além de ocorrer uma perda importante na resolução da imagem durante o escaneamento e digitalização, sem contar o grande espaço que essas imagens ocupavam na memória do computador.

O passo seguinte foi adaptar vídeo câmeras à cabeça do dermatoscópio. Isso permitiu a captura imediata das imagens através do emprego de placas de capturas e sua visualização imediata no monitor do

computador. Porém o problema da resolução ainda persistia pois as vídeo câmeras apresentavam baixa resolução além da lentidão dos micro-processadores.

Todavia a resolução desses aparelhos foi paulatinamente melhorando. Uma vídeo câmera de boa resolução deve ter em torno de 768 x 567 pixels. Atualmente já é possível encontrar aparelhos com resolução entre 1024 x 768 pixels. Paralelamente os micro-processadores tornaram-se cada vez mais rápidos e a capacidade de memória dos computadores também foi se ampliando. Isso permitiu que as imagens digitalizadas pudessem ser visualizadas em tempo real no monitor do computador ou então armazenadas em sua própria memória para posterior análise, dispensado o processo de revelação dos filmes fotográficos.

Dentre as vantagens da dermatoscopia digital, além de dispensar o processo de revelação dos filmes fotográficos com já citado, as imagens digitalizadas podem ser facilmente transferidas via Internet para médicos experientes em dermatoscopia e analisadas a distância. Os software disponíveis atualmente reproduzem as mesmas condições de captura em intervalos de tempo indefinido. Isto é muito importante quando do monitoramento de lesões névicas, ou seja, qualquer alteração nas cores, estruturas, tamanho e forma da lesão é devido a mudanças reais e não decorrente a fatores externos tal como tipo de filme, luminosidade do ambiente, intensidade do flash, etc. Estes mesmos software apresentam sistemas de análise automática do tamanho, forma, cores e textura das lesões, de grande utilidade no monitoramento de lesões névicas podendo detectar mudanças com altos índices de sensibilidade, além de fornecer ao examinador dicas no que concerne a possibilidade de malignidade (Tuebinger Mole Analyser).

Apesar do importante auxílio do computador e da dermatoscopia digital, fornecendo um diagnóstico mais objetivo e reprodutivo nas lesões pigmentadas cutâneas, um sistema completamente automático de diagnóstico ainda não foi desenvolvido. Portanto ainda se faz necessária uma importante interação entre o médico examinador com vasta experiência em dermatoscopia e a máquina.

Referências:

- Ratner D, Thomas CO, Bickers D. The uses of digital photography in dermatology. J Am Acad Dermatol 1999;41:749-56.
- Braun RP, Meier ML, Pelloni F, et al. Teledermatology in Switzerland: a preliminary evaluation. J Am Acad Dermatol 2000;42:770-5
- Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cagnetta AB. Color Atlas of Dermatoscopy. 1st ed. Blackwell Science,1994: 119-22.
- Blum A, Ellwanger U, Ludtke H, Garbe C. Digital image analysis of pigmented lesions: The Tuebinger Mole Analyser. Skin Research and Technology 1999,5:127.
- Binder M, Kittler H, Seeber A, Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Epiluminescence microscopy-based classification of pigmented skin lesion using computerized image analysis and na artificial neural network. Melanoma Res 1998;8:261-6.

Ainda nesta edição:

