

---

# Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO III- No. 11  
OUTUBRO, NOVEMBRO E DEZEMBRO 2000

---

## *Editorial*

*Aproxima-se agosto de 2001 e com ele a IV Conferência Nacional do Melanoma. Dentre os objetivos de sua constituição, o ensino, estudo e atualização constituem metas importantes do GBM e a reunião bienal, denominada Conferência Nacional, tem alcançado tal finalidade com sucesso. Sem deixar de prestigiar a comunidade nacional que trabalha para o desenvolvimento e conhecimento do melanoma cutâneo, a presença de renomados especialistas estrangeiros em muito contribuiu para o sucesso da sua edição anterior.*

*Pensando em manter tal linha de conduta, as Comissões Organizadora e Científica vêm trabalhando com afinco, desde março último, para preparar um programa o mais adequado possível. Conciliando a presença de convidados de renome internacional, tais como Antonio Carlos Buzaid, Donald Morton, Ferdy Lejeune, Klaus Hoffmann, Martin Mihm e Rona MacKie, que discorrerão sobre tópicos de interesse global e com absoluta atualidade, contaremos com a participação de grande número de colegas nacionais, que trarão a sua experiência e visão em diferentes áreas de atuação, preferencialmente mostrando aspectos regionais de nossa realidade. Serão abordados os mais variados temas, tais como: prevenção, epidemiologia, margens de ressecção, tratamento linfonodal, terapia adjuvante, vacinas, terapia sistêmica e protocolos de seguimento. Com a graça de Deus, as dificuldades encontradas serão superadas e, com o trabalho harmonioso da equipe, estaremos prontos a proporcionar um evento que deverá corresponder às expectativas de todos que se dispuserem a comparecer e contribuir para o sucesso da IV Conferência Nacional do Melanoma.*

*Esperamos a todos em São Paulo, no Hotel Meliá. Até lá.*

**Dr. Francisco Belfort**  
*Presidente da Conferência*

---

## Avanços da Biópsia de Linfonodo Sentinela

Renato Santos de Oliveira Filho, Ivan D de Abranches Oliveira Santos, Lydia Masako Ferreira, Mílvia M. S. S. Enokihara

O melanoma cutâneo (MC) apresenta alta letalidade e sua incidência vem aumentando em todo o mundo nos últimos 50 anos. Cerca de 90% dos MC são diagnosticados clinicamente, e está aumentando a percentagem dos pacientes com doença localizada ao diagnóstico (estádio clínico I e II, AJCC) e, portanto, passíveis de microestadiamento através da biópsia do linfonodo sentinela (LS) (1,2). Este procedimento seleciona os pacientes que precisam de linfadenectomia e poupa aqueles que não precisam desta cirurgia, evitando o risco de complicações como o linfedema crônico. O racional desta técnica se baseia no conceito do LS como sendo o primeiro linfonodo da base linfática para o qual drena o melanoma primário, e de que cada região da pele tem um padrão específico de drenagem linfática, não só no que diz respeito à base linfática regional, como também a linfonodo específica, dentro da mesma. A biópsia do LS compreende a linfocintigrafia pré-operatória (LPO), o mapeamento linfático intra-operatório com corante vital, a detecção gama intra-operatória e o exame anátomo-patológico incluindo imunohistoquímica (3,4).

A LPO trouxe novos conhecimentos sobre a drenagem linfática. Mostrou que existe uma área de drenagem linfática ambígua maior que a prevista pelos estudos de Sappey, conforme pode ser observado na figura 1 (5,6).

Também mostrou que várias áreas da pele podem drenar para uma mesma região da base linfática e evidenciou drenagens não esperadas para retroperitônio, mediastino e espaço intermuscular na axila. No intra-operatório, a associação da detecção gama potencializou e facilitou o encontro do LS, anteriormente realizado apenas com o mapeamento linfático com corante vital. Esta associação se torna menos importante para a região inguinal, onde o corante vital permite em 100% dos casos o encontro do LS, sendo esta uma das contribuições de nosso projeto FAPESP (7,8,9).

