

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO XII – Nº 47 – OUTUBRO, NOVEMBRO E DEZEMBRO DE 2009



Editorial

Alberto Wainstein

O GBM se consolidou como referência nacional com prestígio mundial em melanoma. Isso se deve a todos que contribuíram nas diretorias do GBM, na organização dos eventos, bem como na edição deste boletim, um importante instrumento de mobilização.

O melanoma no Brasil deixou de ser raridade e passou a ser uma doença bem conhecida, com atenção multidisciplinar, notificada e com protocolos bem definidos de prevenção, diagnóstico e tratamento. Certamente, muito em decorrência da contribuição estratégica, determinada e organizada do GBM.

Mesmo com o muito já realizado, acreditamos que podemos ir além de mobilizar a atenção ao melanoma e disseminar conhecimentos. Queremos e podemos participar ativamente dos processos de geração de ciência, contribuindo para o desenvolvimento de novas ferramentas para um melhor diagnóstico e tratamento de nossos pacientes. A análise e publicação do registro de melanomas no GBM é um exemplo de nosso potencial. Um dos nossos maiores objetivos é estabelecer grupos cooperativos de pesquisa no GBM. O GBM não pode e nem deve ser gestor de pesquisas, mas pode ser o catalisador da formação de grupos multidisciplinares e multi-institucionais de excelência em pesquisa no melanoma. Esta oportunidade pode ser explorada em estudos epidemiológicos, marcadores histológicos, biomarcadores e muitos outros. O GBM pode ter papel admirável como instrumento para fomentar parcerias estratégicas com pesquisadores, instituições, universidades e centros de biotecnologia, de maneira descentralizada, ímpetuosa, dinâmica e eficiente.

Nos próximos Boletins manteremos a excelência já alcançada, com a mesma editoração implementada pelo Dr. Carlos Barcaui, a quem agradecemos por tornar este veículo ainda mais atrativo, com várias melhorias. Agradecemos a Diretoria anterior, em especial ao Dr. Mauro Enokihara, pela excelência do trabalho e desejamos sucesso ao novo presidente Dr. Ivan Dunshee e diretoria.

ATUALIZAÇÃO



Nevo azul

Flávia V. Bittencourt

Professora Adjunta da UFMG, Coordenadora do Ambulatório de Lesões Pigmentadas do Serviço de Dermatologia do HC-UFMG



Mais de um século após sua descrição inicial em 1906, o nevo azul persiste como um tema não apenas atual mas também controverso. Representa uma proliferação benigna de melanócitos

dérmicos com produção ativa de melanina, em contraste com os nevos compostos e intradérmicos, nos quais os melanócitos dérmicos não produzem ou produzem pouca melanina. Acredita-se que sua patogênese decorra da migração defeituosa de melanócitos provenientes da crista neural para a pele durante o período embrionário. Geralmente surge na infância ou adolescência, embora raramente possa ser congênito.

Apresenta três principais tipos:

- O **nevo azul comum**, também conhecido como nevo de Jadassohn-Tièche, constitui a variante mais frequente e caracteriza-se por uma pápula ou mácula de pequeno tamanho, usualmente menor do que 0,5 cm e raramente excedendo 1 cm. Em cerca de 50% dos casos localiza-se no dorso das mãos e pés. Outros sítios preferenciais incluem face, couro cabeludo e nádegas. Pode acometer as mucosas e, excepcionalmente, outros sítios extracutâneos, como linfonodos, próstata, útero e pulmão. Caracteriza-se histologicamente por melanócitos fusiformes dérmicos contendo grânulos de melanina e melanófagos, orientados paralelamente à epiderme, separados desta por uma camada de derme normal.

