

# Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO V – NÚMERO 20 – JANEIRO/FEVEREIRO/MARÇO DE 2003

## Editorial

Cyro Festa Neto

Ao nos aproximarmos do sexto ano de publicação, estamos modernizando o nosso já consagrado boletim, o *Melanoma*. Com diferenças significativas, principalmente na forma em que as informações estão dispostas, o informativo passa a ser dividido em seções, para facilitar a leitura e torná-lo mais ágil e prático.

A partir de agora, por exemplo, a criação de seções fixas para casos histológicos e para casos clínicos, fará da abordagem prática um item presente em todas as edições. Apresentaremos temas polêmicos e discussões na seção *Debates Críticos*. Contaremos com orientações e sugestões de condutas dadas por profissionais experientes na seção 'O Que Fazer?'. Faremos, na seção de *Atualização*, um destaque para informações científicas recentes, as quais serão complementadas pelas matérias presentes em *Notícias e Eventos*.

Essas alterações refletem a busca do GBM por informações que contribuam para o enriquecimento de dados sobre o diagnóstico e prognóstico do melanoma, aumentando assim o nosso arsenal terapêutico.

## Programe-se

V Conferência Brasileira sobre Melanoma  
22 e 23 de agosto de 2003

## CASO CLÍNICO

# Lentigo Maligno Melanoma

Cyro Festa Neto

O lentigo maligno ocorre em áreas de exposição solar, preferencialmente na face e em mulheres representando uma forma de melanoma "in situ". O termo lentigo maligno melanoma é utilizado quando o lentigo maligno assume caráter invasivo, o que acontece em aproximadamente 5% dos casos. O fator etiológico mais provável é a radiação ultravioleta, exclusivo de caucasianos e com possível fator de risco genético presente no cromossomo 10 na região 10q 24-26. Inicia-se como mácula pigmentada de 0,5 a 1 cm evoluindo com variedades de cores castanhas e de bordas irregulares. Pode atingir 15 a 20 cm de diâmetro e por vezes nota-se áreas acinzentadas de regressão. Durante seu curso a possível invasão tumoral faz com que sua área torne-se palpável, infiltrada com variações de cores que vão do marrom ao negro. O tempo de evolução até infiltração é longo e varia de 10 a 50 anos e o prognóstico analisado pelo nível de espessura de Breslow não difere dos outros subtipos de melanoma. Porém, nem sempre prepondera a regra. A paciente acompanhada em nosso ambulatório (Ambulatório de Oncologia Cutânea do Departamento de Dermatologia da FMUSP) tem 85 anos de idade e uma história de lesão pigmentada na face há 20 anos. Seu desenvolvimento provável foi desde o lentigo maligno até melanoma invasivo. Fato incomum é que embora todos os sinais clínicos e histológicos de mau prognóstico, segue com seu melanoma localizado na pele, sem evidências clínicas e laboratoriais de comprometimento sistêmico. A paciente procura nosso serviço eventualmente e somente para a exereze das lesões nodulares que tornam-se pedunculadas e atrapalham-na. De-



pois disto desaparece sem que possamos acompanhá-la devidamente. Frequentemente nos deparamos com um comportamento diferente de alguns melanomas, isto talvez se deva a inúmeros fatores biológicos do tumor como: alterações cumulativas na expressão e função de oncogenes, genes supressores de tumores, fator de crescimento, citocinas, fator de transcrição, tirosinaquinase, enzimas proteolíticas, fatores angiogênicos, fatores quimiotáticos, integritas e moléculas de adesão que, de alguma forma, atuam isoladamente ou em sinergismo levando à transição de um melanócito normal até o melanoma metastático. Embora com muitos avanços nesta área, ainda não são totalmente conhecidos os fatores que influenciam o comportamento biológico deste tumor, muito ainda se tem a fazer e o entendimento futuro pode beneficiar diretamente o prognóstico e a abordagem terapêutica destes doentes.

Veja nesta edição:

■ Melanoma Subungueal ■ Sol e Melanoma ■ Caso Histológico



# Melanoma Subungueal

Francisco Belfort

O melanoma subungueal corresponde a 1 a 3 % dos melanomas na raça branca e a cerca de 20 % entre os melanomas na raça preta e amarela. Não é incomum o encontro de lesões primárias espessas, devido a um retardo do diagnóstico. Os fatores prognósticos associados à piora do intervalo livre de doença e ou sobrevivida são os mesmos de outros locais, tais como espessura maior, presença de ulceração, Clark elevado.

