

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO VI - No. 23 OUTUBRO NOVEMBRO DEZEMBRO 2003

Editorial

Esta edição do Boletim abre a gestão de mais uma diretoria do GBM, mantendo a característica multidisciplinar idealizada desde o início. Temos à frente da instituição agora um patologista, Dr. Gilles Landman, que sucede mandatos anteriores de profissionais das áreas de cirurgia oncológica e de dermatologia. Esta alternância entre as especialidades no comando de um grupo, que reúne diversas especialidades, como o GBM, buscando discutir e analisar as mais diferentes informações, possibilitando uma melhora na qualidade de vida do paciente portador de melanoma, tem se mostrado bastante produtiva. Hoje o GBM tem suas ações reconhecidas tanto no Brasil como em alguns países de fora. Já progredimos bastante, mas ainda há muito que se fazer! Precisamos contar com a ajuda de todos os envolvidos com o melanoma em algum momento: clínicas, hospitais ou laboratórios.

Fernando A. Almeida

Programa de prevenção do melanoma



Iniciativa do GBM que tem por finalidade a conscientização dos pais e responsáveis de que a exposição

solar irresponsável causa danos à pele, gerando queimaduras, envelhecimento precoce e predispondo ao aparecimento do câncer de pele, entre os quais o melanoma.

O QUE FAZER



Consenso para o laudo anatomopatológico do melanoma cutâneo

Grupo Multicêntrico e Multidisciplinar Brasileiro para Estudo do Melanoma (GBM)

Coordenador de Relator: **Gilles Landman**

Participantes: **Helena Muller, José Fillus Neto, Juan M. P. Maceira, Mariângela Marques, Maurício Barcelos Costa, Mílvia Enokihara, Mirian N. Sotto, Neusa Y. Valente, Nilceo S. Michalany**

Introdução

No ano de 2003, por iniciativa do GBM, foi ministrado um questionário, a fim de obter um consenso sobre quais os itens que deveriam constar do laudo anatomopatológico do melanoma cutâneo, com base em dados propostos na literatura, que indicam relevância no estabelecimento do estadiamento e fatores prognósticos desta neoplasia. O questionário foi enviado a 20 patologistas afeitos à dermatopatologia ou que de alguma forma estivessem em contato com grande número de lesões melanocíticas. Destes, 11 responderam o questionário ministrado, sendo que um dos patologistas respondeu apenas parcialmente, razão pela qual as suas respostas não foram acrescentadas na tabulação abaixo exposta, embora fossem utilizadas na confecção dos comentários finais. Cada patologista informou se fazia constar do laudo anatomopatológico os itens a serem discriminados e que justificasse o seu uso de modo sucinto. Estes são os itens propostos para discussão: tipo histológico do melanoma, fase de crescimento (radial ou vertical), nível de Clark, profundidade segundo Breslow, índice mitótico, infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral, infiltrado inflamatório intratumoral, invasão vascular linfática e sanguínea, invasão perineural, ulceração, regressão, satelitose microscópica, margens cirúrgicas, menor margem da neoplasia.

Além disto solicitou-se informações sobre o estudo do linfonodo sentinela:

1. Faz estudo do linfonodo sentinela?

2. Qual método utilizado?

Método do Hospital do Câncer*, Método da OMS**, Corte em duas metades e exame de apenas um corte de cada bloco ou outro método.

3. Faz imunistoquímica para detecção de micrometástases em um ou mais linfonodos quando o estudo dos preparados corados com hematoxilina e eosina resulta negativo?

As respostas foram tabuladas e as percentagens estabelecidas para cada item (Tabela 1). Foram transcritos os comentários relevantes e enviados aos patologistas participantes, para que pudessem avaliar os resultados e apresentar seus comentários em reunião de consenso.