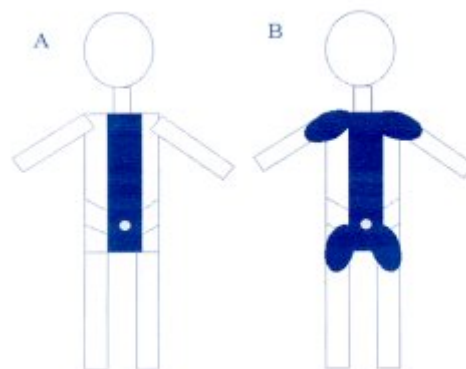


Figura 1

A - Drenagem linfática ambígua de acordo com Sappey

B - Ampliação da área de drenagem ambígua demonstrada pela linfocintilografia

Os critérios de indicação de biópsia de LS em estudos clínicos aumentaram. Vários centros oncológicos com grande experiência em biópsia de LS iniciaram, dentro de estudo clínico, a realização de biópsia de LS em pacientes submetidos à ressecção ampla do melanoma, desde que não localizado em área drenagem ambígua, como também em melanomas de espessura menor que 0,76mm, na presença de ulceração ou áreas de regressão. Morton e cols. publicaram casuística de 47 casos de MC submetidos a biópsia de LS após ressecção ampla, com sucesso (10).

Avaliando resultados de linfadenectomia completa em 83 pacientes portadores de melanoma com LS positivo, o grupo de pesquisadores do Moffitt Câncer Center (11) concluiu que a taxa de LS positivo aumenta com o aumento da espessura do melanoma e que pacientes com LS positivo com lesão menor que 1,5mm de espessura podem ter sua doença confinada ao LS, de tal forma que os outros linfonodos da base estariam livres da doença e, portanto, poderiam não requerer complementação da linfadenectomia. Se esses achados se repetirem em outros centros especializados, o LS assumiria também um papel terapêutico para este subgrupo de pacientes (espessura menor que 1,5mm e com apenas 1 LS positivo).

A biópsia de LS contribui na seleção de pacientes para estudos de terapia adjuvante. Representa um dos mais importantes avanços da cirurgia oncológica, estando dentro do conceito de diminuir a agressividade cirúrgica sem perder a curabilidade, selecionando pacientes que devem se submeter a uma linfadenectomia. É um método fidedigno para o microestadiamento do MC, sendo o estado histopatológico do LS o fator prognóstico mais importante nestes pacientes, seguido da espessura de Breslow e da ulceração.

---

## REFERÊNCIAS

1. Lopes MMMF, Oliveira –Filho RS, Calvis LA, Teshirogui EY, Yojo LM, Bandieira D, Tovo LFR. Melanoma primário múltiplo. An Bras Dermatol 1997; 71:677-681.
2. Friedman RJ, Rigel DS, Silverman MK, Kopf AW, Vossaert KA. Malignant melanoma in the 1990s: the continued importance of early detection and the role of physician examination and self examination of the skin. Ca Cancer J Clin 1991;41:201-6
- 3.Oliveira-Filho,RS; Tovo-Filho,R; Eto, CM; Bortoletto, MCC. Mapeamento linfático intra operatório para melanoma estágio clínico I – uma técnica promissora. An Bras Dermatol 69:477-481, 1994.
- 4.Oliveira-Filho,RS; Lima, EM, Linfadenectomia seletiva com biópsia de linfonodo sentinela no melanoma cutâneo clínico I e II. Acta Oncológica Brasileira 17;73-76,1997.