## Tratamento Cirúrgico

O tratamento clássico é o cirúrgico, sendo a amputação o método de escolha, sendo indicado procurar fazê-la do modo mais funcional possível. O que isto quer dizer? Sabemos que cerca de 58% dos melanomas subungueais ocorre no polegar e 85% no hálux, os quais são fundamentais na funcionalidade das mãos e pés. Como proceder então? No melanoma subungueal do polegar, indicamos, desde que as margens de ressecção sejam compatíveis, a amputação ao nível da articulação inter-falangeana distal, amputando a cabeça da falange proximal, deslizando um retalho maior da superfície palmar, deixando a linha de sutura em situação dorsal, permitindo assim a manutenção da oponência do polegar aos outros dedos da mão e a funcionalidade da "pinça" manual. Em casos em que a preservação da falange proximal prejudique as margens de ressecção, é indicada a transferência, por microcirurgia, de outro dedo, para a manutenção da função de oponência e pinçamento manual. Para os demais dedos da mão, também indicamos a amputação em nível da articulação inter-falangeana distal, procurando sempre a preservação da maior quantidade de tecido possível, com colocação da

sutura na superfície dorsal. Em melanomas dos artilhos, a amputação em nível da articulação metatarso-falangeana é a indicação usual; em lesões do hálux, é fundamental a preservação da cabeça do primeiro metatarso, com cobertura de um retalho plantar para sutura em situação dorsal, permitindo a manutenção do ponto de apoio e base para a deambulação. Em lesões do quinto dedo, a amputação em nível do quinto metatarso, com sacrifício da cabeça do mesmo, é usual, para melhor resultado cosmético e funcional. Ressalto aqui que tais indicações são mantidas para todas as situações em que o melanoma é diagnosticado como forma invasiva, respeitando as margens mínimas de 1,0 cm, no sentido tridimensional.

## Parecer técnico

A maior discussão existente em respeito à conduta de amputação, diz respeito ao melanoma in situ, em que há autores que recomendam a excisão do leito e colocação de enxerto livre, preservando a falange distal. Esta não é a nossa opinião, simplesmente pelo estudo anatômico do aparelho ungueal. Entendemos que o melanoma subungueal origina-se da matriz e esta está anatomicamente superposta ao perióstio da falange distal, sendo na verdade uma dobra epidérmica. Por mais econômica que as margens de ressecção de lesão primária sejam indicadas, é universal a margem mínima de 0,5 cm no sentido tridimensional para o melanoma in situ; como obter 0,5cm em profundidade, sem retirarmos a falange distal ou parte dela? Tive o cuidado de redigir este artigo, após ter acesso ao trabalho publicado na *Dermatologic Surgery* 2003; 29(4) April: 366-74, por Moehrle M *et al* e intitulado "*Functional*" *Surgery in Subungual Mela-*

*noma*, julgando que houvesse algum racional que justificasse uma mudança de conduta. Porém, o referido autor faz uma análise retrospectiva de 62 casos de melanoma subungueal tratados pelo Departamento de Dermatologia da Universidade de Tuebingen, sendo 31 pela amputação clássica e 31 pela excisão local do tumor e ressecção parcial da falange distal, com um seguimento médio de 54 meses. Sua conclusão é a de obter melhores resultados cosmético e funcional, sem afetar o prognóstico de tais pacientes. Porém, após análise da publicação, inclusive respeitando as análises estatísticas usadas, observamos a necessidade de mais de um procedimento cirúrgico em 30 dos 31 pacientes tratados por esse método, bem como existência de recorrência local verdadeira em 2 dos casos assim tratados, contra nenhuma naqueles que se submeteram à amputação clássica.