Seguem-se as considerações do relator acrescidas dos comentários do painel de patologistas consultados. Considera o

relator que, ao emitir um laudo anatomopatológico, todos os parâmetros deveriam ser mencionados em formulário pré-estabelecido, incluindo aqueles não observados. Desta forma, ao ler o relatório, será possível saber que um determinado item foi pesquisado e não estava presente ou vice versa. O uso de um formulário padrão permite que todos os itens sejam avaliados e informados, o que facilita a avaliação da amostra. A razão de mencionar todos os parâmetros, incluindo os não expressos na amostra, é que no futuro estas informações poderão ser valiosas para prognóstico ou mesmo para o tratamento de pacientes portadores de melanoma, sem deixar de observar a importância epidemiológica.

Tabela I: Número absoluto e porcentagens correspondentes de respostas ao questionário sobre a utilização das variáveis anatomopatológicas e do estudo linfonodo sentinela

Utilização da variável histológica no laudo	Indispensável a inclusão (n% patologistas)	Contra a sua inclusão (n% patologistas)	Dispensável mas inclui (n% patologistas)	Desnecessário sua inclusão (n% patologistas)	Não inclui o item (n% patologistas)
Tipo histológico	8 (80,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fase crescimento	6 (60,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	1 (10,0)
Clark	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Breslow	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Índice mitótico	7 (70,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Infiltração peritumoral	8 (80,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Infiltração intratumoral	7 (70,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Invasão angiolinfática	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Invasão perineural	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Regressão	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sateliteose microsc.	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ulceração	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Margens cirúrgicas	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menor margem lateral	5 (50,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	1 (10,0)
Método de estudo do Linfonodo Sentinela (LNS)	Método da Org. Mundial da Saúde (OMS)*	Método de estudo do Hospital do Câncer/SP*	Examina dois cortes histológicos	Não faz estudo do LNS	Outro de estudo do LNS
Primeiro LNS	1 (10,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
Demais LNS	1 (10,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	5 (50,0)	1 (10,0)

(*) Método de estudo anatomopatológico do linfonodo sentinela utilizado no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer: secciona-se transversalmente o linfonodo em seu menor eixo, em 3 partes iguais, identifica-se, e embloca-se separadamente em parafina. De cada bloco, obtém-se 3 níveis de corte. Em cada nível, cora-se uma lâmina com hematoxilina e eosina, e as duas outras, por método imunoistoquímico, para os antígenos proteína S-100 e HMB-45, um total de 27 cortes por linfonodo é examinado. O estudo imunoistoquímico é realizado nos cortes não corados sempre que a pesquisa de micrometástases for negativa ao H&E. Portanto, um total de 27 cortes por linfonodo é examinado, quando a imunoistoquímica é feita.

(**) Método de estudo anatomopatológico do linfonodo sentinela proposto pela OMS: secciona-se longitudinalmente o linfonodo, e cada metade é seccionada em fatias de 2 mm, as quais são então emblocadas. De cada bloco, seccionam-se 10 cortes histológicos, sendo os cortes 2 e 7 reservados para o estudo imunoistoquímico com proteína S-100. Os demais cortes são corados com hematoxilina e eosina.

A seguir, discriminam-se as respostas para cada quesito do questionário:

A. Tipo histológico:

Comentário do relator: A menção do tipo histológico justifica-se por dois aspectos:

Sabe-se que a fase *in situ* do melanoma tem períodos variáveis de evolução para a fase infiltrativa, sendo muito longa nos lentigos malignos, enquanto no disseminativo superficial e acral lentiginoso, é de aproximadamente dois a três anos. Da mesma forma, na fase infiltrativa, alguns melanomas parecem comportar-se de forma mais agressiva, como o melanoma nodular. (Define-se essa entidade na forma de nódulo sem componente disseminativo superficial na epiderme adjacente. Aqueles melanomas disseminativos superficiais que têm um nódulo de crescimento vertical não devem ser chamados de nodulares).

