
Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO III- No. 13
ABRIL, MAIO E JUNHO 2001

Editorial

Este número do Boletim é dedicado à V Conferência Mundial sobre Melanoma, que aconteceu nos dias 28/02 a 03/03 de 2001, na Ilha de San Giorgio, em Veneza, na Itália. Estiveram presentes nesta reunião 20 brasileiros, exatamente o dobro da última Conferência Mundial, 4 anos atrás, em Sidney, Austrália. Talvez pela distância, o número total de participantes neste ano também foi o dobro, ou seja, mais de 1.000 participantes.

A V Conferência Mundial sobre Melanoma apresentou uma Programação Científica abrangente, com palestras de alto nível, apresentadas de forma objetiva, didáticas e atualizadas, na sua maioria, como podemos constatar nos comentários dos nossos colegas: Francisco Belfort, Lúcia Carvalho e Miguel Brandão. O Prof. Lúcio Bakos também faz comentários sobre a V Conferência Mundial e destaca a dificuldade diagnóstica de nevo melanocítico em área de líquen esclero-atrófico.

Os resumos dos trabalhos apresentados pelo Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM): Dados Estatísticos do Protocolo Simplificado e o Projeto de Implantação do Protocolo Completo via WEB, que estão publicados no suplemento da Revista Melanoma Research, estão presentes neste Boletim.

Destacamos ainda a participação da Comitativa Brasileira presente à V Conferência Mundial com 16 pôsteres, sendo que o Projeto "Genoma para o Melanoma", apresentado pelo Hospital do Câncer – AC Camargo (SP), foi um dos três pôsteres premiados durante o evento.

Por fim, reiteramos o convite aos colegas a comparecerem na nossa IV Conferência Nacional de Melanoma, nos dias 24 e 25 de agosto de 2001, no Hotel Gran Méliá, em São Paulo, cujo objetivo maior, aos trocarmos informações e experiências, e nos atualizarmos, é o melhor atendimento ao nosso paciente.

Mauro Y. Enokihara
Secretário Geral do GBM

Biologia Molecular e Celular dos Melanomas

Auro del Giglio, Israel Bendit e Fernando A. Almeida

(Parte II)

A mortalidade associada ao melanoma se deve primordialmente às metástases que se disseminam a partir de um foco primário, e geralmente cutâneo, do tumor.

Assim, o entendimento em nível molecular do processo metastático afeto à progressão natural do melanoma poderia se constituir em um alvo importante para a abordagem terapêutica destes tumores no futuro.

O processo de metastatização envolve várias etapas, a saber (Figura 3): a) desprendimento da célula tumoral do tumor primário e invasão através da digestão enzimática do tecido conjuntivo subjacente; b) intravascularização: processo pelo qual a célula tumoral se insinua para o interior do capilar sanguíneo; c) circulação da célula tumoral pela corrente sanguínea. Nesta importante etapa do processo de metastatização, a célula deve conseguir se eximir do trauma físico causado pelos efeitos reológicos a que estão submetidas estas células durante o seu trânsito pela corrente sanguínea; d) extravascularização

das células neoplásicas e insinuação das mesmas para o tecido conectivo do órgão alvo do processo metastático. A predileção do acometimento metastático do sistema nervoso central pelos melanomas, por exemplo, se deve à presença de antígenos de citoadesão presentes nos melanócitos malignos que encontram complementariedade com elementos constituintes do tecido nervoso (6) e e) proliferação das células que se localizaram no órgão alvo. Para este processo, um dos requisitos fundamentais é o estabelecimento de uma rede de capilares sanguíneos (angiogênese) que promovam o aporte nutricional e de oxigênio para as células que estão proliferando. O processo de angiogênese é fomentado pela produção de substâncias estimulatórias da proliferação endotelial (fatores angiogênicos) dos vasos neoformados. Os fatores angiogênicos podem ser produzidos pelo próprio tumor ou por células do estroma do órgão alvo, estimuladas para tal pelas células tumorais.

Como se pode desprender da explanação anterior, o processo de metastatização é complexo, assim como é a sua caracterização do ponto de vista molecular, indicaremos na próxima edição algumas linhas de pesquisa que vêm sendo conduzidas com profícuos resultados para uma compreensão mais aprofundada do intrincado processo biológico de metastatização (1,6).

(Continua na próxima edição)

V Conferência Mundial sobre Melanoma

Francisco Belfort, Lúcia Y. Carvalho, Miguel Brandão

O número de participantes superou a mais otimista das expectativas, com mais de 1.000 participantes. Isto demonstra a importância do tema..

O conteúdo científico da V Conferência foi de nível elevado. A maioria dos palestrantes preocupou-se em abordar seus temas de maneira didática e com material atualizado.

A prevenção e a educação populacional foram intensamente discutidas, sendo reafirmados tais itens como os de maior valor efetivo na obtenção de melhores resultados na luta contra o melanoma cutâneo.