## Conduta

A técnica de análise das margens cirúrgicas, usada no trabalho acima citado, não deixa de ser uma variante da cirurgia micrográfica; há trabalhos com uso da cirurgia micrográfica clássica para tratamento do melanoma subungueal e, certamente, outros serão feitos, inclusive com números e dados suficientes para mostrarem uma metodologia que, eventualmente, possa levar-nos a mudar o nosso atual conceito. Enquanto isto não ocorre e baseando-me fundamentalmente na anatomia específica do aparelho ungueal, na literatura existente e na observação de resultados estéticos e funcionais bastante razoáveis, não vejo um meio racional para mudar minha forma de conduta e as indicações feitas no corpo deste artigo.

# SunMAX

GEL E CREME BLOQUEADOR SOLAR  
PROTEÇÃO SOLAR MÁXIMA UVA/UVB

O Melhor do Sol com o  
Máximo de Proteção.



STIEFEL - Dermatologia e Cosmética  
www.stiefel.com.br  
Rua: Marquês de São Carlos, 116  
Jardim Botânico - Rio de Janeiro - RJ  
Tel: (21) 4646-1000 - Fax: (21) 4646-1001

www.stiefel.com.br

**STIEFEL**  
Produtos em Dermatologia



# Sol e Melanoma

Cyro Festa Neto

Desde muito, inúmeras revisões bibliográficas têm sido motivo de especulações quanto à etiologia do melanoma. Enquanto métodos novos de investigação estudam sua biologia e patogênese, a etiologia permanece desconhecida. Dos possíveis agentes etiológicos, a radiação solar, particularmente a ultravioleta (RUV), é um dos fatores desencadeantes mais prováveis. Todas as evidências desta relação são indiretas e epidemiológicas e os mecanismos exatos de como isto acontece não são bem conhecidos até o momento. Para muitos, até 65% dos casos de melanoma em caucasianos são desencadeados pelo sol.

O aumento deste tumor nos últimos 50 anos aponta como importante fator as mudanças de hábitos e vestuários que exporiam mais os indivíduos à RUV. Outros fatores diretos, são evidenciados pela relação inversa entre a latitude/menor incidência do melanoma, maior desenvolvimento de tumores em indivíduos que migraram de países de baixa para alta insolação (ex: Reino Unido para Austrália), e a diminuição significativa no aparecimento do número de melanomas após medidas profiláticas contra o sol.

## Ação da RUV e mutações gênicas

A atuação da RUV na pele, desenvolvendo o melanoma, se dá através da ação direta nas células levando ao dano em seu DNA. Estes podem ser prontamente reparados pelo sistema de excisão-reparo e, caso isto não ocorra, desencadeia-se um processo de apoptose ou morte celular programada como proteção. Mutações genéticas frente à RUV permitem que células com genes defeituosos prossigam o ciclo mitótico de divisão e como consequência acúmulo de mutações e crescimento celular indis-

criminado. No melanoma são observadas mutações dos genes de supressão tumoral P53 e CDKN2, dos oncogenes *nRAS*, *c-kit* e, nos estádios mais avançados, mutações dos cromossomos 6p, 2, 3, 10 e 11.

Outra ação da RUV é a alteração da função imune cutânea através da diminuição do número e função das células apresentadoras de antígenos (Langerhans) e liberação de citocinas imunossupressoras. Estes mecanismos levariam à diminuição da imunovigilância na pele contra a proliferação de células tumorais. Estas hipóteses clínicas e laboratoriais são comprovadas pela reprodução do melanoma cutâneo após irradiação de RUV em animais como *Monodelphis domestica* (um tipo de marsupial sul-americano), *Xiphophorus* (peixe) e rato transgênico portador da tirosinase SV40. Mesmo com provas epidemiológicas e laboratoriais convincentes ainda são muitas as dúvidas e os mecanismos.

Existem 3 padrões de exposição solar: um intermitente obtido nas atividades de recreação, principalmente em trabalhadores internos não adaptados ao sol, um crônico com exposição solar crônica, principalmente nos trabalhadores externos, e finalmente um padrão cumulativo, que pode ser tanto da exposição intermitente como crônica. Trabalhos recentes demonstram que o importante no desenvolvimento do melanoma é a exposição intermitente, cumulativa ou não. A exposição crônica, ao contrário, protegeria o indivíduo de desenvolver o tumor por adaptação gradativa da pele ao sol. Outro fator de importância é a susceptibilidade individual à presença da luz. Sabemos que os indivíduos do tipo II de pele, olhos claros, ruivos com efélides, são mais susceptíveis a desenvolver melanoma.