A maioria dos pacientes apresenta lesão única e, quando múltiplas, síndromes como complexo Carney (OMIM ≠ 160980) devem ser suspeitadas. Esta, também conhecida pelos acrônimos LAMB (Lentiginos, Atrial myxoma, Mucocutaneous myxoma, Blue nevi) ou

NAME (Nevi, Atrial myxoma, Myxoid neurofibromata, Ephelides), tem caráter autossômico dominante, com os genes responsáveis localizados nos cromossomos 2p16 e 17q24. De início, ao nascimento ou nos primeiros anos de vida, caracteriza-se pela presença de mixomas localizados no coração, pele ou mamas, pigmentação cutânea como lentigos ou nevo azul, tumores endócrinos situados na adrenal, testículos, hipófise ou tireóide e, ainda, schwannomas no trato gastrintestinal superior; sistema simpático ou pele. Cerca de 20% dos pacientes portadores do complexo Carney apresentam múltiplos nevos azuis.

- O **nevo azul celular**, originalmente considerado uma forma clínica de melanoma, foi classificado em 1949, por Artur Allen, como uma variante de nevo azul. Tende a apresentar maior tamanho e elevação, quando comparado com o nevo azul comum, com nódulos ou placas que variam de 1 a 3 cm de diâmetro. Ocorrem em 50% dos casos nas nádegas ou região sacral, enquanto o couro cabeludo (17%) e as extremidades são menos afetados. A superfície pode ser irregular e as mulheres são mais frequentemente afetadas. Ocorrem em uma proporção de cerca de 1:5 com o nevo azul comum. Histologicamente, além dos melanócitos dendríticos pigmentados observados no nevo azul comum, a variante celular exhibe áreas de células fusiformes com núcleos ovais e citoplasma pálido abundante contendo pouco ou nenhum grânulo de melanina. Uma peculiaridade destas lesões é o seu amplo espectro de alterações histológicas que podem dificultar o diagnóstico diferencial com o melanoma.

- O **nevo azul combinado** ocorre quando há a associação do nevo azul com outra população morfológica distinta de células névicas, geralmente um

VEJA NESTA EDIÇÃO:

■ Comportamento Biológico das Metástases ■ Fique Por Dentro



nevo melanocítico adquirido composto. Esta variante tem sido descrita também associada a nevo melanocítico congênito ou nevo de Spitz. A maioria ocorre na face. São geralmente nodulares e de tamanho variado. Frequentemente exibem uma área enegrecida ou marrom, que pode sugerir transformação maligna dentro de um nevo, dificultando assim



Figura 1 – Nevo azul com satelitose.

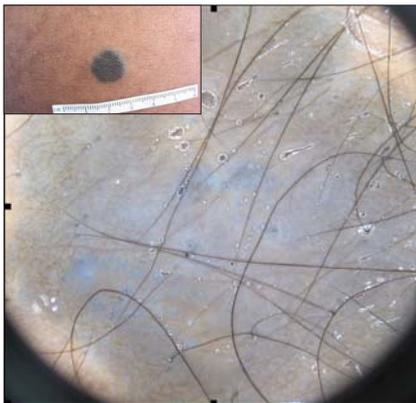


Figura 2 – Dermatoscopia do nevo azul.

o diagnóstico correto.

Outras variantes morfológicas pouco usuais de nevo azul são: em placa, erupitivo, múltiplos, em alvo, linear; hipopigmentado, amelanótico, com satelitose (Figura 1), desmoplásico, angiomatóide, epitelióide, atípico, familiar; mucinoso esclerosante.

- O **nevo azul maligno**, alvo de grande polêmica, é considerado pela maioria dos autores como uma variante rara de melanoma, geralmente associada ao nevo azul celular. Estudos moleculares e genéticos são promissores para o melhor esclarecimento do comportamento biológico destas lesões. São reportados menos de 100 casos de nevo azul maligno na literatura de língua inglesa. A característica clínica mais marcante é o crescimento súbito de lesões, até então estáveis. Apresentam-se geralmente como placas acima de 3 cm, com superfície irregular e multinodular. Ocorre mais frequentemente no couro cabeludo (50% dos casos), tendo os linfonodos como o principal sítio de metástases. Embora a maioria dos casos esteja relacionada ao nevo azul celular, eventualmente pode ocorrer em associação com o nevo azul comum, nevo de Ota ou ainda de novo. O prognóstico é reservado, decorrente de seu comportamento agressivo, com alto índice de recorrência e metástases (60-80%). Correlaciona-se com um índice de Breslow espesso, diante da origem em melanócitos dérmicos. Considera-se como altamente suspeitas, lesões de diâmetro acima de 2 cm, superfície multinodular, com história de crescimento progressivo e localizadas no couro cabeludo.

