

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO XIII – Nº 53 – ABRIL, MAIO E JUNHO DE 2010



Editorial

Alberto Wainstein

Este Boletim precede a 9ª Conferência Brasileira sobre Melanoma, que ocorrerá no Rio de Janeiro de 18 a 20 de agosto, com especialistas do Brasil e várias partes do mundo. Serão discutidos grandes e importantes avanços na atenção ao paciente com melanoma. Em 2011, o melanoma, um câncer historicamente negligenciado pela baixa incidência e ausência de tratamentos efetivos para o melanoma disseminado, foi o grande destaque do Congresso Mundial de Oncologia (ASCO), com significativa repercussão em toda a imprensa brasileira. Após décadas sem grandes inovações, a pesquisa translacional tem gerado numerosas drogas alvo específicas, imunoterapêuticos, tratamentos intralesionais e loco-regionais que devem mudar radicalmente a abordagem do melanoma metastático. Este cenário otimista motivou a programação de uma Conferência Interdisciplinar Global sobre o Desenvolvimento de novos tratamentos para o Melanoma, que ocorre em Julho e deve mudar a atenção ao melanoma já em 2011 e 2012.

O melanoma é uma das poucas doenças que permite e demanda a integração interdisciplinar e multiprofissional. Este modelo de integração do GBM pode e deve ser replicado a nível estadual e local. Isso certamente gera ganhos para os pacientes com melanoma e familiares. O pilar da atenção ao melanoma é o diagnóstico precoce, prevenção e educação. As novas drogas, já em aprovação em alguns países, ainda não proporcionam a cura para a doença metastática, mas podem proporcionar um aumento do tempo livre de doença e mesmo aumentar a sobrevida. Neste Boletim o Dr. João Duprat faz uma completa e didática revisão do tratamento loco-regional para o melanoma, discorrendo sobre a perfusão e infusão isolada de membro. Também a Dr. Karin Krause, de maneira abrangente e atualizada, revisa o diagnóstico e tratamento do nevo de Reed, lesão com grandes desafios em sua abordagem precisa. Até agosto, onde nos encontraremos na 9ª Conferência Brasileira sobre Melanoma no Rio de Janeiro!

DEBATES CRÍTICOS



Tratamento loco-regional avançado no Melanoma

João Duprat Neto



A Perfusão Isolada de membro (PIM) e a Infusão Isolada de Membro (IIM), ambas com hipertermia e quimioterapia, são métodos úteis no controle do melanoma avançado, porém uma análise crítica de seus benefícios e efeitos colaterais se faz necessária.

Quando devemos pensar em usá-las no melanoma avançado no membro?

- Nos casos de lesão primária de membros tão extensa cuja cirurgia mínima fosse mutilante, por exemplo uma amputação.
- Lesões em trânsito não passíveis de ressecção
- Lesões em trânsito passíveis de ressecção, porém já recidivantes ou com curto prazo entre a recidiva e o tratamento da lesão primária.

Como estes casos são de melanomas avançados, vale sempre lembrar que devemos restadiar o paciente, pois hoje principalmente com o advento do petCT verificamos doença disseminada em muitos casos. Nesta situação, a conduta é o tratamento sistêmico. Eventualmente podemos indicar o procedimento, mesmo em casos disseminados, para melhor qualidade de vida, com muita doença regional e pouca doença sistêmica.

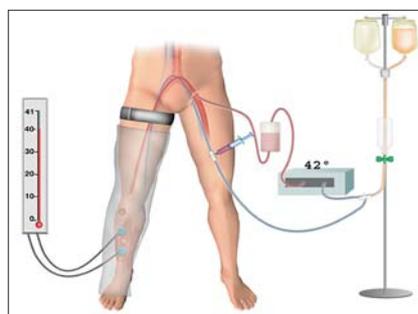
No que consiste o método

PIM-Dissecção dos vasos na raiz do membro, por exemplo, artéria e veia ilíacas. Coloca-se catéteres de grosso calibre em seu interior e liga-se a uma bomba de circulação extra-corpórea com oxigenador. Isola-se o membro com garroteamento. Verifica-se o isolamento do membro por método de medicina nuclear. Aquece-se o membro até 38,5°C e injeta-se a droga (Melphalan) em alta dose. Sobe-se a temperatura do membro para 40°C e mantemos por 1 hora.

Após isto lava-se o membro com solução salina e reanastomosamos os vasos.



IIM-Neste caso cateteriza-se os vasos da raiz do membro por punção, através de método de medicina intervencionista (radioscopia). Os catéteres são menores, ao redor de 6 a 7 fr. Estes são ligados a um sistema de aquecimento de sangue para infusão rápida, bem mais simples, porém sem oxigenação. Isola-se o membro com um garrote pneumático e infunde-se a droga. A circulação é feita manualmente com seringa, aspirando-se o sangue pela veia e injetando no sistema de aquecimento que retorna pela artéria. Após 30 minutos de circulação, lava-se o membro com solução salina e abre-se o sistema.



Quais as vantagens e desvantagens da perfusão

A PIM é um procedimento que possui resposta superior na maioria dos trabalhos e com morbidade aceitável para equipes

VEJA NESTA EDIÇÃO:

■ Nevo de Reed: Correlação Clínica, Dermatoscópica e Histopatológica ■ Fique Por Dentro do GBM



experientes, sua curva de aprendizado infelizmente pode causar morbidade excessiva. Além disto, seu custo é bem superior a IIM por necessitar circuito extracorpóreo, perfusionista e cirurgia, que em mãos treinadas demora em torno de 5 horas. Necessita ainda um dia de pós-operatório em UTI.

