

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO X – NÚMERO 40 – JANEIRO, FEVEREIRO E MARÇO DE 2008



Editorial

Carlos Barcaui

Nesse primeiro número do ano de 2008 temos a grata satisfação de ver nosso Boletim, fechando seu décimo ano de existência, de cara nova. A partir dessa edição contaremos com a publicação em quatro cores, o que viabiliza a impressão de fotografias. Longe de querermos nos comparar a uma revista científica, nosso objetivo com essa mudança é o de aprimorarmos nosso caráter informativo, tornando esse impresso mais atraente e didático. Ressaltamos que pequenas comunicações, relatos de casos interessantes, resultados parciais ou totais de pesquisas relacionados ao melanoma são bem vindos e encontram no Boletim um veículo mais rápido para serem apresentados à classe médica.

O principal fator que determina a extensão das margens cirúrgicas nos melanomas cutâneos primários é sua espessura ou índice de Breslow. Desde a década de 70, após a publicação do trabalho original de Breslow e Match indicando o prognóstico favorável em lesões mais finas, temos observado uma tendência à adoção de abordagens cirúrgicas cada vez mais conservadoras. Confira nessa edição uma revisão sobre o tema feita pelo Prof. Juan Maceira e César de S. Bastos Jr. da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Destacamos também dentre os diversos simpósios realizados durante o último Meeting da Academia Americana de Dermatologia um sobre a proliferação de melanócitos, apresentado pelo Dr. Hideko Kamino e outro sobre o estado atual da pesquisa do linfonodo sentinela, apresentado pelo Dr. Richard Shapiro, ambos da Universidade de Nova York.

A partir dessa edição contaremos também com um espaço dedicado ao Ombudsman do GBM – Dr. Fernando Almeida, que, como um dos fundadores e ex-presidentes do GBM, nos sugere os novos rumos que esse Grupo Multidisciplinar e democrático deveria seguir.

ATUALIZAÇÃO



Novos insights em proliferações melanocíticas

Melanoma Spitzóide

O melanoma spitzóide é uma das lesões mais difíceis de diagnosticar na patologia dermatológica, pois apresenta diversas características histopatológicas em comum com o nevo de Spitz. A experiência mostra que existe um espectro de proliferações melanocíticas spitzóides que incluem o nevo de Spitz típico, o nevo de Spitz displásico, o nevo de Spitz com atipia, o melanoma que se desenvolve como nevo de Spitz e o melanoma spitzóide *de novo*. Clinicamente, apresentam-se como lesões variantes papulares ou nodulares, pigmentadas ou amelanóticas, medindo mais de 1cm em diâmetro.

O prognóstico de melanoma spitzóide em adultos é semelhante ao de outras variantes de melanoma com mesma espessura. Embora os melanomas spitzóides sejam raros em crianças, uma revisão dos casos relatados revela que o prognóstico varia conforme a idade do paciente. Não é sempre possível diagnosticar um caso de nevo de Spitz ou melanoma spitzóide com absoluta certeza. Isso é particularmente verdadeiro em pacientes jovens. Assim, diversos estudos suportam o uso da biópsia de linfonodo sentinela em proliferações controversas ou proliferações melanocíticas atípicas mais difíceis, incluindo em casos de nevo de Spitz atípico, em que o melanoma maligno não pode ser descartado. Essas proliferações atípicas costumam ter 1mm ou mais de espessura.

Uma vez que as características clínicas e histológicas do nevo de Spitz e do melanoma spitzóide se sobrepõem, são muitas as tentativas de diferenciação das duas entidades utilizando-se estudos de diagnóstico molecular e histoquímico. Digna de nota, nos últimos anos, é a detecção de mutações do gene BRAF em nevo de Spitz e melanoma spitzóide. O gene BRAF está implicado na via de

sinalização que media as respostas celulares para sinais de crescimento. Desde 2002, foram detectadas mutações BRAF em aproximadamente 50% dos melanomas e na faixa de 31% a 75% em nevos comuns. Foram relatadas por Palmedo mutações do gene BRAF em 2 de 6 melanomas spitzóides. Inicialmente, não foram detectadas mutações de BRAF em nevo de Spitz. Mais recentemente, Fullen *et al.* relataram mutação de BRAF em 21% dos nevos de Spitz e em 13% dos melanomas spitzóides.