Diagnóstico precoce foi abordado em diversas sessões, havendo um enfoque muito grande para o valor da dermatoscopia, com sua evolução digital e computadorizada. A associação desta ferramenta com a histopatologia parece ser a tendência para esta década, importando aí serem vistas tais possibilidades associativas como extremamente úteis para o diagnóstico menos invasivo e, de particular benefício no "follow-up" de pacientes com múltiplas lesões pigmentadas.

O tratamento da lesão primária foi abordado em poucas sessões, transparecendo a tendência a margens de 1,0 a 2,0 cm, com possibilidade de sutura direta na maioria das vezes. O prognóstico dos pacientes com melanoma primário depende da presença ou ausência de doença micrometastática sistêmica e isto não é alterado por procedimentos cirúrgicos loco-regionais extensos.

A técnica da pesquisa do linfonodo sentinela foi reafirmada como capaz de prover a melhor informação referente ao prognóstico do paciente. Quando positivo, a linfadenectomia completa se impõe e oferece candidatos à tratamento adjuvante, porém até o momento não ficou provado qual seria a melhor forma de adjuvância. Espera-se que a divulgação dos resultados dos "trials" Sunbelt e MSLT forneça subsídios para definição da melhor estratégia na análise histopatológica dos linfonodos (H-E, IMH, pesquisa molecular com pCR, etc.).

Para doença regional linfonodal, a linfadenectomia se impõe como método efetivo para controle local e até possibilidade de cura. A linfadenectomia ilio-inguinal pode não aumentar a sobrevida mas produz melhor qualidade de vida se comparada à dissecação superficial. Nas estações linfonodais axilares e cervical, as linfadenectomias devem ser efetuadas de conformidade com o volume de doença existente, associando a radioterapia pós operatória quando houver mais de 2 linfonodos comprometidos ou extravasamento capsular.

Para metástases em trânsito, a perfusão/infusão hipertérmica isolada de membros é indicada em caso de múltiplas lesões, sendo AlkeranTM ainda a droga de eleição; em casos de lesões extensas, tipo "sarcoma", a adição do TNFa é de particular valor. Dependendo da extensão das lesões, simples excisões, aplicações locais de DNCB, laserterapia ou quimioterapia sistêmica podem ser alternativas.

Para doença sistêmica, o tratamento quimioterápico persiste como terapia de escolha, com taxas de resposta ao redor dos 20%, ainda com DTIC participando dos diferentes esquemas de poliquimioterapia. A bioquimioterapia, cujos resultados iniciais têm resposta ao redor dos 45 a 60%, tem indicações bem específicas e precisa outros estudos em fase III para confirmação de seus resultados.

Protocolos com diferentes vacinas continuam em andamento, com resultados promissores, porém ainda necessitando de confirmação em estudos fase III multicêntricos.

Líquen Escleroso e Atrófico

Um simulador de melanoma vulvar

Lúcio Bakos - Prof^o Titular de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Vice-Presidente e Sócio-fundador do GBM

A 5^a Conferência Mundial sobre Melanoma, realizada em Veneza, de 28 de Fevereiro a 3 de Março de 2001, foi um encontro de muita qualidade e de extrema importância para os interessados no assunto. Além de ter sido realizada em uma cidade de grande beleza histórica e turística, contou com um programa científico muito abrangente e completo, apresentado por profissionais de primeira grandeza no estudo e manejo dos melanomas, havendo sessões que versavam desde diagnóstico clínico e dermatoscopia, até o manejo da doença avançada, passando pela imunologia, histopatologia, cirurgia, epidemiologia, perfusão e outras, muitas delas realizadas nos mesmos horários, por vezes obrigando os participantes a abrir mão de algum assunto importante porque havia outro sendo apresentado concomitantemente.

Seria difícil escolher dentro de toda esta gama de tópicos qual o que mais nos chamou a atenção. Entretanto, quero comentar um tópico abordado durante um "Consensus workshop", presidido pelos Drs. Claus Garbe, da Alemanha, e Claudio Clemente, da Itália, cujos temas gerais eram: "Precursores em patologia neoplásica", "Melanoma in situ", "Nevos displásicos", "Neoplasia intraepitelial melanocítica", "Nevos genitais" e "Nevo antigo, melanoma ou precursor". Dentro do assunto "Nevos genitais", foram comentados os simuladores de melanoma em lesões melanocíticas genitais, um dos mais importantes sendo a associação de nevo melanocítico com líquen escleroso e atrófico, que simula melanoma com sinais de regressão. Esta associação como simuladora de melanoma foi anteriormente comentada por J. Andrew Carlson e Martin Mihm (Arch Dermatol 1997;133: 1314-5), na qual o líquen escleroso e atrófico afeta o sistema pigmentar da vulva e do nevo, simulando um melanoma.

Este assunto me sensibilizou particularmente por haver avaliado poucos dias antes da Conferência uma menina de 11 anos de idade portadora de uma lesão melanocítica grande e irregular de pequeno lábio vulvar, com nuances de marrom escuro, de evolução indefinida, associada a líquen escleroso e atrófico e pequenos focos de vitiligo, clínica e morfológicamente muito suspeita de melanoma de mucosas. A mãe era portadora de vitiligo. A biópsia incisional da lesão revelou aspecto histológico de nevo melanocítico composto, com alterações sugestivas de líquen escleroso e atrófico, sem sinais de malignidade.