- 5.Reintgen DS and Brobeil A. Lymphatic mapping and sentinel lymph nod biopsy in the care of the patient with melanoma. In. John M. Kirkwood Molecular diagnosis and treatment of melanoma. New York. Marcel Dekker, Inc.1998
- 6.Norman J et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. Am J Surg 1991; 162:432-437.
- 7.Pu LLQ, Cruse CW, Well KE, Cantor A, Glass LF, Messina JL, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma of the lower extremity. Plast Reconstr Surg 104:964-968,1999.
- 8.Oliveira-Filho RS; Santos IO; Ferreira, LM; Enokihara M; Barbieri A; Tovo-Filho R. É a Detecção Gama Intra-Operatória Realmente Necessária para Biópsia De Linfonodo Sentinela Inguinal ? Em publicação no São Paulo Medical Journal.
- 9.Oliveira-Filho RS; Santos IO; Ferreira, LM; Almeida FA; Enokihara M; Barbieri A. Linfadenectomia seletiva com biópsia de linfonodo sentinela no melanoma cutâneo. Experiência brasileira – Projeto FAPESP 97/02516-0. An Bras Dermatol 2000; 75.
- 10.Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy after Wide Local Excision of Primary Melanoma. J Am Coll Surg 1999;189:247-252.
- 11.Emmanuella J, Brobiel A, Glass F, Glass J, Messina J, DeConti R et al. Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes. Ann Surg Oncol 1998;5:119-25.

---

Ainda nesta edição:

Perfusão Isolada de Membro

Genoma Humano do Câncer-Melanoma

---

## PERFUSÃO ISOLADA DE MEMBRO

Associação à Hipertermia e à Quimioterapia para tratamento do Melanoma cutâneo

Flávia Brunstein - Setor de Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica  
UNIFESP-EPM

O tratamento do melanoma maligno em membros, com metástases em trânsito (estádio clínico IIIA do Hospital MD Anderson), sempre foi um desafio e até a década de 40 restringia-se a amputação do membro. Na tentativa de oferecer uma alternativa menos agressiva, em 1950, Klopp et al. propõem a administração intra-arterial regional, de pequenas doses de mostarda de nitrogênio (clormetine) relatando alívio da dor e diminuição do volume tumoral, com resultados ainda melhores quando bloqueavam o retorno venoso. Em 1959, Creech et al. associam o circuito de circulação extracorpórea com oxigenador de bolhas ao procedimento de Klopp com sucesso. Em 1967, Cavalieri et al. descrevem a susceptibilidade seletiva das células tumorais a altas temperaturas e Stehlin, em 1969, com base nestes estudos, a associa à perfusão de membro isolado com quimioterapia, definindo mais tarde, em 1975, o uso de temperaturas máximas de 42°C, a fim de reduzir as complicações. A indicação básica da Perfusão hipertérmica de membro isolado associada a quimioterapia (PHMIQ) é o tratamento das metástases locoregionais, no membro, com dois princípios básicos: alta dosagem local do agente citostático, com virtual ausência de reações tóxicas sistêmicas.

Em relação à seleção do quimioterápico, é consenso que o melphalam (l-fenilalanina mostarda) é a droga de escolha, desde o relato de Luck em 1956. O fato desta droga ter um papel chave na síntese de melanina, além da sua baixa toxicidade local, em comparação as outras drogas, e sua baixa termolabilidade favoreceram a sua consagração. Porém é importante lembrar que existem ainda outras drogas, ou a possibilidade de combinação de drogas como o uso de melphalam associado a interferon

gama (IFN- gama) e fator de necrose tumoral (TNF alfa). Sugere-se sua indicação para casos de tumores volumosos ou no caso de resposta insatisfatória a PIMH apenas com melphalam, devido ao aumento na complexidade do método com maior risco de complicações.

A PHMIQ vem sendo correntemente usada nos principais centros de tratamento oncológico, apesar de ser um método oneroso e complicado, requerendo uma grande infra-estrutura. Alguns autores defendem o uso de ressecção cirúrgica apenas, no caso de poucas lesões em trânsito; ou, no caso de múltiplas lesões, associar a ressecção à terapia com laser de CO2 ou Nd-YAG laser e tratamento sistêmico, com o uso de Interferon alfa. Porém é importante salientar que o uso da PHMIQ, apresenta vantagens adicionais, como: 1) estímulo da resposta imunológica, através da hipertermia, o que seria vantajoso também na evolução sistêmica do melanoma; 2) potencialização do efeito da droga por sinergismo e por indução da vasodilatação; 3) heparinização utilizada para permitir a canulação interfere no mecanismo das metástases, e apresenta uma lise seletiva de células neoplásicas. 4) possibilidade de administração de altas doses de quimioterápico, em dosagens ótimas para efeito antitumoral, o que seria inviável a nível sistêmico, pois a toxicidade seria muito alta.

