

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO VIII – NÚMERO 29 – ABRIL, MAIO E JUNHO 2005

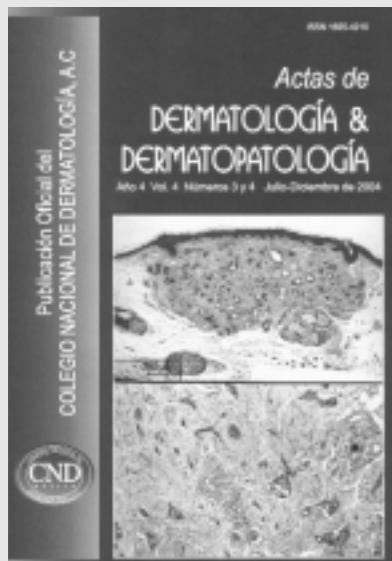
Editorial

Aproveitamos esta edição do Boletim Melanoma para mostrar como trabalhos brasileiros da área estão tendo sua expressão reconhecida também em âmbito internacional. Ressaltamos aqui o resumo do artigo publicado por um grupo do Hospital A. C. Camargo na revista "Plastic and Reconstructive Surgery", em junho deste ano, apresentando a análise de 240 casos acompanhados pela instituição. Outro trabalho destacado é do próprio GBM, publicado na revista mexicana "Actas de Dermatología & Dermatopatología", publicação oficial do Colégio Nacional de Dermatología, que apresentou o "Informe final do consenso nacional sobre linfonodo sentinela do GBM", já publicado aqui em edição anterior.

Queremos não só divulgar aos nossos leitores os progressos que vêm sendo alcançados com relação ao melanoma, tanto no Brasil como fora, mas ouvir a opinião e sugestão de todos os interessados no tema. Criamos um canal de comunicação exclusivo para suas considerações com relação ao informativo: boletim@gbm.org.br

Mande seus comentários!

Fernando A. Almeida



O QUE FAZER



Controvérsias em melanoníquias estriadas

Sergio H. Hirata, Mauro Y. Enokihara, Milvia M. S. Enokihara, Cinthia Outi, Nilceo S. Michalany, Fernando A. Almeida, Sergio Yamada

Melanoníquia estriada é o termo utilizado para designar qualquer hiper-cromia linear marrom ou enegrecida da lâmina ungueal. É causada por depósito de melanina podendo ser mimetizada pela presença de sangue ou cromógenos. Pode ser de origem neoplásica ou não. Nos casos de melanoma subungueal, a melanoníquia estriada pode ser um sinal precoce de sua manifestação.

Nos últimos anos, o diagnóstico precoce do melanoma subungueal não melhorou na mesma proporção que o dos melanomas cutâneos de outras localizações. Conhecendo-se a evolução do melanoma subungueal não diagnosticado precocemente, surgem 4 dilemas: 1) A dificuldade no diagnóstico clínico. Inúmeras são as possibilidades etiológicas das melanoníquias estriadas sendo impossível a identificação da sua causa apenas através do exame clínico, o que torna o exame histopatológico fundamental para a exclusão de melanoma.

2) A realização ou não de biópsias. A possibilidade de produção de seqüelas permanentes faz com que muitas vezes a biópsia seja erroneamente postergada. Caso não seja realizada, até quando deve ser acompanhada uma melanoníquia estriada de aparência benigna? Teoricamente acompanha-se uma lesão pigmentada para o diagnóstico precoce de eventual melanoma incipiente (*in situ*). No aparato ungueal, detecção de melanoma *in situ* pode significar desarticulação. Vale a pena acompanhar ou devemos remover profilaticamente? Por outro lado, a realização de biópsias de forma indiscriminada nas melanoníquias estriadas seria impraticável, da mesma forma que a remoção de todos os nevus melanocíticos.

