

---

# Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO IV - No. 16 JANEIRO, FEVEREIRO E MARÇO 2002

---

## ***Editorial***

*Todos sabemos da importância dos avanços tecnológicos nos últimos anos, principalmente na área da informática. A internet facilitou, e muito, nossa vida, é só lembrarmos das dificuldades encontradas quando realizávamos uma pesquisa bibliográfica. Porém, como tudo, existe o reverso, esta mesma facilidade pode fazer com que nossos doentes acessem sites médicos, não raramente com informações incompletas ou incorretas, que ao invés de auxiliar acabam atrapalhando e criando falsas expectativas, principalmente nos doentes portadores de algum tipo de câncer. Seria ideal que tivéssemos uma série de sites da área médica para leigos, por nós triados, e que pudéssemos indicá-los rotineiramente.*

*Outro avanço, incontestável, é a utilização da biologia molecular no auxílio de exames que pesquisam a presença de micrometástases no linfonodo sentinela. Embora ainda não tendo o exato valor deste achado, em um futuro próximo será um exame realizado rotineiramente na cirurgia oncológica do melanoma.*

*Mudam alguns critérios na versão final do estadiamento do melanoma cutâneo, AJCC 2002, esta classificação foi aceita na V Conferência Internacional de Melanoma e sem dúvidas todos devemos conhecê-la.*

***Cyro Festa Neto***  
***Editor chefe***

---

## **Diagnóstico de micrometástases de melanoma: RT-PCR\*** **Reinaldo Tovo Filho(\*) - Prof. Adjunto Fac.Med. UNISA**

O valor diagnóstico do linfonodo sentinela, para melhor estadiar o doente com melanoma, depende não só da técnica cirúrgica bem empregada, mas também da habilidade em se determinar a presença de células ou elementos tumorais que possam, então, identificar a presença de metástases, principalmente no paciente com melanomas de baixo risco ou risco intermediário.

Encontrado o linfonodo sentinela, torna-se, de máxima importância, a otimização da determinação da presença ou não de micrometástase neste linfonodo. A detecção destas micrometástases influenciará, como já dito anteriormente, tanto na realização da linfadenectomia, bem quanto em outros tratamentos adjuvantes.

A presença dessas células metastáticas nos linfonodos tem sido determinada por diversas técnicas. Até pouco tempo, apenas o exame por histopatologia de rotina era empregado para detecção destas células.

Entre os métodos de detecção de células metastáticas, podemos citar a interpretação histológica dos cortes de tecido, corados pela hematoxilina-eosina, com a sensibilidade de encontrar 1 célula anormal entre  $10^4$  células normais.

Através de métodos de imunohistoquímica, com anticorpos contra proteínas, como a proteína S-100 ou HMB-45, a sensibilidade do método aumenta, podendo encontrar 1 célula anormal entre  $10^5$  células normais.

Ultimamente, uma técnica laboratorial que utiliza a biologia molecular, conhecida como reação de

transcriptase reversa, associada à reação de polimerização em cadeia, RT-PCR, pode detectar a presença de 2 a 3 células de melanoma em  $10^7$  células normais, quando pesquisa a presença do RNA mensageiro da tirosinase (mRNA-Tirosinase), proteína presente em todas as células que produzem melanina, como melanócitos, melanomas e suas metástases.

Desde 1997 estamos realizando pesquisa com pacientes que apresentam melanoma cutâneo estadio clínico IB e IIA e espessura intermediária entre 0,76 e 4,0mm. Nestes pacientes temos observado que, em seus linfonodos sentinela, a reação de RT-PCR tem sido 45% mais sensível que as reações imunohistoquímicas e 85% mais sensível quando comparada aos resultados histológicos, na detecção de micrometástases de melanoma, demonstrando assim uma maior sensibilidade da reação de RT-PCR sobre os outros métodos de detecção destas metástases.

(\*) Apresentou Tese de Doutorado em 2001, na Universidade de São Paulo: Detecção de micrometástases de melanoma em linfonodo sentinela no melanoma cutâneo através da pesquisa de mRNA-Tirosinase pela RT-PCR no Brasil.

---

## "Versão Final do Estadiamento do Melanoma Cutâneo - AJCC-2002" Francisco Belfort

Tal versão foi validada principalmente após análise de banco de dados com fatores prognósticos completos de 17.600 pacientes, pertencentes a 13 centros especializados, número de pacientes que corresponde a 58% do total de 30.450 prontuários analisados da literatura. Ela tornar-se-á oficial com a publicação da 6a. edição do Manual de Estadiamento de Câncer da AJCC, em 2002.