O método porém, pode apresentar complicações tanto locais como sistêmicas, desde edema; eritema, inclusive com a formação de bolhas; até lesão de nervo periférico; obstrução arterial; lesão arterial ou venosa; insuficiência renal; depleção da medula óssea com pancitopenia; infecção entre outras. Há também referência a edema articular e fibrose tecidual tardiamente.

Outro ponto importante seria a questão de poder repetir a PHMIQ. No caso de resposta insatisfatória é possível sim, porém é importante salientar que aumenta a chance de complicações, principalmente as locais. O ideal é que ao repetir o procedimento se tente corrigir algum fator que talvez não tenha sido adequado: associar drogas; corrigir o nível da canulação, subindo ou descendo, para que o paciente obtenha o melhor proveito da intervenção. Na literatura o recomendável é não exceder três perfusões, para evitar aumento muito acentuado dos índices de complicação.

---

## Genoma Humano do Câncer - Melanoma

Dr. Rogério Izar Neves

O Projeto Genoma Humano do Câncer é resultado de um contrato de cooperação, assinado em março de 1999, entre a FAPESP e o Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, instituição internacional sediada em Nova York e com sua unidade da América Latina ligada ao Hospital do Câncer – A.C. Camargo. A verba destinada ao Projeto é de US\$ 10 milhões, 50% de responsabilidade da FAPESP e outros 50% alocados pelo Instituto Ludwig. Esse projeto é a primeira iniciativa institucional no país, em trabalhos com o código genético da espécie humana, e tem como objetivo sequenciar genes de tumores de alta incidência no Brasil: de cabeça e pescoço, mama, gástrico, colo do útero e, mais recentemente, o melanoma, através da participação no projeto do Departamento de Oncologia Cutânea.

Os trabalhos de Genoma Humano do Câncer estão sendo feitos com a ajuda de uma nova e revolucionária tecnologia de sequenciamento genético desenvolvida no Brasil pelo Prof. Andrew Simpson, batizada de ORESTES, sigla de *Open Reading Frames ESTs (Expressed Sequence Tags)*. Esta tecnologia permite sequenciar a área central dos genes, justamente a parte que a tecnologia existente não dá acesso (limitando-se às suas extremidades), e onde se concentra – eis um dado crucial – a região codificadora dos genes. Todos os resultados obtidos no projeto serão repassados para bases de dados públicas, a fim de que qualquer pesquisador possa usá-lo em prol da ciência.

Sendo assim, a comparação da análise da expressão de um grande número de genes expressos em diferentes etapas do desenvolvimento do câncer irá permitir não apenas a identificação de novos mecanismos de transformação celular, mas principalmente, poderá ter aplicação imediata no desenvolvimento de novas drogas, na prevenção, no diagnóstico e prognóstico do melanoma.

A capacidade de avaliar simultaneamente milhares de genes representa uma ferramenta poderosa para estudar a progressão do câncer. A avaliação global da expressão gênica em diversas etapas da evolução da doença torna possível a descoberta de genes envolvidos nesse progresso, mesmo aqueles cujas funções ainda não foram elucidadas ou mesmo quando a sua seqüência completa ainda não tiver sido

decifrada. Determinado todos os genes que estão sendo regulados durante a evolução do câncer será possível correlacionar as alterações do tecido com as alterações de expressão gênica.

Dentre as diversas aplicações desta metodologia na oncologia, destacamos o seu potencial para o diagnóstico precoce da doença e ainda, no prognóstico e escolha das formas de terapia. Esses dados mostram o potencial desta metodologia para um diagnóstico precoce e a uma eventual classificação molecular do câncer, com implicações práticas na orientação da conduta terapêutica.