Mutações do gene receptor da melanocortina 1 (MC1R) já foram identificados nestes casos.

## Pontos Polêmicos

Muito se discutiu a respeito da queimadura solar e melanoma. Atualmente parece consenso que a queimadura solar, ao contrário de estar associada ao melanoma, está mais associada à interação de muita exposição em um fenótipo sensível ou severa exposição em uma pele desacostumada ao sol. A queimadura solar é um dano do queratinócito com apoptose celular e não de células proliferantes.

Com relação à idade, parece que o risco de desenvolver melanoma desencadeado pela RUV é maior na infância que na idade adulta. Provavelmente ambas radiações, UVA e UVB, são importantes no desenvolvimento do melanoma, embora alguns estudos salientem a ação do UVA, comprovando que esta provoca mutação em culturas de células de melanoma, é capaz de induzir melanoma em *Xiphophorus*, induz dano no DNA na pele humana, cabines de UVA (bronzamento artificial e PUVA) parecem aumentar a possibilidade de desenvolvimento de melanoma e induzem uma lentiginose semelhante à proliferação melanocítica lentiginosa atípica.

Finalmente outro ponto polêmico é a discussão se a utilização dos filtros solares favoreceria ou não o desenvolvimento do melanoma. Este fato foi baseado na possibilidade de que até 1989 os filtros só protegiam contra a radiação UVB e não contra a UVA, sabidamente importante no desenvolvimento do tumor. Outra razão seria o mau uso do filtro, onde o indivíduo, ao achar-se protegido contra o sol, abusaria na sua exposição. Este permanece um assunto extremamente controverso e até agora não elucidado.

## HÉLIOBLOCK® XL

Com Água Termal da La Roche-Posay

A PROTEÇÃO SOLAR MAIS FORTE  
CONTRA OS UVA\*

\* segundo o método PPD

### INTOLERÂNCIAS SOLARES

O excesso de sol é um perigo, mesmo com a pele protegida.

Porque, atualmente, o papel dos UVA nas intolerâncias solares e nas alterações celulares graves já é reconhecido, Hélioblock® XL 60+ contém a mais alta proteção contra os UVA\*.

Um sistema de filtros da mais alta segurança (3 patentes exclusivas).

> Uma proteção máxima contra os UVA (ação sinérgica dos filtros, dentre os quais o Mexoryl® XL e o Mexoryl® SX).

> Uma cobertura do espectro UVB, UVA curto e UVA longo, de larga amplitude (FPS 60; IPD 80 / PPD 28).

> Uma proteção fotoestável.

A comprovação clínica:

Prevenção eficaz da lucite polimórfica, da fotoimunossupressão e do lupus eritematoso.

LA ROCHE-POSAY  
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE



# Melanoma Associado a Nevo

Mírian N. Sotto

O melanoma maligno geralmente aparece "de novo", mas pode desenvolver-se ou estar associado a lesão melanocítica pré-existente. A lesão pré-existente pode ser representada por nevo melanocítico adquirido, nevo congênito e nevo displástico. É relatado que cerca de 30% dos melanomas, quando examinados na sua totalidade, exibem componente névico associado. O aparecimento de melanoma maligno sobre lesão névica pré-existente pode representar um problema no micro-estadiamento do melanoma. Pode haver dificuldades no reconhecimento do que seria o componente invasivo do melanoma e o compo-

nente névico na derme e, desse modo, resultar numa avaliação para mais ou para menos da espessura da lesão maligna (fig. 1, 2 e 3). As técnicas imuno-histoquímicas, nesses casos, poderiam auxiliar na diferenciação desses dois elementos. O anticorpo HMB45 evidencia melanócitos ativos cuja expressão não seria esperada pelas células névicas da derme. O uso de marcadores de proliferação celular (como o Ki67 e PCNA) expressos por células em fase de proliferação poderiam evidenciar índice de proliferação celular maior no componente maligno da lesão ou mesmo ausência de expressão no componente névico.