A tonalidade clássica azulada do nevo azul e suas variantes, determinada pelo

efeito Tyndall (dispersão e reflexão das ondas de luz de comprimento curto pela melanina dérmica), nem sempre está presente, podendo as cores variar do cinza, violáceo, ao preto, dificultando a diferenciação com uma ampla variedade de entidades, entre elas o melanoma. A ausência de alterações ou crescimento recentes ajuda na distinção entre estas duas entidades.

Dermatoscopicamente, o nevo azul apresenta um padrão clássico sem estruturas, homogêneo, de coloração azul metálico (Figura 2). Menos comumente encontra-se um padrão globular salpicado. Outras tonalidades podem estar presentes à dermatoscopia como o marrom (nevo combinado). Para os menos familiarizados com a técnica dermatoscópica pode haver uma dificuldade na diferenciação do padrão clássico do nevo azul com o véu do melanoma, o qual conceitualmente não ocupa toda a lesão, como o padrão homogêneo do nevo azul.

A conduta é na maioria das vezes expectante. As lesões maiores, sobretudo as multinodulares ou com relato de modificações, principalmente crescimento, merecem avaliação histológica. Atenção especial deve ser dada a lesões no couro cabeludo de idosos.

Referências Bibliográficas

1. SCHAFFER JV & BOLOGNIA JL. The clinical spectrum of pigmented lesions. *Clin Plast Surg* 2000;27:391-408.
2. FERRARA G, SOYER HP, MALVEHY J, PICCOLO D, PUIG S, SOPENA J *et al*. The many faces of blue nevus: a clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 2007; 34:543-51.
3. MURALI R, MCCARTHY SW, SCOLYER RS. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:365-82.
4. GONZÁLEZ-CÁMPORA R, GALERA-DAVIDSON H, VÁZQUEZ-RAMÍREZ FJ, DÍAZ-CANO S. Blue nevus: classical types and new related entities. *Path Res Pract* 1994;190:627-35.
5. ARIYANAYAGAM-BAKSH S, BAKSH FK, FINKELSTEIN SD, SWALSKY PA, ABERNETHY J, BARNES EL. Malignant blue nevus: a case report and molecular analysis. *Am J Dermatopathol* 2003;25:21-7.
6. BARNHILL RL, ARGENYI Z, BERWICK M, DURAY PH, ERICKSON L, GUITART J *et al*. Atypical cellular blue nevi (cellular blue nevi with atypical features): lack of consensus for diagnosis and distinction from cellular blue nevi and malignant melanoma ("malignant blue nevus"). *Am J Surg Pathol* 2008;32:36-44.
7. MONES JM, ACKERMAN AB. Atypical blue nevus, malignant blue nevus, and metastasizing blue nevus: a critique in historical perspective of three concepts flawed fatally. *Am J Dermatopathol* 2004; 26:407-30.



Ombudsman GBM

Mauro Enokihara

Criamos o cargo de Ombudsman na gestão 2007/2009 e convidamos para esta importante missão o primeiro presidente do GBM – Prof. Fernando Augusto de Almeida, o qual cumpriu brilhantemente esta tarefa. Estava em Barcelona, participando do II Congresso Internacional de Dermatoscopia, quando recebi o honroso convite do presidente Ivan Dunshee para ser o ombudsman do GBM.

Portanto, estaremos abertos a todos os colegas do GBM ao diálogo e críticas para o crescimento do GBM.

Neste sentido, para a consolidação do GBM como um grupo de estudo multidisciplinar e multicêntrico reconhecido nacionalmente, foi muito importante a publicação do livro *Melanoma: diagnóstico e tratamento*, como têm sido muitas atividades do GBM. No entanto, acreditamos que para se firmar e se integrar internacionalmente, após a apresentação dos dados do Registro Brasileiro de Melanoma no 7º Congresso Mundial sobre Melanoma, em Viena, na publicação de forma completa em uma revista de grande impacto.