Nos casos especiais, tais como melanomas desmoplásicos, neurotróficos, nevóides e spitzóides, para os quais, principalmente os dois primeiros, a indicação do tipo sugere a ampliação das margens maiores pelo comportamento infiltrativo insidioso e de difícil avaliação histológica.

Comentários do painel de patologistas: Comentou-se que, embora possa ter menor impacto, a indicação do tipo histológico teria importância epidemiológica.

B. Fase de crescimento:

Relator: Na literatura, considera-se que a fase vertical de crescimento seja indicativa da capacidade metastatizante do melanoma. No entanto, a sua interpretação histológica pode ter alguma dificuldade. O relator considera os seguintes critérios para o estabelecimento da fase vertical de crescimento: presença de mitoses, ninhos dérmicos maiores que os da junção dermo-epidérmica, clone dérmico com aspecto diferente do juncional e também a profundidade de infiltração (dados não publicados discutidos pelo grupo de patologistas da OMS para o *Melanoma Programme*).

Painel de patologistas: este item causou maior polêmica, em função da falta de critérios objetivos, sobretudo nos melanomas finos. Dois dos patologistas sugeriam a utilização do nível de Clark como indicativo da fase de crescimento do melanoma. Outros consideraram completamente desnecessária a sua utilização.

C. Nível de Clark:

Relator: Embora o nível de Clark venha sendo gradativamente abandonado, em favor do uso da profundidade segundo Breslow, dados estatísticos indicam que quando a espessura é menor que 1mm, há correlação positiva de pior prognóstico, quanto maior for o nível.

Painel de patologistas: Comentou-se que a sua utilização estaria vinculada à grande número de protocolos de tratamento. Em vista do novo estadiamento da AJCC de 2001, para melanomas, a sua utilização é imperativa.

D. Profundidade segundo Breslow:

Relator: Não há discussão quanto à importância deste parâmetro. O estadiamento de 2001, com base em mais de 17.000 melanomas, indica que este parâmetro é aquele de maior impacto na determinação da sobrevida global em cinco anos. Na experiência do Hospital do Câncer (dados não publicados), quanto maior o Breslow, maior o número de casos que têm linfonodo positivo. Acima de 4mm, mais de 50% dos linfonodos sentinela estão comprometidos por metástases, numa casuística de mais de 200 linfonodos estudados.

Painel de patologistas: todos concordam que a sua utilização é imprescindível. Os protocolos de tratamento sempre incluem esta variável anatomopatológica.

E. Índice mitótico:

Relator: É opinião do relator que o índice mitótico deveria ser incorporado como fator prognóstico para o tratamento do melanoma. Na casuística do Hospital do Câncer, o encontro de mitoses é relacionado diretamente à menor sobrevida do paciente e também ao aparecimento de metástases linfonodais.

Painel de patologistas: Houve controvérsia quanto a sua utilização, com a sugestão de utilização por medida semiquantitativa, (leve, moderada ou intensa), embora o relator discorde desta postura, pois a considera pouco reprodutível. Por outro lado houve discussão sobre a possibilidade de haver melanomas com índice mitótico baixo com comportamento agressivo.

F. Infiltrado linfocitário peritumoral:

Relator: a maioria dos trabalhos faz referência à infiltração intratumoral, não dando muita importância ao

peritumoral. No entanto, há algumas evidências de que o infiltrado inflamatório com plasmócitos está relacionado a pior prognóstico, fato ainda controverso. Por outro lado, foi observada uma tendência a pior prognóstico quando associado à ulceração. Ainda há necessidade de estudos multiinstitucionais para melhor compreensão deste parâmetro.

Painel de patologistas: Considerado fator discutível para acompanhamento dos pacientes e não utilizado no estadiamento dos melanomas. Sua aplicação ainda é questionável, embora a maioria concorde que deva ser descrita no laudo anatomopatológico.

G. Infiltrado linfocitário intratumoral:

Os comentários acima são suficientes (veja item F).

