
Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO II - No. 6
JULHO, AGOSTO E SETEMBRO 1999

Editorial

As expectativas para a III Conferência Nacional de Melanoma são muito boas. A última Conferência, realizada há dois anos, foi um sucesso. Na época o GBM ainda estava se implantando e a programação científica era voltada para a atualização e normatização no diagnóstico e tratamento. Após esses 2 anos, o GBM cresceu juntamente com o interesse dos colegas por esta neoplasia. Em consequência, a nossa Conferência teve de ficar maior, necessitando inclusive de um auditório com mais de 500 lugares. O interesse demonstrado pelos colegas para os cursos práticos de atualização, que serão realizados nos melhores hospitais de São Paulo, está sendo muito grande. As principais conferências serão proferidas por profissionais considerados internacionalmente entre os melhores nas respectivas áreas de atuação.

Acreditamos que esse evento proporcionará ao colega uma completa atualização e a possibilidade de discutir sobre os últimos avanços no diagnóstico e tratamento do melanoma, principalmente os temas mais controversos.

O médico tem influência direta no prognóstico do melanoma cutâneo, se diagnosticarmos precocemente e tratarmos corretamente os nossos pacientes, conseguiremos cada vez mais curá-los com um mínimo de sequelas, o que vale dizer, com uma melhor qualidade de vida.

O objetivo do nosso Congresso é proporcionar a todos nós, conhecimento e treinamento atualizados, para tratarmos com mais eficiência os nossos pacientes. Com a sua participação, o nosso objetivo será alcançado.

Ivan Dunshee A. O. Santos
Presidente da Conferência

Expressão Imunohistoquímica do p53

João Pereira Duprat Neto-Hospital do câncer

O melanoma tem atraído a pesquisa dos países desenvolvidos devido à sua gravidade e incidência crescente. No entanto, o melanoma acral, tão comum entre nós e raro nos países do hemisfério norte, nunca obteve atenção em particular. Será que este tumor que não possui influência pela cor da pele ou da radiação solar tem a mesma fisiopatologia? Para isto analisamos a imunohistoquímica destes tumores.

O *p53* é conhecido como o gene mais frequentemente mutado entre os tumores. Ele existe em sua forma mutada ou na forma natural (Wild-type ou não mutada), tem a capacidade de inibir a transformação de células e é expresso quando o DNA sofre uma injúria (por exemplo radiação, solar ou não). A proteína p53 pára o ciclo e tenta reparar o dano, se o reparo não é possível ele induz à apoptose (morte programada da célula). A mutação deste gene além de não parar o ciclo, perpetuando o defeito, estimula o oncogene *ras*.

A proteína p53 natural tem meia vida curta (20 min), não sendo detectada pelos métodos de imunohistoquímica. A mutação do p53 produz uma proteína que não é reconhecida pela enzima que a metaboliza, causando meia vida de 24 h e tornando a proteína detectável na imunohistoquímica. O anticorpo anti-p53 reconhece a porção conservada da proteína que existe tanto no p53 natural como no

mutado. Na maioria dos tumores a mutação é índice de mau prognóstico, no melanoma a literatura é controversa.

Realizamos análise de 57 pacientes com melanoma acral e não acral, estágio III clínico, a análise imunohistoquímica foi realizada tanto na lesão primária como na metástase linfonodal. O tempo mediano de seguimento foi de 63 meses. A espessura mediana foi de 4mm. Observamos que no melanoma acral a detecção do p53 foi presente em 30% dos casos e no não acral foi 81%, esta diferença foi altamente significativa ($p=0.009$). Estes dados nos fazem supor que o mecanismo deste dois tumores são diferentes. A radiação UVB é conhecida por ser importante causa do melanoma não acral, o oposto acontecendo com o acral. Nossos dados suportam a idéia de que o melanoma acral não só não possui a influência da radiação solar como sua gênese não é através da mutação do *p53*.

Quanto ao prognóstico, comparamos os grupos com expressão positiva e negativa no linfonodo. Encontramos no primeiro um número menor de linfonodos positivos (4.27X10.24), e menor porcentagem de linfonodos positivos (18.06%X39.39%). A significância foi $p=0.083$ para número e $p=0.016$ para porcentagem. Nas curvas de sobrevida não encontramos diferença estatisticamente significativa, mas sempre encontramos sobrevida melhor no grupo com expressão positiva. O conjunto destes dados nos fazem supor que a mutação do p53 ocorre precocemente no paciente que metastatiza para o linfonodo, e o dano do DNA nos casos mais agressivos é tão severo que o anticorpo não mais o reconhece. Para esclarecer esta dúvida, o método ideal seria o sequenciamento do *p53*, esta técnica pode ver se realmente há mutação ou não. Este é nosso próximo projeto dentro do Hospital do Câncer.