Imunocoloração da elastina facilita a avaliação do melanoma associado a nevos

O melanoma maligno está associado ao nevo melanocítico em 20 a 30% dos casos. Na maioria, o melanoma invasivo pode ser facilmente distinguido do nevo associado pelo exame de rotina de cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina. Entretanto, em alguns casos pode ser difícil caracterizar o componente invasivo do melanoma do nevo melanocítico associado.

Os autores avaliaram os padrões de fibras elásticas para ajudar a separar as áreas de melanoma invasivo do nevo associado. Foram analisados 30 casos de melanoma superficial invasivo disseminado com nevo associado sem procedimento cirúrgico anterior. Foram incluídos para controle 12 casos de nevo melanocítico composto e 14 melanomas invasivos. A distribuição das fibras elásticas foi avaliada por coloração EVG (*elastic van Gieson*) e imunocoloração da elastina. A rede de tecido elástico observado na pele não lesionada adjacente à neoplasia melanocítica foi utilizada como *baseline*.

Os melanomas apresentaram índice de espessura de Breslow entre 0,22 e 2,5mm. Nos nevos controle e nas áreas de nevo associado ao melanoma, as delgadas fibras elásticas da derme papilar e

VEJA NESTA EDIÇÃO:

■ Atualização em tratamento cirúrgico ■ Consenso em margens cirúrgicas



as fibras mais grossas da derme reticular encontraram-se sempre preservadas entre aglomerados de melanócitos e muitas vezes ao redor de melanócitos individuais. Em nevos com padrão congênito, as fibras elásticas mostraram densidade aumentada na derme reticular. Em nevos displásicos, foram observadas fibras elásticas finas em padrão de camadas múltiplas associadas a fibroplasia lamelar. Ao contrário, no melanoma invasivo utilizado como controle e nas demais áreas de melanoma invasivo, as fibras elásticas mostraram-se marcadamente reduzidas no estroma adjacente e dentro dos aglomerados de melanócitos. As fibras elásticas finas pré-existentes da derme papilar foram comprimidas e puxadas para baixo em direção à derme reticular, formando uma camada densa na base do melanoma. Nos melanomas desenvolvidos a partir do dano solar da pele, a elastose solar também foi empurrada para a base do tumor.

Em três casos de melanoma associados a infiltrados inflamatórios de linfócitos, a demarcação do padrão de fibras elásticas entre o melanoma invasivo e o nevo associado, embora ainda visível, foi menos distinta. Este estudo demonstra que padrões alterados de fibras elásticas podem ser identificados pela coloração EVG e imunocoloração da elastina. Estes padrões alterados das fibras elásticas podem ser usados para distinguir o componente invasivo de um melanoma de um nevo intradérmico associado, o que os autores acreditam que levará a medidas de espessura e diagnósticos mais precisos em casos difíceis de melanoma associado a nevo.

Espectro morfológico do nevo halo incluindo alterações displásicas

O nevo halo constitui uma proliferação benigna de melanócitos com aparência clínica característica devido à despigmentação periférica. As características histopatológicas incluem um denso infiltrado linfocítico associado a melanócitos de aparência normal que contêm quantidades variáveis de melanina. Uma vez que há pouca informação na literatura a respeito do espectro morfológico do componente melanocítico, os autores revisaram uma série ampla de nevos halos com atenção especial dedicada à presença de alterações displásicas.

Os autores avaliaram 103 casos diagnosticados como nevo halo, entre os anos de 1994 e 2000 para a presença de alterações displásicas através do exame do padrão arquitetônico por microscopia de luz, grau de atipia citológica, inflamação e alterações estromais. O grau de despigmentação periférica foi

avaliado pela técnica de Fontana-Masson. Em 12 casos com infiltrados linfocíticos particularmente densos, foi feita a avaliação imuno-histoquímica da expressão de antígenos associados a melanócitos: proteína S-100, Melan-A, proteína bcl-2 e HMB-45.