3) Será que a dermatoscopia tem valor preditivo para o diagnóstico de melanoma subungueal? Existe extensa literatura em relação às vantagens do exame dermatoscópico nas lesões cutâneas, no entanto, em relação às lesões ungueais, pouco pôde ser encon-

trado. Na avaliação das melanoníquias estriadas a dermatoscopia da lâmina ungueal oferece vantagens sobre o exame clínico, constituindo-se em um dado a mais para a indicação da realização de biópsias. No entanto, ao contrário das lesões cutâneas, existe menor riqueza de detalhes, o que dificulta a interpretação do exame e explica o menor número de trabalhos abordando o tema. A menor riqueza de detalhes é decorrente da anatomia da unha, pois a pigmentação observada na lâmina ungueal não corresponde ao local onde é produzida.

4) Confirmado o diagnóstico de melanoma subungueal pelo exame histopatológico, qual é a melhor conduta terapêutica? Não há dúvidas que é a cirurgia, mas quais são as margens de segurança? Amputação? A que nível? Preservação a que custo? Como optar pelo funcional, estético e estar vivo?

Buscamos respostas a estes questionamentos na Biblioteca Cochrane (medicina baseada em evidências), procurando por revisões sistemáticas, e não encontramos referências sobre o tema. Em outras bases de dados (Medline, PubMed) encontramos referências, que não respondem satisfatoriamente às nossas indagações. Para tentar encontrar respostas adequadas, reunimos um grupo multidisciplinar (dermatologistas, patologistas, cirurgiões plásticos e oncológicos) e multicêntrico (HSPE, HSPM, HCANCER, HSL, UNIFESP, FMABC, FMUSP, STA. CASA) junto ao GBM, que se reúne com este intuito. Paralelamente estamos desenvolvendo um estudo avaliando o exame dermatoscópico realizado diretamente no leito e na matriz ungueal. Aparentemente pode ser usado como um critério a mais para a realização de biópsias (*Int J Dermatol – in press*).

As observações citadas fazem com que a melanoníquia estriada torne-se alvo de importantes estudos. No entanto, continua sendo uma situação que causa dúvida em relação à conduta a ser tomada.

Veja nesta edição:

■ Pesquisa do linfonodo-sentinela ■ Antigenicidade e TNF



Pesquisa do linfonodo-sentinela

Artigo publicado na revista *Plastic and Reconstructive Surgery* - June 2005, Volume 115, Issue 7

João P. Duprat; Débora C. P. Silva; Felipe J. F. Coimbra; Izilda A. M. Lima; Eduardo N. P. Lima; Otávio M. Almeida; Eduard R. Brechtbühl; Gilles Landman; Ana P. Scramim; Rogério I. Neves

Histórico: O objetivo deste estudo foi avaliar regras práticas para pesquisa do linfonodo sentinela no melanoma e discutir as indicações e conseqüências em 240 pacientes. Métodos: Uma análise prospectiva, não-randomizada, foi realizada em 240 pacientes de um centro de referência de câncer. Os pacientes tinham em média 51 anos de idade e apresentavam espessura de Breslow média de 1,60mm. Foi encontrada ulceração em 30,4% dos casos. A média de acompanhamento foi de 27,81 meses. Foi realizada pesquisa do linfonodo sentinela em 240 pacientes com melanoma cutâneo de espessura maior ou igual a 1 mm. A operação foi executada com linfocintilografia pré-operatória e com imunohistoquímica pós-operatória. Foi executada análise estatística comparando a necessidade de uso da sonda de detecção de radiação gama em cada local, o valor da experiência, a necessidade de imunohistoquímica, positividade comparada com a espessura de Breslow, razões para o sucesso da localização do linfonodo e evolução. Resultados: 263 bases linfonodais foram identificadas

(160 na axila, 86 na região inguinal e 17 em locais menos comuns, incluindo as regiões poplítea, epitroclear e cervical). Em cada base linfonodal, o sucesso da localização foi diretamente relacionado ao uso da sonda de detecção de radiação gama. A taxa de sucesso para detectar o linfonodo sentinela au-

menta a cada ano. A análise do linfonodo revela positividade em 12,5%, com coloração de hematoxilina e eosina, e 17,5% com imunohistoquímica (excluindo o linfonodo sentinela não encontrado, este valor foi para 18,5% com HMB45 e 13,2% com hematoxilina e eosina). A imunohistoquímica aumen-