Ainda nesta edição:

**3a Conf. Intern. sobre Terapia
Adjuvante do Melanoma**

**Nervos Melanocíticos
Parte II**

**III Conferência Nacional
de Melanoma**

3ª Conferência Internacional Sobre Terapia Adjuvante Do Melanoma
Royal College of Physicians, London, UK 19th – 20th March 1999
Mauro Y. Enokihara

Entre o final do inverno e o começo da, ainda fria, primavera londrina, reuniram-se mais de 300 especialistas de várias partes do mundo, inclusive 10 brasileiros, todos filiados ao GBM.

Pesquisadores importantes proferiram conferências de destaque, dentro do assunto proposto, relatando suas experiências e atualizando-nos.

Epidemiologia e Fatores Prognósticos

O programa da conferência foi dividido em sessões, iniciando-se por epidemiologia e fatores prognósticos, onde a Dra. Kristin Henry (Inglaterra) comentou sobre a importância de indicadores histopatológicos bem estabelecidos como a espessura do tumor, a ausência ou presença de ulceração, o nível de invasão e a atividade mitótica. Outros não tão bem estabelecidos incluem a resposta linfocitária, evidências de regressão tumoral, presença de lesões satélites, invasão vascular e a citomorfologia das células malignas. Ela enfatizou e concordou que a evidência da presença de crescimento vertical, segundo os estudos de Clark e Elder, é o padrão mais importante para prever o comportamento em relação ao potencial metastático.

O Dr. Antônio C. Buzaid (Brasil) destacou que é de fundamental importância a identificação dos fatores prognósticos nos pacientes com melanoma, para se determinar os exames para o estadiamento, seguimento e planejamento terapêutico, identificando-os em cada estágio. Relatou ainda que em estudos de análise multivariada, a pesquisa do linfonodo sentinela deveria ser realizada nos estádios I e II nos pacientes com espessura de Breslow > 1mm ou lesões finas de alto risco.

Em estudos recentes, sugere-se que o LDH e a albumina podem ser os os exames mais simples e melhores para preverem a evolução da doença localizada, e estão sendo utilizados no processo de

estratificação dos estudos clínicos.

Vacinas

Peter Hersey (Austrália) comentou sobre os resultados de estudo com vacina para melanoma com células lisadas (VMCL) na imunoterapia de pacientes de estágio II b e III, a análise definitiva está prevista para abril de 2001. No entanto, através dos dados analisados até abril de 1997, este estudo demonstrou ser o que apresenta maior sobrevida dentre os estudos comparáveis a este, dentre todos os já publicados. A análise da resposta das células T em pacientes tratados com a VMCL indica que a imunização foi associada com a indução da resposta das células T para peptídeos de gp 100 tirosinase, MAGE-3 e MART-1. Estes resultados junto com outros estudos, previamente publicados, sobre resposta do anticorpo, confirmam a imunogenicidade da vacina.

Interferon

Assunto muito discutido por vários especialistas presentes foi a controvérsia entre a validade e o custo/benefício da utilização do interferon (IFN) em altas doses - defendida por John Kirkwood (EUA) - e baixas doses - defendida por grupos europeus. Destaca-se a apresentação feita por Natale Cascineli (Itália) que discute a utilização do IFN alfa questionando: realidade ou miragem?, relatando que com exceção do ECOG EST 1684 (20 UM/m² i.v. 5 vezes por semana dado por 4 semanas, seguido por regime de manutenção de 10 UM/ m² s.c. t.i.w. dado por 11 meses) que demonstrou um aumento do intervalo livre de doença de 1 para 1,7 anos (P=0,002) e uma sobrevida de 2,8 para 3,8 anos (P=0,023), os demais estudos não são tão convincentes em relação à sua utilização. Espera-se que os resultados dos estudos ECOG 1690 e o EORTC 18952 tragam informações adicionais. Cascineli concluiu que apesar de todo este quebra-cabeça e por alguns aspectos clínicos controversos, o ponto crucial necessário para uma correta interpretação dos resultados destes estudos permanece sem resposta: o mecanismo biológico da atividade do IFN contra as células cancerosas. No entanto, em nossa opinião, até que todos os resultados clínicos e biológicos não sejam avaliados, não se deve recomendar que de rotina se faça a utilização de IFN nos pacientes de melanoma de alto risco.