Sessenta e três dos 103 (61%) nevos halos apresentavam características de nevos displásicos. Em 8 de 103 (8%) casos, os autores identificaram evidências de regressão de nevo displásico, como fibroplasia lamelar e ligação entre rugas. Trinta e seis de 103 (35%) constituíram nevos comuns: 15 destes mostraram dilatação melanocítica e aglomerados de melanócitos na região da derme, e 4

mostraram a regressão completa dos melanócitos. Quatro dos 103 (4%) casos foram nevos de Spitz. Ao todo, 12 nevos halos densamente inflamados, os melanócitos expressaram proteína S-100, Melan-A, proteína bcl-2, e HMB-45. Tais dados expandem o espectro morfológico que pode ser visto no componente melanocítico do nevo halo. Nesta série de 103 halos nevos, os autores identificaram características de nevo displásico (61%), nevo comum (35%) e nevo de Spitz (4%).

KAMINO, H. *New Insights in Melanocytic Proliferations* — *AAD Annual Meeting 2008; SYM 318-C.*

Atualização em tratamento cirúrgico do melanoma: biópsia de linfonodo sentinela

A biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) substituiu de modo eficaz a ressecção linfonodal eletiva para avaliação de linfonodos regionais clinicamente negativos em pacientes portadores de melanoma maligno cutâneo invasivo primário. Os detalhes técnicos do mapeamento linfático intra-operatório, com coloração azul vital e colóide de enxofre radiomarcado com tecnécio filtrado, e biópsia de linfonodo sentinela já foram bem descritos e os dados de segurança, reprodutibilidade e validade do procedimento foram demonstrados através de resultados parciais do estudo MSLT I (Estudo Multicêntrico, Randomizado e Prospectivo de Linfadectomia Seletiva I). Contudo, não está tão claro que pacientes especificamente serão beneficiados pelo procedimento de biópsia do linfonodo sentinela.

O candidato ideal para BLNS é o paciente com MM 1,0mm de espessura, na ausência de evidências clínicas e radiológicas de metástase em linfonodo regional ou distante. A linfocintilografia conduzida previamente à cirurgia deve demonstrar claramente a via de drenagem linfática e drenagem nodal regio-

nal para a localização e excisão do linfonodo sentinela.

O risco de metástase para linfonodos regionais está intimamente ligado à espessura do melanoma primário, medida em milímetros. São raras as metástases em linfonodos regionais (<6%) em pacientes com MM<1,0mm de espessura, e quase sempre elas são limitadas a pacientes com melanomas >0,76mm / nível IV de Clark. Biópsias de LNS não devem ser realizadas como rotina em pacientes com MM< 0,76mm de espessura, para lesões recorrentes, satélites e em trânsito, caso a linfocintilografia não demonstre a drenagem para linfonodo regional ou linfonodo sentinela, em pacientes com metástases regionais nodais ou distantes, ou mulheres grávidas.

São raras as complicações do procedimento de BLNS, mas elas devem ser sempre discutidas com o paciente antes da cirurgia, incluindo linfoedema (<5%) e BLNS falso-negativa (5-15%).

SHAPIRO, R.L. *Surgical Treatment of Melanoma Update 2008: Sentinel Lymph Node Biopsy* — *AAD Annual Meeting 2008; SYM 302-L.*

Atualize seu cadastro no site www.gbm.org.br, principalmente dados como e-mail, telefone e endereço.