Comportamento biológico das metástases

Ezio Augusto Amaral Filho



A pergunta mais importante quando nos deparamos com um caso de melanoma é se ele está restrito ao sítio primário. Muitos avanços aconteceram em relação às técnicas cirúrgicas, aos cuidados gerais e ao tratamento adjuvante e sistêmico. Mesmo assim, os pacientes com metástases à distância continuam tendo um péssimo prognóstico, com uma sobrevivência média de 9 meses e uma sobrevivência em 5 anos de menos de 10%.

Grande número de loci genéticos tem de estar em atividade para produzir enzimas e proteínas estruturais para o ciclo celular. Precisão e adequação são exigidas, mas os erros por algum motivo podem acontecer e favorecer as mutações. O locus CDKN2A é o mais conhecido entre os melanomas familiares, mas a maioria, em torno de 90%, é esporádico. Muitos outros genes alterados estão implicados na progressão do melanoma. Estas mutações favorecem a angiogênese, a destruição do estroma, produção de fatores de crescimento, inibição de outros e a diminuição da coesão celular como a E-caderina que favorece a invasão. A presença de células tumorais no sangue, entretanto, não constitui metástases e ainda é controverso seu valor para avaliar os casos de metástases clínicas.

Em grande número de pacientes, as metástases já ocorreram no momento do diagnóstico da lesão primária. Podem estar presentes em qualquer parte do corpo, sendo os sítios mais frequentes a

pele, o subcutâneo, os linfonodos, os pulmões, o fígado, o SNC e os ossos.

O tempo médio de aparecimento dos sintomas clínicos de uma metástase é de 16 meses. Muitas variáveis estão envolvidas neste lapso de tempo como a biologia da célula tumoral e os fatores do hospedeiro. Felizmente a maioria das células que disseminaram é destruída, mas nem todas. Algumas permanecem em dormência e outras em multiplicação (0,01%).

Em 1889, Stephen Paget escreveu a teoria "seed and soil" que é amplamente aceita hoje e exemplifica dizendo: quando uma planta começa a dar sementes, elas são levadas em todas as direções; mas elas somente podem germinar e crescer se elas caírem em terra agradável. Em verdade, os sistemas linfático e sanguíneo apresentam numerosas conexões onde as células tumorais passam de um para outro. Este fenômeno foi reconhecido no final de 1800, mas suas implicações para tratamento foram frequentemente ignoradas. Estes fatos falam mais a favor de serem os sítios linfonodais positivos mais um sinal de doença sistêmica do que um filtro e doença progressiva.

O maior obstáculo para uma terapia efetiva é a heterogeneidade biológica. As células tumorais são diferentes. Muitas estão destinadas à apoptose. Qual será o diminuto subgrupo que persiste levando o paciente a óbito? Será a *stem cell* a responsável? Uma linha de pesquisa se dedica ao reconhecimento destas células e de sua evolução no sentido de desenvolver terapias direcionadas.

Tumores em órgãos internos menores de 1 cm³ (1 g) contém 10⁹ células e não

podem ser frequentemente diagnosticados. Assumindo que o tumor vem de uma única célula, ela precisa de 30 divisões para chegar neste tamanho de 1 cm³. Um tumor de 1 kg (máximo tamanho compatível com a vida) contém 10¹² células. Do tamanho de 1 g para 1 kg ele precisa somente de 10 divisões. O interessante é que até atingir o peso de 1 grama pode levar em torno de 10 anos, mas deste ponto até atingir 1 quilograma leva em média 3 anos.

O estabelecido de que todas as linhagens derivadas de depósitos metastáticos produzem significativamente mais metástases do que o tumor primário é uma boa evidência de que a metástase é um processo seletivo. Assim, se as células metastáticas têm maior potencial metastático então metástases de metástases podem também ocorrer.

Diante destes fatos como podemos influenciar a história natural do melanoma metastático? Até o momento, realizando o diagnóstico precoce. Vamos dar ênfase ao exame clínico de corpo inteiro e a realização e interpretação da Dermatoscopia em nosso meio.