Tabela III - Padrão de recorrência. A sobrevida é diretamente relacionada ao Breslow, positividade, ulceração e regressão.

		vivo	óbito	p
Sexo	feminino	122 (93,8)	8 (6,2)	0,195
	masculino	99 (90,0)	11 (10,0)	
Idade	< 51 anos	113 (94,2)	7 (5,8)	0,170
	≥ 51 anos	108 (90,0)	12 (10,0)	
Local do tumor primário	Tronco	90 (92,8)	7 (7,2)	0,7697
	Membros	122 (91,7)	11 (8,3)	
	Cabeça e Pescoço	9 (90,0)	1 (10,0)	
Breslow	0-1.0mm	57 (98,3)	1 (1,7)	< 0,0001
	1.01-2.0mm	71 (95,9)	3 (4,1)	
	2.01-4.0mm	56 (94,9)	3 (5,1)	
	>4.0mm	32 (72,7)	12 (27,3)	
	não relatado	5 (100,0)	0 (0,0)	
Clark	I	0 (0,0)	0 (0,0)	—
	II	16 (94,1)	1 (7,9)	—
	III	119 (96,0)	5 (4,0)	—
	IV	60 (88,2)	8 (11,8)	—
	V	13 (72,2)	5 (27,8)	—
	Não relatado	13 (100,0)	0 (0,0)	—
Ulceração	presente	62 (84,9)	11 (15,1)	—
	ausente	143 (94,7)	8 (5,3)	0,0298
	não relatado	16 (100,0)	0 (0,0)	0,0202†
Regressão	presente	48 (100,0)	0 (0,0)	—
	ausente	157 (89,2)	19 (10,8)	0,0958
	não relatado	16 (100,0)	0 (0,0)	0,008 †
Positividade	positivo	34 (81,0)	8 (19,0)	0,007
	negativo	175 (94,6)	10 (5,4)	
Recorrência	positivo	13 (40,6)	19 (59,4)	< 0,001
	negativo	208 (100,0)	0 (0,0)	

† p sem os casos não relatados

Tabela I – Variáveis de sucesso. O uso da sonda de detecção Gama.

base:	axila	sucesso %	falha %	p
Ano da cirurgia				
1998	21	(84,0)	4	(16,0) —
1999	19	(86,4)	3	(13,6) —
2000	33	(100,0)	0	(0,0) —
2001	22	(100,0)	0	(0,0) —
2002	22	(95,7)	1	(4,3) —
2003	6	(100,0)	0	(0,0) —
com sonda	122	(96,1)	5	(3,9) 0,036
sem sonda	20	(83,3)	4	(16,7) —

Tabela II – Distribuição das variáveis de positividade

Variável		Positivo freq. (%)	Negativo freq. (%)	p
Breslow	0 a 1,0 mm	1 (1,9)	53 (98,1)	<0,001*
	1,01 a 2,0 mm	7 (10,1)	62 (89,9)	
	2,01 a 4,0 mm	11 (19,0)	47 (81,0)	
	> 4,0 mm	22 (53,7)	19 (46,3)	
	Não relatado	1 (20,0)	4 (80,0)	
Idade	< 51 anos	19 (16,7)	95 (83,3)	0,293
	≥ 51 anos	23 (20,4)	90 (79,6)	
Ulceração	Sim	19 (27,1)	51 (72,9)	0,0889
	Não	21 (14,9)	120 (85,1)	0,027†
	Não relatado	2 (12,5)	14 (87,5)	—
Local do tumor	Cabeça e Pescoço	0 (0,0)	6 (100,0)	0,7504
	Tronco	17 (18,9)	73 (81,1)	
	Membros	25 (19,1)	106 (80,9)	
Regressão	Presente	4 (8,5)	43 (91,5)	0,1103
	Ausente	35 (21,3)	129 (78,7)	0,055†
	Não relatado	3 (18,8)	13 (81,3)	—
Recorrência	Sim	13 (43,3)	17 (56,7)	0,001
	Não	29 (14,7)	168 (85,3)	

p valor obtido do chi-quadrado ou teste exato de Fisher com nível de significância de 5%*p sem os casos não relatados é o mesmo que com os mesmos. † p sem os casos não relatados; a positividade aumenta com Breslow e ulceração.