Margens Cirúrgicas em Melanoma: o consenso vem sendo construído há 30 anos

Juan Piñeiro-Maceira & Cesar de Souza Bastos Junior

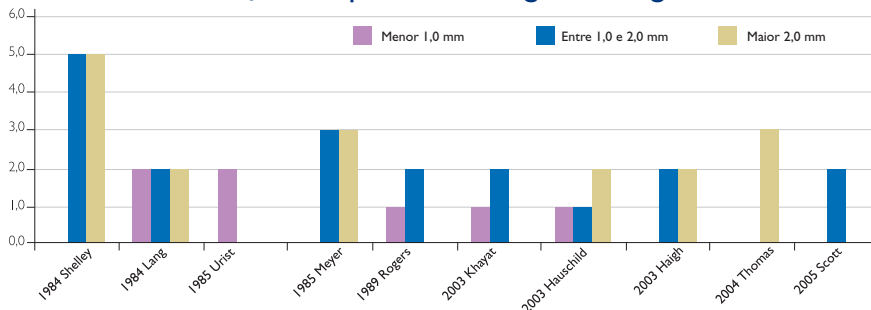


O melanoma cutâneo, neoplasia maligna originária em melanócitos tem seu prognóstico influenciado por diversos fatores. Um dos mais importantes é seu tratamento adequado.

O exame histopatológico contribui para o balizamento dessa conduta ao fornecer a descrição microscópica da lesão e proporcionar informações fundamentais como o nível de invasão da derme que pode ser avaliado pelos sistemas propostos por Clark (cinco níveis de invasão) e por Breslow (espessura da neoplasia medida a partir da camada granulosa). Essa avaliação foi gradativamente incorporada para orientar as diferentes propostas de margens cirúrgicas de ressecção no melanoma.

O levantamento da produção científica sobre esse tema nas bases de dados PubMed e Scielo, comparando as publicações das décadas de 70 e 80 com aquelas dos últimos cinco anos, revela uma alteração significativa nas recomendações sobre margens cirúrgicas nessa doença. Por exemplo, na década de 80 vários autores recomendavam margens cirúrgicas de 3 a 5 cm para lesões com espessura superior a 0,76 mm, e 2 cm para lesões medindo menos de 1 mm, em trabalhos que correlacionaram essa medição com o risco de recidiva. Já no novo milênio (2003) um estudo de revisão bibliográfica realizado por Hauschild A. e cols. considera que uma margem de 1 cm é suficiente para lesões com até 2 mm de espessura, reservando margens de 2 cm para lesões medindo mais de 2 mm. Contudo ainda não há consenso e outra revisão bibliográfica publicada em 2005 (Scott e cols.) indica como segura uma margem de 1 cm apenas para lesões com menos de 1 mm de espessura. A partir deste valor a conduta preferencial é a utilização de uma margem de 2,0 cm.

Evolução temporal das margens cirúrgicas



Nestes últimos anos os estudos passaram a ser mais complexos correlacionando o tamanho das margens cirúrgicas com taxas de recorrência, sobrevida e mortalidade. Entretanto é de ressaltar que margens cirúrgicas maiores (3 a 5 cm) foram completamente abandonadas pois não mostraram nenhuma correlação favorável com recorrência da doença e, principalmente, com a sobrevida e a mortalidade.

Há contudo relatos de que ressecções com margens de apenas 1 cm, em lesões medindo acima de 2 mm, apresentam maior probabilidade de recorrência local. O consenso que parecemos estar atingindo é de margens cirúrgicas de 1 cm para lesões com até 1 mm de espessura e de margens cirúrgicas de 2 cm

para lesões medindo mais de 2 mm. Contudo, faltam maiores evidências que definam qual a melhor margem cirúrgica para lesões com espessura entre 1 e 2 mm, sendo a tendência atual praticar margens de 2 cm. E há muito poucos estudos abordando lesões de maior gravidade, com espessura acima de 4 mm, por exemplo. Lesões de melanoma *in situ* também são pouco avaliadas nesses aspectos e as recomendações são muito variáveis indo de 0,5 a 1 cm de margem cirúrgica.

O caminho ao longo dessas três décadas parece ter sido proveitoso com significativo benefício estético e funcional para os pacientes que apresentam melanomas cutâneos, além do inegável impacto do diagnóstico precoce na sobrevida.