Vários outros estudos foram apresentados e discutidos, inclusive o pôster do nosso colega João Duprat e colaboradores (São Paulo), sobre a expressão imunohistoquímica do p53 no estágio III do melanoma: diferenças entre o melanoma acral e não-acral.

Por fim, a III Conferência Internacional sobre Terapia Adjuvante no Melanoma terminou com uma brilhante exposição, síntese das várias apresentações e tendências proferida por Michael Mastrangelo (EUA), concluindo que a luta contra o melanoma continua.

Parte II

Nevos melanocíticos e sua relação com melanomas

Gilles Landman

II Nevos melânicos adquiridos e melanoma

Os nevos perfazem na população branca americana cerca de 3,2 milhões, admitindo-se que cada pessoa tenha em média 20 lesões névicas melanocíticas. Cerca de 30.000 novos melanomas são diagnosticados ao ano, o que perfaz uma relação de 1 melanoma/110.000 nevos. Em estudos de melanomas, o encontro de lesões melanocíticas associadas é variável de acordo com o critério utilizado (veja tabela a seguir).

Betaille et al (1996), estudando 426 pacientes com melanomas, comparando-os com 416 controles sem melanoma, quanto ao número de nevos, e, quanto ao tipo de nevo encontrado, observou uma probabilidade 28,7 vezes maior de risco para melanoma em pacientes com quatro ou mais nevos atípicos e um risco 7,7 vezes maior do que a população geral quando 100 ou mais nevos maiores que 2mm de diâmetro eram encontrados. Skender-Kalmenas et al (1995) encontraram pelo estudo histológico de 289 melanomas menores que 1mm de espessura, uma incidência de nevo associado em 51% dos casos, dos quais, 56% eram displásicos, 41% adquiridos sem atípias e 3% congênitos. Este estudo é importante no

sentido de demonstrar que frequentemente as lesões precursoras estão mascaradas pela proliferação exuberante da neoplasia. Assim, estudando melanomas de pouca espessura, a chance de desaparecimento da lesão que lhes deu origem é menor, provavelmente justificando uma incidência tão alta de lesões precursoras, quando em estatísticas outras, a incidência está em torno de 30 a 39%, dependendo do estudo. Outras estatísticas podem ser vistas na tabela de incidência de nevos em contiguidade com melanomas aqui apresentada.

Em conclusão, pode-se afirmar que em torno de 50% dos melanomas cursam sem que se encontre um precursor, o que nos faz imaginar que fatores não relacionados com a proliferação melanocítica prévia podem induzir à formação de um clone neoplásico maligno. Exemplificando, poder-se-ia invocar a ação direta da radiação ultravioleta em melanócitos cutâneos, a susceptibilidade genética, sobretudo a instabilidade no mecanismo de reparo do DNA, já demonstrado no melanoma familiar, ou outro fator ainda desconhecido. Há ainda muito o que pesquisar.

Incidência de Nevos em contiguidade com Melanomas

Estudo (ano)	Nº melanomas	Nevo comum (%)	Displasia melanocítica (%)	Qualquer nevus (%)
Rhodes et al (1983)	225		22	40
Clark et al (1984)	150	21	39	40
McGovern et al (1985)	723		39	
Cook / Robertson (1985)	226		27	
Maize/ Ackerman (1987)	NS		5	
Ackerman et al (1993)	NS		20	
English et al (1986)	117		22	
Black (1988)	500	10	7	
Hastrup et al (1991)	512		7	
Gruber et al (1989)	248	15	17	32

Reproduzido de Elder et al – Seminars in Diagnostic Pathology, Vol 10, pp 18-35, 1993.

Referências:

Bataille, V. et al – Risk of Cutaneous Melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study - Br J Cancer 73(12): 1605-11, 1996.

Castilla, EE. Et al – Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. incidence rates and relative frequencies – Br J Dermatol 104: 307-15, 1981.

Elder, D. et al – In Lever's histopathology of the skin, 8th edition; Lippincott – Raven – Philadelphia – New York, 1997.

Elder, D. et al – The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system: common acquired nevi and atypical (dysplastic) nevi. Seminars in Diagnostic Pathology, 10: 18-35, 1993.

Rhodes, AR. et al – The malignant potential of small congenital nevocellular nevi – J Am Acad Dermatol

6: 230-241, 1982.

Rhodes, AR. et al – A histologic comparison of congenital and acquired nevocmelanocytic nevi – Arch Dermatol 121: 1274-81, 1985.