O Comitê de Estadiamento da AJCC usou os seguintes parâmetros para determinar os critérios que deveriam ser usados na classificação TNM (Tumor - Nodos - Metástases) e nos consequentes grupamentos por estádios:

- o sistema de estadiamento deve ser prático, reproduzível e aplicável às diversas necessidades de todas as disciplinas médicas;
- os critérios devem refletir a biologia do melanoma, baseados em resultados consistentes, provenientes de pacientes tratados em múltiplas instituições de diferentes países;
- tais critérios devem ser baseados em evidências e refletirem os fatores prognósticos dominantes, identificados por análise de regressão multivariada de Cox;
- devem ser relevantes na prática clínica corrente e regularmente incorporados em estudos clínicos;
- os dados requeridos devem ser suficientemente fáceis para os serviços de registros de tumores identificá-los em prontuários médicos e codificá-los nos sistemas de estadiamento.

Com a adoção dos critérios acima, ficou estabelecida a seguinte classificação TNM:

A nova classificação foi proposta por Balch & cols (*Cancer* 2000; 88: 1484-91) e aceita na V Conferência Internacional do Melanoma [*Melanoma Research* 2001: S4-S5 Abstracts of the Fifth International Conference on Melanoma, Venice (Italy)]

### Classificação TNM do Melanoma

T	ESPESSURA	ULCERAÇÃO
T1	= < 1,0 mm	a: ausência de ulceração e nível II/III b: com ulceração ou nível IV/V
T2	1,01 – 2,0 mm	a: ausência de ulceração b: com ulceração
T3	2,01 – 4,0 mm	a: ausência de ulceração b: com ulceração
T4	> 4,0 mm	a: ausência de ulceração b: com ulceração
N	Nº DE LN METASTÁTICOS	INFILTRAÇÃO TUMORAL DO LN

N1	1 linfonodo	a: micrometástase *
		b: macrometástase **
N2	2 - 3 linfonodos	a: micrometástase*
		b: macrometástase**
		c: metástases em trânsito/satelitoses/sem metástases linfonodais
N3	4 ou mais linfonodos metastáticos, ou linfonodos confluentes, ou metástases em trânsito/ satelitoses com linfonodos metastáticos	

\* Micrometástase são diagnosticados após pesquisa de linfonodo sentinela ou linfadenectomia eletiva

\*\* Macrometástases são definidas como metástase em linfonodo clinicamente detectável confirmado por linfadenectomia terapêutica ou quando metástase linfonodal exibe extensão extracapsular macroscópica

M1	Localização	DHL no soro
M1a	metástase cutânea, subcutânea ou linfonodal à distância	normal
M1b	metástase em pulmão	normal
M1c	metástases em outras vísceras qualquer metástase à distância	normal elevado

Bem como os seguintes agrupamentos por estádios:

### Agrupamento por Estádios no Melanoma Cutâneo

ESTADIAMENTO CLÍNICO*				ESTADIAMENTO PATOLÓGICO+			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	NO	MO	0	Tis	NO	MO
IA	T1a	NO	MO	IA	T1a	NO	MO
IB	T1b T2a	NO NO	MO MO	IB	T1b T2a	NO NO	MO MO
IIA	T2b T3a	NO NO	MO MO	IIA	T2b T3a	NO NO	MO MO
IIB	T3b T4a	NO NO	MO MO	IIB	T3b T4a	NO NO	MO MO
IIC	T4b	NO	MO	IIC	T4b	NO	MO
III	qqT	N1 N2 N3	MO	III			
IIIA				IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	MO MO

IIIB				IIIB	T1-4b	N1a	MO
					T1-4b	N2a	MO
					T1-4a	N1b	MO
					T1-4a	N2b	MO
					T1-4a/b	N2c	MO
IIIC				IIIC	T1-4b	N1b	MO
					T1-4b	N2b	MO
					QqT	N3	MO
IV	qqT	qqN	qqM1	IV	qqT	qqN	qqM1

\*Estadiamento clínico inclui microestadiamento do melanoma primário e avaliação clínica e radiológica para metástases. Por convenção, deve ser usado após completa excisão do melanoma primário com avaliação clínica das metástases regionais e à distância.

+ Estadiamento patológico inclui microestadiamento do melanoma primário e informações patológicas a respeito dos linfonodos regionais após linfadenectomia parcial ou completa. Pacientes com estágio patológico 0 ou IA são a exceção; eles não requerem avaliação patológica de seus linfonodos.

As principais alterações detectadas e propostas neste novo estadiamento foram:

1. Em relação ao tumor primário (T), a espessura de Breslow é o fator dominante, sendo os números de corte 1.0, 2.0 e 4.0 mm. Os níveis de Clark passam a ser usados apenas para primários T1.
2. A presença de ulceração na lesão primária é o segundo fator determinante na definição do T, levando a um supra-estadiamento quando presente.
3. Presença de satelitose e metástases em trânsito classificam o paciente em EC III, levando-o à categoria de doença loco-regional.
4. Os linfonodos passam a ser classificados de acordo com o número de LN metastáticos, não importando o tamanho, sendo 1, 2 a 3, e maior ou igual a 4, os limites de corte.
5. Impõe-se a necessidade de diferenciar o linfonodo microscopicamente comprometido (clinicamente negativo) e o comprometido macroscopicamente (clinicamente positivo), através da pesquisa do linfonodo sentinela, para definição do estadiamento patológico.
6. Em relação às metástases distantes, a presença de metástases pulmonares é considerada como prognóstico melhor que as demais vísceras e portanto classificada em separado, bem como a dosagem de DHL (dehidrogenase láctica) elevada é fator que eleva o estadiamento, isto é, indica pior prognóstico.