tou positivamente em torno de 40%. A positividade foi diretamente relacionada à espessura de Breslow ($p < 0,001$). Conclusão: Este estudo mostra a importância da sonda de detecção de radiação gama em todas as bases linfonodais, principalmente na axila e bases incomuns, assim como a importância da experiência e da imunohistoquímica. Como um novo procedimento, é possível reconhecer o modelo de recorrência no acompanhamento.

Tabela IV - Padrão de recorrência			
	casos	seguimento mediano	sobrevida livre de doença
Recidiva local	7	29,4m	17,6m
Metástase em trânsito	10	36,2m	20,0m
Subcutâneo	2	35,7 m	16,3 m
Linfonodo	4	13,3m	13,3m
Pulmão	4	26,1m	18,8m
Fígado	2	18,9m	12,5m
Cérebro	1	26,7m	23m

Tabela V - Pesquisa do Linfonodo Sentinela - Fluxograma para melhorar resultados - regras práticas

Fase do Tratamento	Procedimento	Comentário
Indicação	Melanoma com Breslow $\geq 0,76$ mm <0,76 com regressão ou ulceração ou Clark IV ou V Linfonodo não palpável	Lesão suspeita, primeiro realizar exérese, biópsia prévia submeter ao nosso patologista
Em caso de infecção da biópsia	Trate antes da cirurgia	Dificulta a migração e causa infecção da cirurgia posterior
Linfocintilografia	6 a 12h antes, prestar atenção nos nódulos em trânsito	
Cirurgia	Uso do azul patente, exceto na face Usar massagem e gravidade para aumentar migração	Tatuagem
Sonda	Usar sempre que possível, mesmo nos "casos fáceis"	Diminui o trauma cirúrgico, o tempo, e existem linfonodos quentes e não corados
	Movimento da sonda no campo cirúrgico deve ser lento	A radiação não é contínua e há necessidade de esperar o tempo de resposta do aparelho
	Nódulo sentinela pode ser corado ou quente (pelo menos 3 vezes a radiação do leito cirúrgico)	Se isto não ocorrer e a lesão primária for próxima da base linfonodal realize a ampliação da margem antes
Linfonodo sentinela	Prestar atenção para não lesar a cápsula do linfonodo e nervos próximos Depois da excisão do sentinela procure por linfonodos aumentados no campo, principalmente nos pacientes obesos	Micro metástases ocorrem predominantemente no seio subcapsular Linfonodo positivo pode não ser "quente" por estar obstruído por tumor

DEBATES CRÍTICOS



Antigenicidade e fatores de crescimento tumoral

Dra. Lucia Estela Giordano Simões

As maiores conquistas no tratamento do melanoma, além da quimioterapia, radioterapia em alguns casos de metástases em trânsito, por exemplo, seriam, como citado em artigos anteriores, as vacinas para o melanoma. Mas, seria uma vacina específica para cada paciente? Em muitos casos, a maioria, se a verificação da resposta imune eficaz (eficácia das células dendríticas avaliada pela expressão de marcadores cd80, cd83 e cd86) ocorre; e com achados na literatura de que há regressão significativa ou parcial da doença em muitos casos pós-vacinação, conclui-se então que a apresentação antigênica do tumor, que se produz pela indução de linfócitos T *naive*, e conseqüente apresentação do antígeno pelos linfócitos T, linfócitos B e/ou células den-

driticas se faz peculiar e específica para esta neoplasia (ou para cada neoplasia, refiro-me até a outras linhagens – carcinomas e sarcomas). Ou seja, desde que uma célula neoplásica pode apresentar-se diplóide, triploide ou ainda tetraploide, ela leva de " *per si*", em seu genoma, o material da primeira célula tumoral que contém, principalmente, o gene da angiogênese, que determina o crescimento do tumor e ainda outros fatores, como o TNF (fator de necrose tumoral). Penso, logo, que em alguns casos onde está indicada a perfusão isolada de membro (metástases em trânsito, por exemplo), sem desprezar o retorno da circulação sistêmica e a resposta das células dendríticas, além da vacina ou gamaglobulina específica, seria inte-