Infusão Isolada de Membro no Tratamento do Melanoma

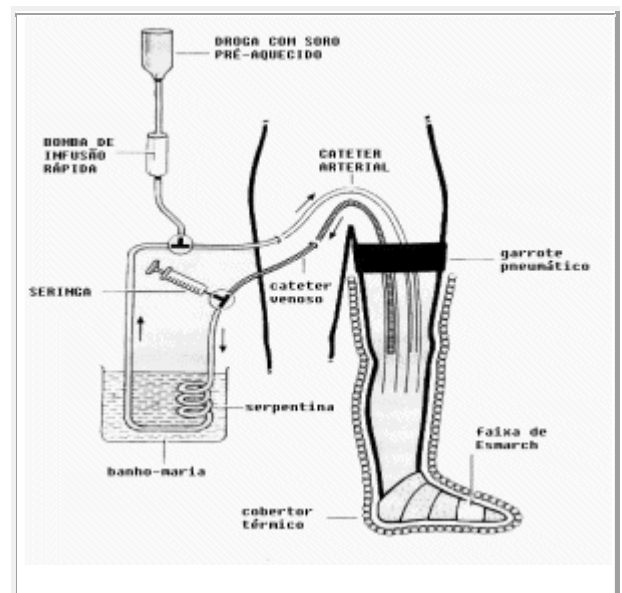
Vacinas em Câncer

Infusão Isolada do Membro

Experiência do Hospital do Câncer de São Paulo / João Duprat

O tratamento do melanoma cutâneo (MC) localmente avançado em membros, constitui um dos maiores desafios desta enfermidade. A perfusão isolada de membro (PIM) com hipertermia e quimioterapia é o tratamento preconizado para o melanoma com múltiplas metástases em trânsito. A resposta completa (RC) é de 50% e a parcial (RP-diminuição de mais que 80% do tumor) de 35 a 40%. Este tratamento conecta a artéria e veia do membro acometido a um circuito de extracorpórea com oxigenador, isola-se o membro da circulação sistêmica, aumenta-se a temperatura do mesmo e introduz-se o quimioterápico (Melphalan) no membro isolado a ser perfundido. Este tratamento, no entanto, é caro e pouco acessível a maioria dos hospitais.

Thompson e cols introduziu a técnica da **infusão** isolada de membro com hipertermia e quimioterapia(IIM), técnica muito mais simples e barata, com resultados semelhantes a perfusão em seu estudo. Nesta técnica, cateteriza-se por punção artéria e veia do membro (catéteres longos de arteriografia), conecta-se estes a um sistema de serpentina imerso em banho-maria a 42°C, isola-se o membro com torniquete, introduz-se o quimioterápico no sistema, e circula-se o sangue manualmente com seringa. Vide foto. Este autor australiano obteve RC de 39% e RP de 52%, e após dupla infusão RC 45% e RP 42%. Em nosso meio este método foi realizado no Hospital do Câncer(SP) e Hospital Sírio Libanês, não obtivemos a mesma resposta do autor.



Resultados do Hospital do Câncer

Total de 16 infusões em 12 pacientes (4 IIM duplas)
Resposta completa em 2 casos (16%)
Resposta parcial em 6 casos (50%)
Seguimento mediano 15 meses
Óbito por evolução da doença (40%)
Seqüelas importantes (25%)

Comentários: Sabemos que toda técnica tem a sua curva de aprendizado, e com certeza tivemos erros nos primeiros casos, no entanto, tivemos os seguintes cuidados: 1) temperatura atingida preconizada, 2) manejo adequado da droga (labilidade após 1 hora). Tivemos como seqüela importante a perda da capacidade de deambular em 2 pacientes, leucopenia (menos de 1000 leucócitos) por extravasamento da droga em 1 paciente e dor por neuropatia de intensidade moderada em 3 pacientes. Como opinião pessoal, até que outros trabalhos sejam realizados, acredito que a técnica de primeira escolha ainda seja a PIM, devido aos melhores resultados. Em alguns casos a perfusão não pode ser realizada por motivos clínicos, alterações vasculares importantes do membro afetado e falta de tecnologia acessível para a perfusão. Nestes casos a infusão pode ser realizada, no entanto, vários cuidados devem ser respeitados para evitar resultados insatisfatórios e iatrogenias.

Vacinas em Câncer

Débora Castanheira P. Silva

Parte II

Vacinas com antígenos de melanoma definidos e células tumorais geneticamente modificadas

Em 1989 vários grupos demonstraram que linfócitos T citotóxicos gerados de um único paciente podiam matar de maneira eficiente linhagens celulares de melanoma provenientes de outros pacientes com melanoma desde que estes pacientes tivessem em comum algumas moléculas do sistema maior de histocompatibilidade Classe I. Este trabalho implicou no reconhecimento de que diferentes pacientes com melanoma apresentavam em suas células tumorais antígenos em comum. Desta maneira o primeiro antígeno de melanoma associado à célula T foi descoberto por Van der Bruggen e colaboradores em 1991. Este antígeno foi chamado de MAGE-1 sendo restrito pela molécula HLA-A1 que está presente em aproximadamente 25% da população caucasiana. Logo após houve a descoberta do MAGE-3 encontrado em 70% dos espécimes de melanoma. Este antígeno é apresentado tanto por moléculas HLA-A1 quanto por moléculas HLA-A2.1. Outras duas famílias relacionadas de genes de antígenos tumorais são o BAGE e o GAGE. Os epítomos dos peptídeos identificados para BAGE e GAGE são restritos, respectivamente, às moléculas HLA-Cw1601 e HLA-Cw6. Após a descoberta desta famílias de genes, técnicas mais eficientes para clonar antígenos que eram alvos para linfócitos T citotóxicos humanos foram desenvolvidas. Este trabalho resultou numa série de antígenos HLA-A2 restritos e capazes de gerar linfócitos T citotóxicos. Os peptídeos destes antígenos tornaram-se, então, disponíveis para imunizações em pacientes com melanoma, incluindo MELAN-A ou MART-1, gp-100 e tirosinase. Outros dois genes normais e expressos por melanoma, gp75 e p15, contém epítomos de peptídeos reconhecidos por linfócitos infiltrantes de tumores humanos e restritos respectivamente pelas moléculas HLA-A31 e HLA-A24. A maioria dos antígenos de melanoma descobertos até agora parecem apresentar uma ampla distribuição nos espécimes frescos de melanomas incluindo tumores de pacientes com diversidade de fenótipos de moléculas MHC Classe I (ou HLA Classe I).

