
Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO IV- No. 15
OUTUBRO, NOVEMBRO E DEZEMBRO 2001

Editorial

Nos dias 24 e 25 de agosto de 2001, realizou-se a IV Conferência Nacional de Melanoma. O evento, de caráter multidisciplinar, reuniu profissionais ligados ao estudo do melanoma das áreas da dermatologia, oncologia, patologia e cirurgia plástica. As conferências foram abrangentes e atuais.

O estudo epidemiológico do melanoma em nosso meio foi discutido através da exposição do desenvolvimento do registro nacional do melanoma e da análise do protocolo simplificado do GBM. Foram abordados vários temas clínicos de dúvidas ou relevância como o melanoma sub-ungueal, do couro cabeludo e face, os melanomas múltiplos, em regressão, congênitos e ainda discutidos casos clínicos peculiares com os conferencistas. Métodos diagnósticos consagrados e investigacionais foram apresentados nos campos da telemedicina, dermatoscopia, diagnóstico por imagem, histopatologia, imunohistoquímica e biologia molecular.

As análises das dificuldades terapêuticas cirúrgicas e sistêmicas, a imunoterapia e a terapia genética mostraram a importância de um congresso voltado somente a esta patologia. Não faltaram temas controversos como a linfadenectomia regional e o estudo do linfonodo sentinela.

Chamou atenção o número de trabalhos enviados em forma de posters. Dentre eles, vários estudos epidemiológicos populacionais e avaliações da linfadenectomia seletiva, para pesquisa do linfonodo sentinela, puderam ser comparados em diferentes locais do Brasil. Finalmente as perspectivas futuras foram abordadas através do projeto genoma humano e melanoma.

Gostaríamos de poder apresentar neste Boletim todos os temas discutidos na Conferência porém, pelo espaço, nos limitaremos a alguns proferidos pelos convidados estrangeiros.

Cyro Festa Neto
Editor chefe

Tratamento de metástases com perfusão isolada de membro

O **Dr. Ferdy J. Lejeune**, do Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Suíça, comentou inicialmente que as metástases em trânsito de melanoma, quando múltiplas, são raramente erradicadas com cirurgia. A perfusão isolada de membro (ILP), com altas doses de melphalan, leva a 50% de respostas completas e 90% de respostas gerais, dados animadores quando comparados ao tratamento sistêmico que confere respostas de 5% e 35% respectivamente. O desenvolvimento do tumor depende da angiogênese que é promovida pelos fatores angiogênicos secretados pelas células tumorais. O Dr. Lejeune e sua equipe desenvolveram um protocolo utilizando a combinação de melphalan (M) ao Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Interferon gama (I), com duplo alvo: o melphalan induz apoptose das células de melanoma e o TNF apoptose dos vasos angiogênicos. O estudo fase II, multicêntrico, randomizado, apresentou resposta completa de 79% com TIM-ILP e uma redução de 10% na taxa de resposta completa com TM-ILP (NS). A comparação com casos pareados provenientes de um banco de dados confirmou que o melphalan isolado resulta em 52% de respostas completas. Segundo o Dr. Lejeune, outras equipes européias avaliaram o TM-ILP e obtiveram taxa de resposta completa variando de 60 a 70% e resposta geral de 80 a 90%. Recentemente foi descoberto que o TIM ou TIM-ILP é mais eficiente em metástases de grande volume tumoral, que resistem ao melphalan isolado, portanto a ILP com TNF é indicada para a doença maciça ou em casos de recidiva após terapia com melphalan isolado. Independente das altas taxas de resposta, as ILP são tratamentos regionais e não apresentam impacto na sobrevida, com taxas médias de 2,5 anos.

Como terapia isolada de alta dose, a ILP deve ser considerada como terapia de indução. O Dr. Lejeune comentou ainda que estudos atuais sugerem que a imunoterapia específica com peptídeos e tratamentos antiangiogênicos podem ser grandes candidatos a terapias de manutenção.

Melanoma na gravidez e epidemiologia do melanoma

Segundo a **Dra. Rona Mackie** de Glasgow, Escócia, cerca de 50% de todas as mulheres com melanoma maligno estão em idade fértil e podem necessitar de informações, se portadoras do tumor, sobre os riscos de gravidez após tratamento adequado de seu melanoma. Dois grandes estudos relataram que para as mulheres que tiveram melanoma diagnosticado durante o período não gestacional, a gravidez subsequente não é um fator de risco significativo no prognóstico. O principal fator de risco para recidiva é a espessura do tumor, como para qualquer paciente de melanoma de outros grupos. As mulheres que têm o diagnóstico de melanoma realizado durante a gravidez apresentam tumores primários mais espessos em relação às mulheres de mesma idade não-grávidas. Isto pode ocorrer devido ao crescimento mais rápido do melanoma primário, influenciado a fatores de crescimento circulantes, ou em razão do reconhecimento tardio do melanoma, por acreditar-se que os nevos benignos podem sofrer alterações e escurecer durante a gravidez. São raros os casos de melanoma que apresentam desenvolvimento inicial durante a gravidez, mas existem relatos de que uma futura gravidez pode aumentar o risco de recidiva do melanoma. Foram observadas, durante o parto, células de melanoma na placenta de mulheres com melanoma metastático, mas são raros os relatos de melanoma transmitido da mãe para o feto.