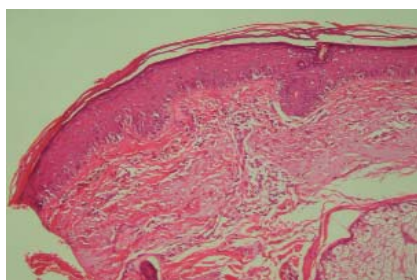


Figura 1
Lesão incipiente de melanoma *in situ*, tipo lentigo maligno, estendendo-se à borda cirúrgica lateral. Nesses casos inicial a avaliação histopatológica das margens é dificultada pela sutileza das alterações neoplásicas.

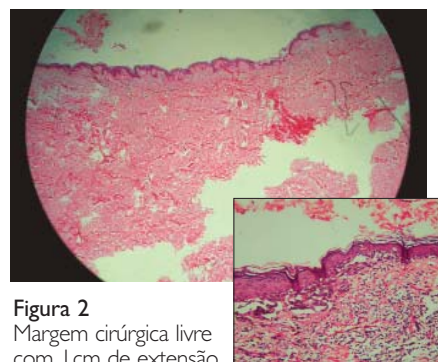


Figura 2
Margem cirúrgica livre com 1 cm de extensão em lesão de melanoma tipo de disseminação superficial (nível II; 0,42mm). No detalhe, aspecto de área periférica da neoplasia.

Bibliografia

- Cook J. *Clin Dermatol*. 2004 May-Jun; 22(3):228-33. Surgical margins for resection of primary cutaneous melanoma.
- Gari C, Eigentler TK. *Melanoma Res*. 2007 Apr; 17(2): 117-27. Review. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: State of the art 2006.
- Haigh PI, et al. *Can J Surg*. 2003 Dec; 46(6):419-26. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis.
- Hauschild A, et al. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8): 1941-6. Cancer 2004 Jan 15, 100(2) 433-4, author reply 434.
- Khayat D, Rixe O, et al; French Group of Research in Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm vs 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick).

- Lang NP, et al. *Am J Surg*. 1984 Dec; 148(6): 723-6. Melanoma today does not require radical surgery
- Lens MB, et al. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg*. 2002 Oct; 137(10): 1101-5.
- Meyer KL, et al. *Surg Gynecol Obstet*. 1985 Apr; 160(4): 379-86. The surgical approach to primary malignant melanoma
- NHMRC and Australian Cancer Network Clinical Practice Guidelines. The Management of Cutaneous Melanoma. Canberra, Australia: NHMRC and Australian Cancer Network, Commonwealth of Australia; 1999
- Scott JD, et al. *Am Surg*. 2005 Mar; 71(3): 198-201. Treatment and outcomes of melanoma with a Breslow's depth greater than or equal to one millimeter in a

regional teaching hospital.

- Shelley W, et al. *Can J Surg*. 1984 Mar; 27(2):190-2. Survey of surgical management of malignant melanoma in Canada: optimal margins of excision and lymph-node dissection.
- Sebastian G. *Hautarzt*. 2006 Sep; 57(9):756-63.
- Thomas JM, et al; United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. *N Engl J Med*. 2004 Feb 19;350(8): 757-66. Excision margins in high-risk malignant melanoma.
- Urist MM, et al. *Cancer*. 1985 Mar 15;55(6): 1398-402. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma.



Por dentro do GBM

Mauro Enokihara

Atividade conjunta com o Uruguai: a Cátedra y Depto. de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República y la Sociedad Uruguaya de Inmunohistoquímica y biología molecular aplicada a la Patología tisular, celular y regenerativa quer manter uma reunião conjunta com o GBM em julho de 2008. Nossos representantes serão a Dra. Neusa S. Valente e Dr. Gilles Landman.

O GBM foi convidado pela Coordenação de Comunicação Corporativa da Pfizer para participar do Oncology Advocacy Research & Development (R&D) April 1-4, in La Jolla, Califórnia. Nosso representante será o Dr. José A. Rinck Junior (Oncologista Clínico).