H. Invasões angio-linfática e perineural:

Relator: Ambos os parâmetros são conhecidos como fatores prognósticos que indicam a possibilidade de metástases à distância, ou de recidiva local. Devem ser referidas.

Painel de patologistas: todos concordam que estes são parâmetros importantes para avaliar o prognóstico do melanoma e que a infiltração perineural é fator de recidiva local.

I. Ulceração:

Relator: Os dados da AJCC de 2001 e no Brasil, aqueles do Hospital do Câncer, demonstram claramente um pior prognóstico associado à ulceração do melanoma cutâneo e também relação com o comprometimento do linfonodo sentinela. É provável que estes dados indiquem que a medida de Breslow possa ter sido maior do que aquela medida na área ulcerada.

Painel de patologistas: fator prognóstico desfavorável que provavelmente estaria relacionado à possibilidade de tratar-se de melanoma mais espesso do que realmente medido.

J. Regressão:

Relator: Deve ser relatada, mas ainda há controvérsias quanto a ser ou não um fator prognóstico negativo. Parece paradoxal que a presença de infiltrado intratumoral, com finalidade de destruição do melanoma, indique melhor prognóstico, enquanto depois de ter destruído este mesmo melanoma, o prognóstico fica pior. Os casos anedóticos de regressão com metástases marcam muito, mas, estatisticamente, podem não ter significado. Não se deve esquecer que a maioria das regressões é encontrada em melanomas finos. Trata-se, portanto, de um assunto em aberto. Deve ser mencionado pelas razões expostas acima.

Painel de patologistas: Houve comentários referindo casos anedóticos de evolução agressiva quando presente. Além disto, regressão pode ser indicativa para a realização de estudo de linfonodo sentinela no caso de melanomas finos (menores que 1mm de profundidade).

K. Satelitose microscópica:

Relator: No estadiamento foi colocada com o mesmo status de metástase linfonodal. Não há razão para mencionar esta em N do TNM, sendo que poderia estar no M (metástases cutânea). Além disso, pele não é linfonodo (N). Esta parte do estadiamento da AJCC 2001 merece revisão, embora seja de muita importância prognóstica, indicando evolução sombria.

Painel de patologistas: referido como indicativo de comprometimento do sistema linfático, portanto de pior prognóstico.

L. Margens:

Relator: Devem ser mencionadas, embora se saiba que a conduta após a biópsia excisional, seja a ampliação das margens. Há algumas situações onde a sua menção é importante, principalmente quando se trata de Lentigo Maligno, geralmente na face, onde uma conduta muito agressiva pode levar a uma grande deformidade, possivelmente desnecessária, uma vez que este tipo de melanoma in situ tem comportamento pouco agressivo. Quando infiltrativo (lentigo maligno melanoma), é possível que uma conduta conservadora aumente as chances de recidiva local.

Painel de patologistas: sugeriu-se que fosse informada a margem, acrescida de comentário de que estas margens seriam insuficientes para este tipo de lesão. O relator comenta que este tipo de observação não é permitido pelo

código de ética do CRM, que impede comentários referentes à conduta no laudo anatomopatológico.

M. Margens (menor margem):

Relator: A menor margem é mencionada apenas no intuito de oferecer ao clínico uma idéia de quanto próximo da incisão cirúrgica está o melanoma. Não é considerado parâmetro essencial, embora haja uma certa tendência do cirurgião ou clínico de solicitar este dado para justificar a re-excisão posterior, ou mesmo para servir de base para que ele possa expor ao paciente que as dimensões da margem obtida são insuficientes para este tipo de neoplasia.

Painel de patologistas: a maioria discorda da sua introdução no laudo anatomopatológico, pois não acrescenta nada ao procedimento clínico. No entanto, comentou-se que no caso de melanomas pouco pigmentados ou amelanóticos, ou mesmo em casos de lentigo maligno, a informação da menor margem pode ter utilidade na estratégia terapêutica posterior.