Dados epidemiológicos

A Dra. Rona também abordou alguns dados epidemiológicos de seu país. Enfatizou o aumento da incidência de melanoma em todo o mundo e a preocupação nos casos de indivíduos do sexo masculino idosos que habitualmente apresentam uma incidência alta de tumores espessos. Na Escócia, nestes 20 anos, não se tem visto um aumento na espessura >1,5 mm dos melanomas primários em mulheres de todas as idades. A mortalidade está estabilizada e começa a diminuir nas mulheres em determinadas áreas. Estes resultados provavelmente são devidos a diagnósticos precoces e tratamento cirúrgico de lesões menos espessas.

Os dados sugerem que tem sido útil o exercício de educação à população, levando à prevenção secundária do melanoma com sucesso, particularmente em mulheres jovens, e que, ao longo do tempo, se ganhará estrutura para colher os mesmos resultados dos efeitos de educação pública também na prevenção primária.

Utilização da ultra-sonografia para o diagnóstico e prognóstico do melanoma

O **Dr. Klaus Hoffman**, do Departamento Dermatológico da Universidade de Ruhr, Alemanha, abordou a utilização dos recursos proporcionados pela ultra-sonografia para o diagnóstico e prognóstico do melanoma. A equipe do Dr. Hoffman trabalha hoje com aparelhos Dermascan C e DUB 20s, com padrão de 20MHz, além de aparelhos experimentais de 50MHz e 100MHz, utilizando a água como meio condutor. Dependendo da frequência empregada, amplitude, bem como outros fatores do sistema axial, são alcançadas resoluções de 80µm em ultra-som de 20MHz, até 10µm em ultra-som de 100 MHz; os valores para resolução lateral variam de 200µm a <30 µm. Diferentes modos de imagem (A-, B-, C-scan, ou modo 3D) visualizam as informações ecográficas do tecido amostrado. O uso de ultra-som de alta frequência possibilita a medida da espessura do melanoma in vivo e a comparação desta com o Breslow. O Dr. Hoffman ressaltou que esta é uma informação muito útil no planejamento das margem de ressecção cirúrgica do tumor. Como outros tumores também apresentam áreas com poucos ecos, como o melanoma, o diagnóstico diferencial torna-se muito difícil, muitas vezes impossível. O parênquima do tumor, o estroma, infiltrados inflamatórios e anexos cutâneos apresentam baixa ecogenicidade resultando em discrepâncias entre as medidas histológicas e sonográficas. As imagens 3D podem visualizar melhor a topografia, quantificar o volume tumoral e a área de superfície, parâmetros que podem ser utilizados como indicadores prognósticos.

Segundo o Dr. Hoffman, a sonografia é uma técnica precisa e mais objetiva para avaliação da regressão

ou progressão do tumor sob terapia (metástase de melanoma maligno ou sarcoma de Kaposi, tratados com quimioterapia local ou sistêmica), embora o diagnóstico diferencial não seja possível somente através de sonografia de alta resolução, o ultra-som deveria ser aplicado no pré-operatório para visualizar e quantificar a invasão tumoral vertical e lateral. O Dr. Hoffman concluiu alertando que a investigação através de linfocintilografia peritumoral (PIL) permite a identificação dos linfonodos associados aos tumores, após a impregnação com tecnécio e detecção do linfonodo sentinela (SLND), possibilitando mínima excisão invasiva do linfonodo. Caso o linfonodo já tenha sido acometido pelas células do melanoma, este pode ser detectado em 35-45% dos casos, primeiramente pela sonografia e depois pela palpação.

Indicativos de prognóstico do melanoma

O **Dr. Martin Mihn**, dos Estados Unidos, ressaltou que a compreensão do melanoma e de seu comportamento metastático, tem progredido ao longo dos anos, passando de simples medidas anatômicas de "níveis de invasão" e "medidas de espessura" para a busca atual de entendimento com marcadores moleculares. Existem indícios de que o prognóstico do tumor maligno primário está altamente relacionado a suas características. Tais considerações são muito importantes nos estudos oncológicos na análise da sobrevida dos doentes, de terapias adjuvantes ou no tratamento do melanoma metastático.

O principal fator determinante do prognóstico do melanoma ainda é sua espessura, medida pelo método de Breslow. No entanto, a espessura do tumor é uma variável contínua e os grupos arbitrários de prognóstico, baseados em medidas de profundidade inferiores a 0,76mm ou superiores a 4mm, ignoram o fato de que existem riscos adicionais com aumento dos incrementos da espessura. Segundo Dr. Mihn, em relação às variáveis para o prognóstico geral, o melhor modelo para prognóstico foi publicado por Clark na revista do Instituto Nacional do Câncer em 1989. As variáveis mencionadas incluem a espessura de Breslow, os índices de Clark, número de mitoses por mm², idade e sexo do paciente, presença de regressão do tumor, local primário do tumor.