A importância prática desta apresentação na Conferência foi registrar que a associação de nevos melanocíticos genitais e líquen escleroso e atrófico pode simular melanoma, sendo seu reconhecimento o orientador de uma conduta menos agressiva e mais prudente na presença de lesões melanocíticas genitais clinicamente atípicas em jovens portadores de líquen escleroso e atrófico.

Dados estatísticos do GBM

Análise do Protocolo Simplificado

MY. Enokihara, G. Waksman, CL. Wen, FA. Belfort, FA. Almeida

O Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM) foi criado em 1997 por profissionais da área de saúde, com a finalidade de atuar de forma integrada no estudo do melanoma. Dentre os seus principais objetivos estão: institucionalizar um padrão de protocolo para registro de casos de melanoma ao nível nacional, estruturação de banco de dados unificado, processamento estatístico dos dados unificados e integração de grupo multiprofissional para estudo e abordagem do Melanoma.

Em primeira fase foi elaborado um protocolo simplificado e neste trabalho são apresentados os resultados do processamento de 2.033 casos reunidos em dois anos (até 08/2000), com dados de

consultórios e centros de referências (hospitalar), de casos novos e em seguimento.

Distribuição por sexo, idade e cor: 57,40% do sexo feminino e 41,47% do sexo masculino; 90,11% pacientes de cor branca e 3,88% de não-brancos; 1,82% tinham até 20 anos, 21,05% de 21 a 40 anos, 37,19% de 41 a 60 anos e 37,92% eram maiores de 60 anos.

Localização das lesões primárias: 22,13% apresentaram acometimento da parte posterior do tronco, 18,35% tiveram lesões no membro inferior, 12,64% no membro superior, 12% na face, 9,39% na parte anterior do tronco, 9,25% nos pés, 1,97% no couro cabeludo e 1,77% nas mãos.

Em relação ao tipo histológico a distribuição dos casos foi: acrolentiginos (8,80%), disseminativo superficial (35,76%), lentigo maligno melanoma (12,64%), nodular (17,07%), não classificado (18,79%) e não informados (6,94%).

Níveis de Clark: I (10,87%), II (14,17%), III (26,17%), IV (22,04%), V (8,61%) e não informados (18,40%) .

Espessura de Breslow: 0 – 1,0 mm (24,45%), 1,1 – 4,0 mm (26,76%), > 4,0 mm (9,30%) e não informados (39,50%).

Entre os pontos que chamam atenção estão: a manutenção dos índices da casuística independente do número de casos do protocolo, índices ambulatoriais com comportamento diferentes dos hospitalares e a quantidade de exames histopatológicos sem informação da espessura de Breslow (39,50%) em comparação com os níveis de Clark (18,40%).

Perspectiva futura: estruturação do protocolo completo para notificação de casos de melanoma de centros de referências através do site www.gbm.org.br para uso em conjunto com o protocolo simplificado.

Protocolo Completo do Melanoma

Primeiro Modelo Brasileiro de Desenvolvimento de Protocolo Baseado na Internet

Maia M., Neves RI, Brechtbuhl ER, Enokihara MY, Landman G, Chao LW, Belfort FA, Almeida FA

Este protocolo foi desenvolvido em complemento ao protocolo simplificado do melanoma, com informações mais detalhadas e amplas sobre as características clínicas, histopatológicas, tratamento e prognósticos dos pacientes, com objetivo de documentar de forma mais completa os casos dos centros de referência.

Para facilitar a notificação dos casos e permitir de forma simples a sua difusão ao nível nacional, foi desenvolvido um sistema baseado no banco de dados MS-SQL e utilizando ASP para implementar o protocolo na Internet www.gbm.org.br, possibilitando que centros credenciados e/ou de referência pudessem utilizar o site para informar os dados, "on-line", que na fase final constituirão a base de dados nacional do melanoma.

É uma das primeiras experiências brasileiras de criação de um ambiente de notificação de câncer de pele através da internet, com sistemática de trabalho que permite analisar a confiabilidade das informações, antes da sua incorporação na base de dados de pesquisa (estruturação de Data Warehouse). Para isto, etapas e procedimentos de liberação de dados foram criados como complemento ao sistema.

Visando estimular a adesão dos Centros de Referências, no sistema central, também foram implementados recursos que permitem às instituições utilizarem os seus dados informados, como uma base clínica para uso próprio.

Uma característica importante deste projeto é a implementação do número único (registro) do melanoma. Uma vez que os dados estejam adequadamente informados, o paciente recebe um número e senha que ele poderá posteriormente fornecer a médicos ou instituições, que venham a assisti-lo, em

quaisquer lugares do país ou do mundo, permitindo de forma rápida e segura a obtenção da sua história pregressa. Trata-se de uma implementação que transforma o protocolo também num prontuário integrado global.

Perspectiva futura: difusão e adoção do protocolo na Web como modelo nacional para notificação de casos de melanoma e implementação de modelos de treinamento e educação à distância, através de Internet.