Swerdlow AJ. et al – The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study – J Am Acad Dermatol 32(4): 595-9, 1995.

Skender-Kalmenas, TM et al – Benign Melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? – J Am Acad Dermatol 33(6): 1000-7, 1995.

Calendário das Reuniões Científicas do GBM

São Paulo

Local: Associação Paulista de Medicina – APM
Av. Brig. Luiz Antônio, 278 – 10º and. – sala bege
Horário: das 12 às 13 horas

03 de Agosto – Terça-feira
Coord. José Antônio Sanches Jr. E Luiz Guilherme M. Castro
(Serviço de Dermatologia – HC-FMUSP)

14 de Setembro – Terça-feira
Coord. Francisco Belfort
(Instituto Brasileiro do Câncer – IBCC)

05 de Outubro – Terça-feira
Coord. Rogério Izar Neves
(Hospital do Câncer – A. C. Camargo)

09 de Novembro – Terça-feira
Coord. Ival Peres Rosa e Yassunobu Utiyama
(Serviço de Dermatologia HSPM-SP)

Rio de Janeiro

01 de Dezembro - Quarta-feira
Coord. Juan Piñeiro Maceira
Depto. de Patologia – UFRJ
Local: Hospital Pedro Ernesto – UERJ

Conferência Nacional do Melanoma

20 e 21 de agosto de 1999
Hotel Gran Meliá - SP

Cursos Pré-Conferência

Dermatoscopia – Dermatopatologia do Melanoma – Perfusão isolada de membro – Infusão isolada de membro – Pesquisa do linfonodo sentinela

20 de agosto – Sexta-feira – período 13:30-18h

Abertura

Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos (SP)

Nevus e Melanoma

Rudolf Stadler (Alemanha)

Nevus azul e suas relações com o melanoma

Martin Mihm (EUA)

Critérios mínimos para o diagnóstico do melanoma

Juan Piñeiro Maceira (RJ)

Dermatoscopia qualitativa

Rosilda Resende Moreira (DF)

Abordagem e orientação do paciente com melanoma

Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos (SP)

Custo/Benefício dos exames no estadiamento e seguimento

Antônio Carlos Buzaid (SP)

Melanoma & Fotoproteção

Lucio Bakos (RS)

Tratamento sistêmico do melanoma

Auro Del Giglio (SP)

Vacinas em melanomas

Débora Castanheira (SP)

Abordagem psicológica no paciente de melanoma

Maria da Glória Gimenes (SP)

21 de agosto – Sábado – período 8:30-17:30h

Dermatoscopia digital

Claus Garbe (Alemanha)

Melanoma na infância

Francisco Belfort (SP)

Tratamento cirúrgico para qualidade de vida no melanoma avançado

Rogério Izar Neves (SP)

Melanoma & Gravidez & Hormônios

José Antônio Sanches (SP)

Abordagem linfonodal/ situação atual

J. Thompson (Austrália)

Aspectos especiais em melanoma de cabeça/pescoço

Luiz Paulo Kowalski (SP)

Interferon: terapia adjuvante em melanoma de risco

Olavo Feher (SP)

Melanoma plantar: um desafio para o diagnóstico precoce

Marcus Maia (SP)

Formas raras de melanoma
Martin Mihm (EUA)

Epidemiologia do melanoma cutâneo
Claus Garbe (Alemanha)

Crítica ao estadiamento do melanoma cutâneo
Antônio Carlos Buzaid (SP)

Critérios mínimos para a ressecção de um nevo melanocítico
Fernando Augusto de Almeida (SP)

Estatística do Grupo Brasileiro de Melanoma
Mauro Yoshiaki Enokihara (SP)

Infusão x Perfusão isolada de membro
J. Thompson (Austrália)

Mesa redonda com casos apresentados aos conferencistas
Convidados internacionais

Comissão organizadora:

Ana Cristina Fasanella
Fernando A. de Almeida
Gilles Landman
Ivan Dunshee O. Santos
Marcus Maia
Mauro Y. Enokihara
Paulo R. Cunha
Rogério Izar Neves

Secretaria Executiva

In Time Promoções e Eventos
Rua Arthur de Azevedo, 1131
Cep 05404-012/ Tel: (011): 280-4023
e-mail: intime@nw.com.br

Voltar

III Conferência Nacional de Melanoma – 20 e 21 de agosto
Hotel Gran Meliá São Paulo – SP – Av. das Nações Unidas, 12.559