Concordou-se que o relatório anatomopatológico padrão deveria seguir o modelo que conste os itens abaixo mencionados:

Pele (local): Melanoma

1. tipo histológico do melanoma, 2. fase de crescimento (radial ou vertical), 3. nível de Clark, 4. profundidade segundo Breslow, 5. índice mitótico, 6. infiltrado inflamatório linfocitário, 7. peritumoral, 8. infiltrado inflamatório intratumoral, 9. invasão vascular linfática e sangüínea, 10. invasão perineural, 11. ulceração, 12. regressão, 13. satelitose microscópica, 14. margens cirúrgicas.

N - Linfonodo sentinela:

Comentários do relator: De forma geral, o método a ser utilizado, se da OMS ou do Hospital do Câncer não importa muito, desde que o linfonodo seja completamente examinado em cortes seriados. Para tal, é importante validar a técnica que se está utilizando para não prejudicar o doente. Sabe-se que às vezes há focos mínimos de melanoma em apenas um dos cortes, enquanto nos demais, não há neoplasia, sendo esta a razão de serem realizados cortes seriados. Por outro lado, a imunoistoquímica também é importante pois aumenta a acurácia diagnóstica em 30%, uma diferença significativa. Cortar o linfonodo em 2 e apenas examinar dois cortes histológicos é questionável, uma vez que se pode deixar de diagnosticar a micrometástase. O clínico que envia o linfonodo sentinela imagina que estão sendo feitos cortes seriados e, recebendo um laudo negativo para micrometástases, diz ao paciente que não há mais o que temer, quando na verdade pode ser bem o contrário. Entende-se que no Brasil, fazer cortes seriados pode, por razões econômicas resultar em prejuízo, pois o pagamento para este tipo de procedimento não está ainda padronizado nas tabelas de honorários médicos para anatomia patológica. Por outro lado, são tão poucos os casos, que estes poderiam ser encaminhados a serviços especializados e preparados para esta modalidade de anatomopatológico. Considera o relator que, mesmo com as considerações anteriores, este é um assunto ainda não completamente resolvido, sem consenso quanto à sua implantação em todo o país. No entanto, deve ficar claro pelo exposto que o exame anatomopatológico do linfonodo sentinela deve seguir um protocolo de cortes histológicos semi-seriados de toda a peça cirúrgica.

Considerações finais:

O GBM, no intuito de padronizar procedimentos referentes ao diagnóstico e tratamento do melanoma, tem procurado manter uma postura multidisciplinar ao consultar especialistas das diversas áreas da medicina. A iniciativa de obter um consenso nacional, tanto para o procedimento de retirada do linfonodo sentinela como do exame anatomopatológico é uma das finalidades deste grupo de estudo. Considera o GBM que, para uniformizar o tratamento do melanoma no Brasil, há necessidade de que todos os estados da Federação padronizem seus métodos de diagnóstico. Esta postura possibilitará estabelecer estudos comparativos fidedignos nas diversas regiões deste país continental. O GBM não é um órgão normativo, mas um grupo de estudo e como tal, recomenda que o relatório do exame anatomopatológico contenha todos os parâmetros acima propostos. O exame histopatológico do linfonodo sentinela foi delineado para pesquisar micrometástases (diâmetro menor que 2mm) e deve ser considerado um exame especial protocolar. Quando enviado ao patologista com a indicação de tratar-se de estudo do linfonodo sentinela, recomenda o GBM que este deva ser completamente amostrado e submetido a cortes seriados, conforme a metodologia proposta na literatura.



Delineio aqui a linha mestra das metas que pretendo para o GBM. Acredito que podemos ter uma ação ambiciosa e muito marcante na comunidade médica, científica e laica.