Adjuvantes imunológicos não-específicos

A maneira mais comum de melhorar a imunogenicidade de um antígeno é misturar a preparação de antígenos com adjuvantes imunológicos não-específicos. Alguns exemplos de adjuvantes imunológicos deste tipo incluem organismos bacterianos atenuados como BGG ou *C. Parvum*, componentes de células da parede bacteriana e misturas contendo óleo com o adjuvante de Freund. Os mecanismos pelos quais estes agentes aumentam a resposta imune aos antígenos ainda não estão muito bem explicados. Parece que há a indução de uma reação inflamatória local que resulta no recrutamento e ativação de células apresentadoras de antígenos, na produção de citocinas e no recrutamento de células efectoras B e T no local do antígeno.

Apesar das grandes e importantes descobertas feitas nas últimas duas décadas no campo da imunologia tumoral muitos problemas ainda permanecem presentes e sem solução até o momento tais como o da indução de tolerância imunológica ao invés da ativação imunológica, a presença de grande quantidade de células T supressoras e substâncias imunossupressoras circulantes no sangue de pacientes portadores de câncer principalmente nos pacientes estágio IV e que são exatamente aqueles com altíssimo risco de morrer pela doença, e ainda, saber previamente à indicação do tratamento quais seriam os pacientes que responderiam à imunoterapia ativa específica e quais os que não responderiam a ela. Portanto, estes e outros problemas representam os desafios para o futuro presente em que vive a imunoterapia específica para o tratamento dos nossos queridos e tão sofridos pacientes portadores de melanoma

Dados Estatísticos do GBM

O Grupo de Trabalho de análise dos dados do protocolo simplificado, composto pelos Drs. Fernando A. Almeida, Francisco A. Belfort, Gilson Waksman, Mauro Y. Enokihara e Chao Lung Wen, compilou os dados dos protocolos simplificados enviados até agosto de 2.000 para o GBM. O número de protocolos preenchidos saltou de 273 em julho/98 para **2.033 em agosto/2.000**, número utilizado como base para os dados apresentados a seguir.

Tipo Histológico	
Acrolentiginoso	8,80%
Disseminativo Superficial	35,76%
Lentigo Maligno Melanoma	12,64%
Nodular	17,07%
Não Classificado	18,79%
Não Informado	6,94%

Localização	
Couro cabeludo	1,97%
Face	12,00%
Tronco dorso	22,13%
Tronco ventral	9,39%
Membro superior	12,64%
Membro inferior	18,35%
Mãos	1,77%
Pés	9,25%

Faixa Etária	
0 - 20	1,82%
21 - 40	21,05%
41 - 60	37,19%
> 60	37,92%
Não informado	2,02%

Breslow	
Não informaram	39,50%
0 - 1,0 mm	24,45%
1,1 - 4,0 mm	26,76%
> 4,0 mm	9,30%

Clark	
Não informaram	18,40%
I	10,87%
II	14,17%
III	26,17%
IV	22,04%
V	8,61%

Gostaríamos de agradecer todos aqueles que vêm colaborando com o envio dos protocolos simplificados e ao mesmo tempo estimular os outros colegas a mandarem também as suas informações através dos protocolos encartados neste Boletim, ou através do preenchimento do protocolo disponível em nosso site www.gbm.org.br. Desta maneira estaremos contribuindo para uma maior credibilidade da casuística nacional.