ressante o uso de interferon. Já nos casos onde há apenas o tumor primário, onde o tratamento de escolha é a exérese com margem de segurança, ou em casos inoperáveis, onde está indicada a quimioterapia, poderíamos lançar mão de um novo estudo com um (1) antígeno, talvez de superfície, e moléculas que interferem na angiogênese na inflamação como: V-CAM (*vascular cell adhesion molecule*), I-CAM (*interstitial cell adhesion molecule*) e VEGF (*vascular endothelial growth factor*). A recuperação poderia ser mais surpreendente, com menor número de recidivas. A inflamação local é recuperada com interferon, após a suspensão destes fatores em aplicação local ou como vacina.

HÉLIOBLOCK® XL
ANTHÉLIOS

Com Água Termal da La Roche-Posay

A maior proteção anti-UVA, para melhor proteger o DNA das células dos seus pacientes*.

La Roche-Posay. A exigência dermatológica.

*J Invest Dermatol 122:488-476, Fevereiro 2004.

Novos recursos terapêuticos

O papel do ultra-som nos nódulos sentinela

Foi investigado o papel do ultra-som (US) de alta resolução na análise dos nódulos sentinela em pacientes com melanoma no estágio pré-operatório e durante o acompanhamento. Foram examinados 106 linfonodos basais de 88 pacientes com melanoma que realizaram biópsia do nódulo sentinela (BNS): 25 (23,6%) apresentaram resultado positivo no US para metástase e 81 (76,4%) apresentaram resultado negativo. Análises histológicas subsequentes dos 81 linfonodos negativos confirmaram a ausência de metástases em 80 casos (98,8%), enquanto que nos 25 linfonodos positivos para US, foram encontradas metástases em 16 casos (64%). O acompanhamento de todos os pacientes de nossa unidade submetidos à BNS incluiu a investigação por US dos nódulos da base operados e contralaterais a cada 4 meses, durante os 3 primeiros anos, e depois a cada 6 meses. De um total de 300 pacientes, 4 (1,6%) apresentaram doenças nodais locorregionais durante o acompanhamento. Em três, destes quatro pacientes, o US foi crucial na indicação da presença de metástases no nódulo, os quais poderiam não ter sido detectados num exame físico. O resultado deste estudo (valor negativo preditivo de 98,7%) introduz a possibilidade de selecionar pacientes que poderiam evitar o procedimento de BNS baseado nos resultados do exame de US pré-operatório.

TESTORI, A.; et al. The role of ultrasound of sentinel nodes in the pre- and post-operative evaluation of

stage I melanoma patients – *Melanoma Res*, June 1, 2005; 15(3): 191-198.

Tratamento de melanoma maligno metastático

O rápido aumento na incidência de melanoma maligno não tem sido associado a opções terapêuticas melhores ao longo dos anos. A quimioterapia de agente único ou a imunoterapia continuam sendo o tratamento de escolha quando adotada a terapia sistêmica. O agente quimioterápico de escolha, com índice de resposta de 16% é a dacarbazina (DTIC). Outros quimioterápicos, incluindo a cisplatina, paclitaxel, docetaxel e a temozolomida (análogo da DTIC), mostraram atividades nesta doença. Baseado em sua atividade de agente único, várias combinações de quimioterápicos têm sido investigadas com resultados preliminares promissores. No entanto, em estudos fase III randomizados, os dois regimes quimioterápicos combinados com maior atividade: cisplatina, vimblastina e DTIC (CVD) e o regime *Dartmouth* (DTIC, cisplatina, BCNU e tamoxifeno) não provaram ser superiores ao agente único, DTIC, quanto à sobrevida geral. A imunoterapia tanto com interleucina 2 (IL-2) ou interferon (IFN) demonstrou valores de resposta de 10% a 15% em pacientes selecionados adequadamente. Em pacientes que alcançaram respostas completas, estas podem ter uma durabilidade maior que aquelas com quimioterapia. No entanto, a administração de IL-2 e IFN está asso-