Cursos Pré-Conferência

20 de Agosto – Sexta-feira – horário 8 às 12 horas

Curso	Vagas	Local	Endereço
C1 A – Dermatoscopia Coord. Rosilda R. Moreira e Luis Fernando Kopke ESGOTADO	30	Santa Casa de Misericórdia - SP	Rua Cesário Mota Jr., 112
C1 B – Dermatoscopia Coord. Francisco M. Paschoal e Sergio Yamada ESGOTADO	30	UNIFESP – Escola Paulista de Medicina	Rua Pedro de Toledo, 650
C2 – Dermatopatologia do MM Coord. Gilles Landman, Miriam Sotto e Martin Mihm	150	Auditório Casa Blanca – Hotel Meliá	Av. das Nações Unidas, 12.559
C3 – Perfusão isolada de membro	5	UNIFESP – EPM	Rua Pedro de Toledo, 650

Coord. Ivan D. O. Santos			
C4 – Infusão isolada de membro (*) Coord. Francisco Belfort, Odon Ferreira Costa e J. Thompson	5	Hospital Sírio-Libanês	Rua Dona Adma Jafet, 91
C5 – Pesquisa linfonodo sentinela Coord. Renato O. Santos ESGOTADO	5 cada	A. Hospital Albert Einstein	Rua Albert Einstein, 627
C5 – Pesquisa linfonodo sentinela Coord. Francisco Belfort, Gilson Waskman, Margarida M. M. Lopes, Márcia G. M. Tavares, Sergio Nakagawa		B. Inst. Brasileiro de Controle do Câncer	Av. Alcântara Machado, 2576
C5 – Pesquisa linfonodo sentinela Coord. Rogério Izar Neves, João Duprat, Debora Castanheira		C. Hospital do Câncer A. C. Camargo	Rua Prof. Antonio Prudente, 221
C5 – Pesquisa linfonodo sentinela Coord. Francisco Belfort e Paulo Aguirre ESGOTADO		D. Hospital Sírio-Libanês	Rua Dona Adma Jafet, 91
C6 – Infusão isolada do membro Coord. João Duprat, Rogério Izar Neves	5	Hospital do Câncer A. C. Camargo	Rua Prof. Antonio Prudente, 221

(*) Importante: as demonstrações práticas do curso 4 estarão na dependência da existência de paciente em condições para tal.

Taxa de inscrição:

Cursos Pré-Conferência		
Categoria: Sócios do GBM	Até 6/08	No local
Curso C1 A/B	R\$ 70,00	R\$ 100,00
Cursos C3 a C5	R\$ 350,00	R\$ 400,00
C2 – Dermatopatologia		
Sócios SBP	R\$ 70,00	R\$ 100,00
Patologistas não sócios	R\$ 140,00	R\$ 200,00
Conferência		
Sócios do GBM / SBP	R\$ 120,00	R\$ 180,00
Residente	R\$ 60,00	R\$ 90,00
Não Sócio	R\$ 240,00	R\$ 360,00

Informações:

- Os cursos serão teórico-prático e destinam-se aos sócios do GBM e aos patologistas.
- É obrigatória a inscrição na Conferência para participar nos cursos (exceto para os patologistas participantes somente do curso Dermatopatologia).
- A Conferência e os cursos práticos terão vagas limitadas, obedecendo-se o critério de chegada pela data de postagem.
- Aos Dermatologistas: a III Conferência Nacional de Melanoma está inserida no Regimento de Educação Médica Continuada, EMC-D conforme art. 10, item III, com uma pontuação de 5 unidades/dia atividade.
- O pedido de cancelamento de inscrição poderá ser feito até o dia 15 de julho de 1999, deduzido da taxa de administração de 20%. Após esta data não serão mais aceitos nenhum pedido de cancelamento.
- Incluído na taxa de inscrição: crachá, certificado, pasta, café.

Nota

No dia 19 de junho foi realizado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto o Simpósio de Dermatologia – Melanoma Maligno (M.M.), coordenado pelo Prof. João Roberto Antônio, abordando temas como lesões precursoras e epidemiologia, dermatoscopia, aspectos clínicos e estadiamento, abordagem histopatológica diagnóstica, aspectos atuais do tratamento e prognóstico, apresentação anatomoclínica de casos relacionados. O evento reuniu 108 participantes para as aulas proferidas pelos doutores Mauro Enokihara, Maurício Mendonça do Nascimento, Fernando A. de Almeida, Nilvia Enokihara e Francisco Belfort.