O Comitê de Melanoma da AJCC recomenda que todos os pacientes com LN regionais clinicamente negativos e que possam ser considerados para futuros ensaios terapêuticos, cirúrgicos ou adjuvantes, sejam submetidos à linfadenectomia seletiva para pesquisa do LNS, e conseqüente estadiamento patológico, para que haja homogeneidade dentro dos grupos tratados e melhor discernimento entre o impacto proveniente da história natural e/ou da terapêutica utilizada nos diferentes ensaios.

**"Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma"**

*J Clin Oncol 19:3635-48, 2001. Balch CM et al*

---

Informações sobre melanoma na Internet: com frequência

# são incompletas – Uma oportunidade em saúde pública?

Mauro Enokihara

**Objetivo:** Avaliar a exatidão e a qualidade das informações sobre melanoma na Internet, através dos mecanismos de procura.

**Metodologia:** Os 30 primeiros URLs (uniform/universal resource locators) de cada 8 mecanismos de procura, usando o termo melanoma, foram recuperados para avaliar a precisão e a qualidade das informações utilizando 35 itens de uma lista de um sistema de avaliação. Quatro colaboradores avaliaram independentemente cada um dos 35 sites, e um colaborador avaliou todos os 74 sites acessíveis.

**Resultado:** No total foram avaliados 74 Web sites. Quatro colaboradores avaliaram independentemente 35 sites cada. Um único colaborador avaliou todos os 74 Web sites, inclusive os 39 Web sites restantes, que eram duplicados e apresentavam ligações (links) a outros sites. A significância estatística Kappa para todas as variáveis e padrões de paridade foi calculada para 0.824, indicando excelente padrão geral de confiança. A maioria dos Web sites não continha informações completas sobre dados gerais, fatores de risco, diagnóstico, tratamento, prevenção e prognóstico. Dez Web sites (14%) apresentavam um total de 13 informações incorretas, a maioria pequenas imprecisões.

**Conclusão:** Informações médicas recuperadas pela procura do termo melanoma não cobriram totalmente as informações básicas sobre melanoma e 14% dos sites continham imprecisões. Entidades ligadas à saúde podem ajudar pacientes recomendando Web sites completos e corretos para serem pesquisados, trabalhar na produção de material adequado através da Web, baseado em informações de saúde, educando pacientes e o público geral sobre a variabilidade de informações corretas e completas.

## Comentário:

"Informação de saúde pela internet pode estar errada"  
Julio Abramczyk, Folha de São Paulo, 13/01/02 – C 6

A disseminação acelerada e rápida de informações pela internet pode ser uma ótima forma de adquirir conhecimento das mais diferentes áreas, mas também pode resultar em desinformação.

Uma especial atenção crítica – ou pelo menos bom senso – deve ser dedicada à área de saúde, pela possibilidade de danos irreparáveis. É o caso do melanoma, em que muitos sites dão informações incompletas ou até mesmo erradas sobre esse perigoso câncer da pele.

Ao estudar os sites de câncer de pele na internet, o médico Christopher Bichakjian e colaboradores da Universidade de Michigan, EUA, mostram no "Journal of Clinical Oncology" deste mês que um em cada oito sites são incorretos.

Alguns sites recomendaram testes desnecessários. Somente 62% dos sites localizados explicaram o que é melanoma. Em apenas um terço havia orientação para a prevenção dos fatores de risco para câncer de pele (protetor solar, roupas adequadas, chapéus e principalmente evitar o sol do meio-dia).

---

## 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 mm<sup>2</sup>, 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.

Bichakjian, CK; Schwartz, JL; Wang, TS; Hall, JM; Johnson, TM and Biermann, JS. - J Clin Oncol, vol 20, No 1 (January 1), 2002: pp 134-141.

---

## SITES DE MELANOMA NA INTERNET

<http://www.mpip.org/>

[http://healthology.com/focus\\_webcast.asp?f=skinhealth&b=healthology&c=skincare\\_skincancer](http://healthology.com/focus_webcast.asp?f=skinhealth&b=healthology&c=skincare_skincancer)

<http://www.skincheck.com/>

<http://www.oncologychannel.com/melanoma/>

<http://www.melanomasupport.com/>

<http://www.cancerlinksusa.com/melanoma/index.htm>

<http://nationalmelanoma.org/>

<http://www.mayo.edu/research/melanoma/>

<http://www.melanomacenter.com/>

<http://www.melanoma.org/>

---