Referências Bibliográficas

1. **The Lancet Oncology**. The "seed and soil" hypothesis revisited. page 808. Isaiah J Fidler, 2008.
2. **Journal of Clinical Oncology**. Vol 26: n 17. June 10, 2008.
3. **Nature Reviews**. Vol 2: n 8. August 2002.
4. **Cancer Metastasis Rev** (2006) 25:243–252.
5. **Cancer Res** 2007; 67: (24). December 15, 2007.
6. **Cutaneous Melanoma**. Charles M. Balch. 50 edition.
7. **Cancer**. Vincent T. DeVita. 80 Edition.

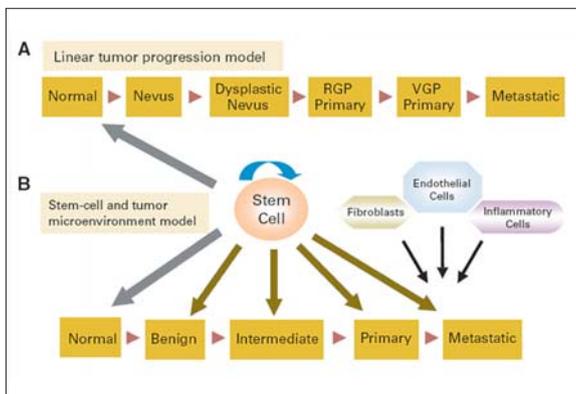


Figura 1

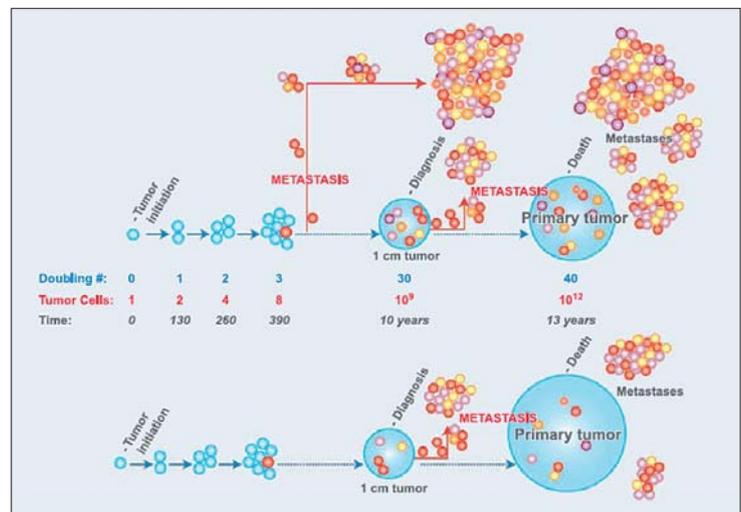


Figura 2



Fique por dentro

Ivan Dunshee

Esta coluna, criada pelo colega Mauro Enokihara, ex-presidente do GBM que concluiu a sua gestão em agosto passado, tem sido muito elogiada pelos colegas. O "Fique por dentro" é um modo dos colegas ficarem informados das atividades do GBM. Vou tentar manter a eficiência que já é um padrão nesta coluna.

Como os colegas sabem, na última Conferência foi eleita a nova diretoria. Além da minha pessoa, o Carlos Barcauí é o vice-presidente e já está trabalhando para manter o nível de excelência na próxima Conferência, que será no Rio de Janeiro em 2011. O Felice Riccardi é o nosso segundo vice-presidente, sempre ativo, à frente das campanhas de prevenção do melanoma no Rio Grande do Sul. A Bianca Soares de Sá, Secretária Geral, manteve o posto da gestão passada, o que para a nova diretoria facilita bastante porque além de eficiente, já conhece o funcionamento do GBM. A Andréa Fernandes de Oliveira, primeira Secretária, é "sangue novo", trabalha comigo no Setor de Melanoma da Escola Paulista de Medicina. Na tesouraria temos uma dupla também conhecida. O Eduard Brechtbühl, que já ocupou o cargo anteriormente e já mostrou a sua eficiência e o Flávio Cavan, de Goiânia. O Gilles Landman, também ex-presidente, é o Diretor Científico. Na Diretoria de Informática o Maurício Paixão consentiu em ficar mais uma gestão, o que para o GBM é importante porque ele vem desenvolvendo um excelente

trabalho. O Boletim passa a ter como Editor o Alberto Wainstein, que junto com o Francisco Belfort também foi editor do livro Melanoma do GBM. O Mauro Enokihara será o nosso Ombudsman no lugar do Fernando de Almeida. Mesmo colegas que atualmente não estão ocupando cargo nessa diretoria continuam colaborando para manter o GBM forte e sempre avançando em suas conquistas. Toda força é fraca se não é unida.