ciada a múltiplos efeitos adversos e somente médicos experientes no controle de tais terapias deveriam administrá-las. O benefício potencial da quimioterapia combinada com imunoterapia levou a múltiplos estudos de fase II de bioquimioterapia que parecem estar associados a índices mais altos de resposta e sobrevida média mais longa. No entanto, diversos estudos fase III têm sido completados e não estão demonstrando consistentemente uma melhora nos índices de resposta nem de sobrevida geral e estas condutas terapêuticas não podem ser rotineiramente recomendadas fora do contexto de estudo clínico. A ressecção cirúrgica de metástases isoladas demonstrou um benefício paliativo importante nos pacientes que apresentavam doença em um único órgão, com exceção do fígado. A radiação teve um importante papel no controle paliativo de metástases cerebrais e metástases ósseas sintomáticas. Tanto a radiocirurgia estereotáxica como a radioterapia do cérebro inteiro têm sido usadas isoladas ou em combinação para beneficiar os pacientes nestas circunstâncias clínicas problemáticas. A perfusão isolada do membro e uma técnica nova, infusão isolada do membro, demonstraram altos índices de resposta para estes pacientes incomuns que desenvolveram doenças recorrentes isoladas ao membro. Na opinião dos autores, se uma metastasectomia completa não é possível e na ausência de metástases cerebrais, a IL-2 é um bom tratamento inicial com agente único em pacientes selecionados adequadamente. A quimioterapia com agente único DTIC é o tratamento de escolha para pacientes que não são candidatos à terapia com IL-2. A imunoterapia adotiva combinando quimioterapia não-mieloblástica com altas doses de IL-2 é uma estratégia terapêutica promissora sob investigação. A terapia de alvos direcionados é também uma área de desenvolvimento promissor com agentes únicos, em combinação, e combinados com quimioterapia. Esta última terapia será o foco de pelo menos um teste fase III de grupo cooperativo que está por vir.

ATALLAH, E.; FLAHERTY, L. Treatment of metastatic malignant melanoma – *Curr Treat Options Oncol*, May 1, 2005; 6(3): 185-93.

6ª CONFERÊNCIA
BRASILEIRA SOBRE

MELANOMA

18-20/AGOSTO/2005
SALVADOR - BAHIA

Secretaria Executiva
Eventus System Ltda.

R. Oito de Dezembro, 547, 40150-000, Salvador, Bahia-Brasil
Tel.: (55 71) 264.3477 e Fax: (55 71) 264.0508

informa@eventussystem.com.br

Diretoria GBM:

Presidente: Gilles Landman
1º vice-presidente: Marcus A. Maia de Olivias Ferreira
2º vice-presidente: Miguel Angelo Rodrigues Brandão
Secretário geral: Mauro Y. Enokihara
1º secretário: Gerson Junqueira Junior
Tesoureiro: Rogério Izar Neves
1º tesoureiro: Lucia Miiko Yojo de Carvalho
Diretor Científico: Francisco A. Belfort
Diretor de Informática: Eduard René Brechtbühl

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro
Multidisciplinar e Multicêntrico para
Estudo de Melanoma – GBM

Editor chefe: Dr. Fernando A. Almeida

Colaboradores desta edição:

Eduardo R. Brechtbühl, João P. Duprat,
Lucia E. G. Simões e Sérgio H. Hirata

Jornalista Responsável:
Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992

Secretaria Executiva e Cartas:

R. Joaquim Nabuco, 47 - sl 103
Cep 04621-000 – São Paulo-SP
Tel (11) 5542-8216/Fax (11) 5543-1141
e-mail: gbm@gbm.org.br
site: www.gbm.org.br

Coordenação editorial:

Informedical Publicações Médicas
Tiragem: 12.000 exemplares
Mande seus comentários sobre o
boletim para: boletim@gbm.org.br