O presidente do Distrito de Campinas da SBD-RESP – Dr. Paulo Velho – nos solicitou autorização para incluir no site do Distrito matéria publicada no último Boletim Melanoma sobre FOTOPROTEÇÃO e o filme da Campanha do GBM, o que foi prontamente atendido.

Cursos em conjunto: GBM e Distrito de Santos da SBD-RESP – serão 4 reuniões durante este ano, em programação conjunta do nosso coordenador Científico, Dr. Francisco Belfort, e o Coordenador Científico do Distrito de Santos da SBD-RESP, Dr. Octávio Moraes, sobre atualização em melanoma e dermatoscopia.

Relatório Ação Verão – 2008 – RS. Sob coordenação do Dr. Felice Riccardi, do GBM, em convênio com a FECOMERCIO do RS foram feitas milhares de abordagens aos banhistas, elucidando sobre os riscos do melanoma, a importância do diagnóstico precoce e orientação em relação à fotoproteção. Sucesso no ano passado, neste ano e esperamos que se repita no próximo ano.

AGENDA

Reuniões científicas

Rio de Janeiro
Dia 8 de abril
Anfiteatro CID Leblon

São Paulo
Dia 18 de abril
Faculdade de Medicina do ABC

Dia 16 de maio
UNISA

Dia 20 de junho
UNIFESP / EPM

Dia 22 de agosto
Hospital das Clínicas da FMUSP

Dia 19 de setembro
Hospital do Servidor Público Estadual

Dia 17 de outubro
Hospital do Câncer



Ombudsman GBM

Fernando Augusto de Almeida

O Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM) completou 10 anos, desde sua criação em 1997. Na época havia uma grande preocupação, pois colegas de várias especialidades médicas tinham condutas díspares e nem sempre adequadas com relação ao tratamento do melanoma. Assim sendo, surgiu a idéia da criação do GBM, para estabelecermos consensos. Passados 10 anos, este Grupo multidisciplinar de grande valor científico, com espírito democrático já alternou várias especialidades na sua Presidência. Muito foi feito: Reuniões científicas, Conferências, Consensos, Campanhas de prevenção, o Boletim, o site e muitas outras atividades multidisciplinares. O momento é de reflexão: onde estamos e para onde iremos, o que mais poderemos realizar? Na minha nova função de Ombudsman, acho que falta uma maior integração com os colegas das áreas de genética e biologia molecular, pois com

o conhecimento atual no estudo do melanoma, genes e proteínas desempenham um papel fundamental e a grande maioria dos sócios do GBM são membros dermatologistas, cirurgiões oncologistas, cirurgiões plásticos e dermatopatologistas e não pertencem a disciplinas de cadeiras básicas. Procurar apoios institucionais com as autoridades da área da saúde, pois o GBM merece e precisa ser melhor reconhecido. Solicitaria, também, um maior empenho para atrairmos sócios novos, principalmente os mais jovens, que representariam sangue novo dentro do Grupo. Deveríamos também ter uma participação maior junto à mídia escrita, falada ou televisiva, para maiores informações junto ao público leigo, alertando sobre o risco do melanoma. Ser ombudsman do Grupo é um novo desafio para mim e procurarei cumprir esta função almejando sempre um maior engrandecimento do GBM.

ANTHELIOS
Hélioblock
Fluide FPS 30 Rosto e Corpo
Com água termal da La Roche-Posay

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE
LA ROCHE-POSAY: A EXIGÊNCIA DERMATOLÓGICA.



DIRETORIA GBM

Presidente: Mauro Yoshiaki Enokihara
1º vice-pres.: João Pedreira Duprat Neto
2º vice-presidente: Alberto Julius Alves Wainstein
Secretário geral: Bianca Costa Soares de Sá
1º secretário: Felice Riccardi
Tesoureiro: Maurício Mendonça do Nascimento
1º tesoureiro: Neusa Sakai Valente
Diretor Científico: Francisco Aparecido Belfort
Diretor de Informática: Maurício Pedreira Paixão
Editor do Boletim: Carlos Baptista Barcaui

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