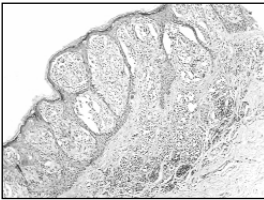


Fig.1  
Melanoma maligno associado a nevo intradérmico – notar componente de células névicas pequenas na derme abaixo da proliferação melanocítica maligna.

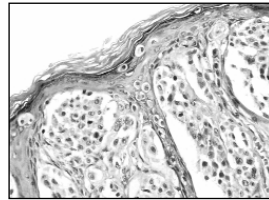


Fig.2  
Melanoma maligno associado a nevo intradérmico – componente intra-epidérmico do melanoma e na derme superficial.

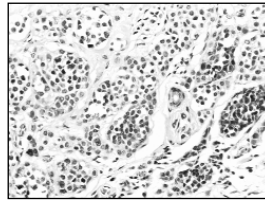


Fig.3  
Melanoma maligno associado a nevo intradérmico – componente nevoide da lesão abaixo de agrupamentos de melanócitos atípicos.

## Atualização

O antagonista recombinante de receptores humanos para IL-1 (IL-1Ra; anakinra) inibe a angiogênese tumoral e pode representar uma terapia adjunta combinada com a cirurgia e a quimioterapia. O Dr. Ron N. Apte, da Universidade Ben-Gurion do Negev, Israel, e seus colegas compararam o crescimento e a angiogênese tumoral em camundongos selvagens e em camundongos *knockout* para IL-1. Após a injeção intravenosa de células melanocíticas, todos os 10 camundongos selvagens morreram no prazo de 20 dias devido a metástases pulmonares, enquanto os 10 camundongos tratados de modo semelhante com o *knockout* para IL-1 $\beta$  sobreviveram. A injeção de células foi seguida pelo crescimento progressivo do tumor nos animais normais, o que não ocorreu com aqueles ditos *knockout*. As respostas angiogênicas também foram inibidas nos camundongos *knockout*. Estudos repetidos utilizando camundongos *knockout* para IL-1 $\alpha$  mostraram uma resposta intermediária entre aquela observada no grupo selvagem e a resposta observada no grupo *knockout* para IL-1 $\beta$ . No entanto, em estudos semelhantes com tumores de células mamárias, os autores observaram que a IL-1 $\alpha$  desempenhava um papel mais importante do que a IL-1 $\beta$ . Segundo os cientistas, a IL-1Ra adicionada aos implantes de células melanocíticas nos camundongos selvagens "reduziu significativamente o desenvolvimento de tumores e o recrutamento de uma rede angiogênica". Os autores propõem que "o bloqueio de uma única molécula, ou seja, a IL-1, pode inibir os fatores angiogênicos da cascata (efetores)", como o VEGF, o TNE $\alpha$  e a IL-6.

Reuters Health – Fevereiro, 2003

### EXPEDIENTE

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

e-mail: gbm@saudetotal.com  
www.saudetotal.com/melanoma

#### Jornalista Responsável:

Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992

#### Editor chefe:

Dr. Cyro Festa Neto

### Colaboração especial:

Dr. Francisco Belfort e Dra. Mírian N. Sotto

### Coordenação editorial:

Informedical Editora e Publicações

### Secretaria Executiva e Cartas:

Rua Arthur de Azevedo, 1131 – cep 05404-012  
São Paulo-SP – Tel/Fax. (11) 3088-4023


Impressão: Amber Gráfica

Tiragem: 10.000 exemplares

**INFORMEDICAL**  
EDITORA E PUBLICAÇÕES MÉDICAS


## Notícia

O GBM é um dos Grupos Científicos de destaque na capa do programa do "1<sup>st</sup> Mediterranean Melanoma Meeting", a ser realizado de 2 a 5 de maio deste ano, em Creta (Grécia), como incentivador do evento organizado pela Universidade de Creta, Faculdade de Medicina e Programa de Melanoma da Organização Mundial da Saúde.



**Cetaphil<sup>®</sup> HP**  
FPS 15

Dupla proteção diária  
(hidratante+protetor solar FPS 15)



uso diário

Hidratante +  
Protetor Solar

Não comedogênico - Hipoalergênico  
Sem Fragrância

**GALDERMA**  
BRASIL

Nós Escolhemos a Dermatologia