Em reunião da nova diretoria decidimos fazer as reuniões mensais do GBM, em parte como antigamente, na sede da Associação Paulista de Medicina e a cada 3 ou 4 meses via Internet, por vídeo *streaming* nas instalações da Telemedicina da USP, como foram feitas as reuniões deste ano. Decidimos também manter a Campanha de Prevenção do Melanoma, como nos anos anteriores, porém sem gastarmos em

demasia, procurando também patrocínio dos laboratórios. Já fizemos uma reunião com uma representante do Laboratório La Roche Posay, mas não saímos com grandes esperanças.

Uma das metas que a atual diretoria tem trabalhado para se tornar uma realidade é a dos protocolos de pesquisa científica. Acreditamos que o GBM já tem peso e credibilidade suficiente para dirigir e patrocinar esses protocolos, aglutinando seus associados em torno da pesquisa. A Comissão Científica, presidida pelo Dr. Gilles, deverá fazer as regras de como os membros do GBM poderão participar dos possíveis protocolos, inclusive sobre a autoria dos trabalhos decorrentes, quando de uma publicação. O Alberto Wainstein também está bastante engajado neste projeto. Unidos devemos continuar melhorando a nossa entidade. Vamos trabalhar!

Contribua para o Boletim GBM

Gostaríamos de receber artigos e sugestões de temas para serem abordados. Temas programados para serem publicados em 2010

- ✓ Biomarcador de prognóstico em melanoma; ✓ História do melanoma; ✓ Novo estadiamento do melanoma; ✓ Inovação no tratamento do melanoma metastático;
- ✓ Margens cirúrgicas no diagnóstico e tratamento definitivo; ✓ Proteção solar; prevenção e orientações para paciente e família; ✓ Modelo de estabelecimento local de equipe multidisciplinar de atenção ao melanoma; ✓ Impacto da telemedicina no diagnóstico histológico e avaliação da lesão primária; ✓ Nevo de Spitz e melanoma; ✓ Situação do Registro do protocolo completo e simples; ✓ Atualização em dermatoscopia ou captura e análise computadorizada de imagens; ✓ Atualização sobre Biópsia do linfonodo sentinela.

INOVAÇÃO ANTIBRILHO
ANTHELIOS AC 40
 Com água termal da La Roche-Posay

- Alta proteção solar: UVA Ultra
- Ação antibrilho
- Ideal para pele oleosa ou acneica

LA ROCHE-POSAY. A EXIGÊNCIA DERMATOLÓGICA.



Notifique o GBM sobre os casos de melanoma de seu conhecimento. Preencha o protocolo simplificado, disponível no site

www.gbm.org.br

DIRETORIA GBM

Presidente: Ivan Dunshee
 1º vice-pres.: Carlos Barcauí
 2º vice-presidente: Felice Riccardi
 Secretário geral: Bianca Soares de Sá
 1º secretário: Andréa Fernandes de Oliveira
 Tesoureiro: Eduard Brechtbühl
 1º tesoureiro: Flávio Cavan
 Diretor Científico: Gilles Landman
 Diretor de Informática: Maurício P. Paixão
 Editor do Boletim: Alberto Wainstein

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM
 Jornalistas Responsáveis: Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992 e Adriana Mello
 Secretaria Executiva e Cartas:
 Rua Joaquim Nabuco, 47- sl 103 – Cep 04621-000 – São Paulo-SP
 Tel (11) 5542.8216 – Fax (11) 5543.1141 – gbm@gbm.org.br – www.gbm.org.br
 Coordenação editorial: InformMedical Publicações Médicas
 Tiragem: 11.000 exemplares

Mande seus comentários sobre o boletim para: boletim@gbm.org.br