Segue-se um resumo de intenções para a gestão 2004-2005

1. Suporte financeiro GBM:

- a. Renovação dos contratos com os laboratórios: garantir o sustento básico do GBM para os próximos 2 anos;
- b. Procurar parceiros industriais e na comunidade leiga

2. Informática

- a. Estabelecimento de um site próprio do GBM – já realizado! (www.gbm.org.br);
- b. Montar estrutura para cursos itinerantes (multimídia)
- c. Cursos e comunicações on line: estudar forma de divulgar cursos on line para interessados em melanoma, através de acesso em provedor que cobre para gerar fundos;
- d. Pesquisa bibliográfica atualizada para melanomas (ealerts): disponibilizar abstracts de artigos recentemente publicados. **Já realizado** (veja site)!

3. Tesouraria

- a. Estabelecer uma sede do GBM para consolidar a sua estrutura

4. Conselho científico:

- a. Reuniões científicas ordinárias
 - i. Distribuição pelos serviços interessados em apresentar casos;
 - ii. Estabelecimento de palestras com convidados especiais, com temas práticos ou de cunho investigacional;
- b. Cursos itinerantes: Seguir moldes dos cursos itinerantes realizados na gestão anterior, que tiveram ampla aceitação
- c. Registro nacional do protocolo completo
 - i. implantar a nível nacional o protocolo completo já delineado e testado anteriormente
 - ii. Manter dados estatísticos atualizados através da análise realizada por estaticista contratado.
- d. Registro nacional do protocolo simplificado: reformulação do protocolo para uniformização dos dados.
- e. Programa de prevenção:
 - i. em mídia escrita: buscar apoio voluntário na mídia – Em andamento (veja site)
 - ii. Elaboração de folhetos e informações sobre melanoma
- f. Órgão oficial de divulgação científica: embora tenhamos o boletim Melanoma, é necessário um periódico oficial de divulgação científica
- g. Boletim de Melanoma: manter a periodicidade e dar o máximo apoio ao corpo editorial para divulgação do conhecimento sobre as lesões melanocíticas.
- h. Biblioteca especializada em lesões pigmentadas: estudar uma forma de manter uma biblioteca especializada em lesões pigmentadas, da pele, mucosas, sistema nervoso e ocular, de fácil acesso aos associados.
 - i. Cadastro dos grupos de pesquisa relacionados a melanoma:
 - i. No Brasil: manter um cadastro atualizado dos grupos de pesquisa experimental e aplicado, deixando on line, resumos da produção científica destes grupos e contatos.
 - ii. Fora do país: estabelecer um cadastro dos principais centros de pesquisa, com respectivos emails e principais linhas de pesquisa.
- i. Regimento interno: aprovação do regimento interno para melhor gerenciamento do GBM.
- j. Conferência Brasileira de Melanoma: dar o máximo apoio à VI Conferência Brasileira de Melanoma a ser realizada em Salvador, BA.

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM
e-mail: gbm@gbm.org.br
www.gbm.org.br
Jornalista Responsável:
Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992
Editor chefe:
Dr. Fernando A. Almeida

Diretoria GBM

Presidente: Gilles Landman
1° Vice-Presidente: Marcus Maia
2° Vice-Presidente: Miguel Angelo R. Brandão
Secretário: Mauro Yoshiaki Enokihara
1° Secretário: Gerson Junqueira Junior
Tesoureiro: Rogério Izar Neves
1° Tesoureiro: Lucia M. Yojo de Carvalho
Diretor Científico: Francisco A. Belfort
Diretor de Informática: Eduard Rene Brechtbuhl

Comissão editorial

Ana Cristina A. Fasanella, Auro Del Giglio, Fernando A. de Almeida, Guilherme O. Almeida, Marcus Maia, Miriam N. Sotto, Renato S. de Oliveira Filho
Coordenação editorial:
Informedical Editora e Publicações
Secretaria Executiva e Cartas:
R. Joaquim Nabuco, 47 - sl 103 - cep 04621-000
São Paulo - SP - Tel (11) 5542.8216
Fax (11) 5543.1141
Tiragem: 10.500 exemplares