Com o passar do tempo outros índices foram adicionados a esta lista como o conceito de crescimento radial e vertical, ulceração ou não do tumor, presença de linfócitos ao redor das células tumorais, satelitose microscópica.

Atualmente com o desenvolvimento das pesquisas genéticas outros métodos podem auxiliar na prognose do melanoma:

Aneuploidia do DNA

Alterações do DNA podem ser encontradas em um espectro contínuo de nevos benignos até displasia ou melanoma, no entanto, não existem estudos consistentes mostrando diferença do prognóstico a partir de diferenças na aneuploidia do DNA. Um estudo de 177 melanomas em estágio inicial analisados por citometria de fluxo apresentou uma maior incidência de recidivas em pacientes com aneuploidia.

Regiões organizadoras do nucléolo

As regiões organizadoras dos nucléolos são alças de cromossomos do DNA que se associam a proteínas ácidas e aparecem como pontos pretos corados com prata. Um número crescente de AgNORs tem demonstrado correlação com maior risco de desenvolver metástases de melanoma.

Melastatina

A melastatina é um novo gene melanócito específico, que parece ser supressor da metástase de melanoma. Ele se expressa em altas quantidades em linhas de células metastáticas de melanoma em cobaias e humanos. O gene não está presente nas linhas celulares altamente metastáticas. Foi observada perda focalizada de RNAm de melastatina em melanomas primários que levaram a metástases. Existem alguns indícios de que a melastatina pode ser um bom indicativo de metástases.

Imunoterapia com vacina CancerVax™

Considerando a natureza imunogênica das células de melanoma, o **Dr. Donald Morton**, do Instituto do Câncer John Wayne – Califórnia-EUA, conduziu um estudo fase II sobre a imunoterapia adjuvante com vacina polivalente de células alogênicas de melanoma (vacina CancerVax™). Esta vacina é composta de

três linhas de células de melanoma irradiadas, porém viáveis, que expressam antígenos múltiplos tipo-específico dos tecidos e associados ao tumor, comuns à maioria dos melanomas. Segundo o Dr. Morton, como pelo menos um dos 23 antígenos tumorais presentes na CancerVax™ foi detectado em todas as biópsias estudadas, a vacina apresenta 99% de chance de conter múltiplos antígenos de melanoma compatíveis com o tumor do paciente, induzindo assim uma resposta imune. Além disso, a natureza polivalente desta resposta diminui o risco das células tumorais escaparem do reconhecimento imune por perda do antígeno ou desregulação das moléculas de HLA. Os resultados obtidos no estudo mencionado apresentaram sobrevivência cerca de duas vezes maior nos pacientes em que foi administrada CancerVax™ sugerindo a eficácia potencial desta vacina como adjuvante de primeira linha no pós-operatório em candidatos à ressecção completa do melanoma metastático distante.

Calendário das Reuniões Científicas Mensais do GBM / 2002

SÃO PAULO – SP

Tema: **Discussão de casos clínicos**

Horário: 12h às 13h

Local: APM - Associação Paulista de Medicina,
Av. Brig. Luis Antonio, 278 – 10º andar – Sl. Bege

Dia 01 de Fevereiro

Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Coord: Marcus A. Maia de Olivas Ferreira

Dia 08 de março

IBCC – Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer

Coord: Margarida Lopes e Aldo Toschi

Dia 05 de abril

Serviço de Dermatologia do ABC – Sto. André

Coord.: Francisco Macedo Paschoal e Simão Cohen

Dia 17 de maio

Serviço de Dermatologia da Unisa – Sto. Amaro

Coord.: Ana Cristina Fasanella e Reinaldo Tovo

Dia 21 de junho

UNIFESP – EPM

Coord.: Fernando Augusto de Almeida e Ivan Dunshee A . Oliveira Santos

Dia 09 de agosto

Hospital das Clínicas da FM-USP

Coord.: Cyro Festa Neto, Mirian N. Sotto e Eduardo Hiroshi Akaishy

Dia 13 de setembro

Hospital do Servidor Público Estadual

Coord.: Neusa Valente e Paulo Criado

Dia 04 de outubro

Hospital do Câncer

Coord.: Rogério Izar Neves e Gilles Landman

Dia 08 de novembro

Hospital do Servidor Público Municipal

Coord.: Yassunobu Utiyama e Nilton Di Chiacchio

OUTROS ESTADOS

SALVADOR - BA

Coordenador: Robson Moura
Horário: 20:00h
Local: Auditório do Hospital Aristides Maltez
Av, D. João VI, 332 Brotas,
tel. (71) 357-6800, ramal: 6884, Sra. Valdeci Alvim

27 de março de 2002

24 de abril de 2002

29 de maio de 2002

26 de junho de 2002

31 de julho de 2002

28 de agosto de 2002

25 de setembro de 2002

30 de outubro de 2002

27 de novembro de 2002

PARÁ

Coordenador: Prof. Dr. Arival Cardoso de Brito

Horário: 19:30 às 23h

16 de maio de 2002

Local: a ser definido