Apesar disto, quando o centro de referência possui volume suficiente para adquirir experiência e mantê-la, seus resultados e efeitos colaterais, em nossa opinião, são melhores. Na literatura há grande variação de respostas. Em nossa casuística, que inclui a curva de aprendizado, obtivemos nos 10 primeiros anos do procedimento 33% de resposta completa e 43% de resposta parcial. Em serviços já com décadas de experiência pode-se variar de 63 a 58% de resposta completa e 18% de resposta parcial. A morbidade também muda sensivelmente ao longo da experiência. Em uma escala de I a V (Wieberdink), onde I seria sem efeitos indesejáveis, V necessidade de amputação, sendo o ideal manter com toxicidade menor ou igual a III, tivemos em nossa curva de aprendizado 14% de toxicidade IV e V. As taxas, no entanto, não devem atingir 5% e isto só estabelecemos após 5 anos de experiência.

Quais as vantagens e desvantagens da Infusão

Alguns pacientes podem se beneficiar da IIM. Alguns não podem ser submetidos à PIM e somente à IIM:

- A) Se há arteriopatia obstrutiva não poderemos causar fluxo suficiente para a perfusão.
- B) Patologia clínica importante que coloque em risco o paciente para cirurgia de 5 a 6 horas com alterações volêmicas possíveis
- C) Em alguns centros, por problemas econômicos ou por estrutura do próprio hospital, este procedimento é frequentemente a única alternativa em relação à amputação.

A IIM pode ser perfeitamente factível com um bom serviço de medicina intervencionista que possa cateterizar adequadamente os vasos, as demais necessidades são perfeitamente possíveis em qualquer estrutura hospitalar. Pacientes graves, e mesmo com doença avançada, podem ser submetidos sem morbidade sistêmica significativa e sem necessidade de internação em CTI. Como desvantagem sua resposta é discretamente inferior; em nossa casuística do Hospital AC Camargo conjuntamente com Hospital

Sirio Libanês (Duprat e Belfort) obtivemos resposta completa 26,3% e resposta parcial foi alcançada em 52,6%. No centro Australiano de maior experiência, Thompson, com 175 pacientes, houve 39% de resposta completa e 52% de resposta parcial. Porém outros centros também obtiveram respostas semelhantes à nossa. No estudo multicêntrico americano com 120 pacientes houve resposta completa em 31% e parcial em 33%. Quanto à toxicidade, nitidamente casos de amputação causados pelo método são raros, porém é comum a ocorrência de bolhas e fibrose da musculatura. Em nossa casuística não houve casos de amputação, mas toxicidade IV foi de 10,5%, sendo maior ou igual a III de 60%, já Beasley obteve 18% de toxicidade grau III ou maior. Acreditamos que um dos pontos importantes é a alteração da dose baseada pelo peso ideal, ou seja, calculamos a dose pelo volume do membro a ser tratado, multiplicamos pelo peso ideal e dividimos pelo peso real. Após esta alteração melhoramos sensivelmente nossos resultados. Concluindo: os dois métodos são alternativas que podem ser usadas quando bem indicadas para cura e melhora de qualidade de vida destes pacientes.

ATUALIZAÇÃO



Nevo de Reed: correlação clínica, dermatoscópica e histopatológica

Karin Krause



O nevo de Reed (NR), ou nevo de células fusiformes pigmentado, apresenta conceito discordante na literatura no que se refere a sua definição, classificação clínica, dermatoscópica e histopatológica. É frequentemente interpretado como uma variante do nevo de Spitz e por vezes apresenta características de sobreposição com o melanoma.

Aspectos Clínicos: caracteriza-se pela presença de lesão intensamente pigmentada, plana ou em forma de cúpula ligeiramente elevada, medindo cerca de 3 a 6 mm de diâmetro. Acomete principalmente as extremidades inferiores de adultos jovens, com predomínio pelo sexo feminino. Em virtude do pigmento denso e da história de aparecimento relativamente súbito, faz importante diagnóstico diferencial com nevo displásico e melanoma.

Aspectos dermatoscópicos: a classificação dermatoscópica proposta por Stolz,

segue cinco padrões dermatoscópicos distintos: (1) Rajada de estrela – *Starburst*; (2) Globoso; (3) Reticular; (4) Homogêneo; (5) Atípico;

Kreush e Rassner sugerem que os padrões globoso, rajada de estrela e reticular constituam estágios numa sequência de desenvolvimento. Mais recentemente, Argenziano redefiniu a classificação em apenas três padrões dermatoscópicos principais: (1) *Starburst* (Rajada de estrela) – 53%; (2) Globular – 22%; (3) Atípico – 25%. ***Starburst*:** caracterizado por uma proeminente pigmentação de maneira irregular do centro para a periferia (aspecto em “explosão central ou radial”), mimetizando pseudópodes ou estrias ramificadas. **Globular:** observa-se um padrão em alvo regular com um centro preto e glóbulos de pigmento marrom na periferia, que se interrompe abruptamente na pele adjacente. O padrão atípico ocorre em 25% dos casos e em um quarto destes pode haver atipia na histopatologia. Caracterizam-se pelo for-

mato assimétrico, pigmentação irregular difusa (“borrões”) e véu azul-esbranquiçado. Pode apresentar pseudópodes e estrias radiadas na periferia, angiogênese e é indistinguível na clínica e dermatoscopia do melanoma.



Nevo de Reed, à esquerda, e Melanoma, à direita.

Aspectos histopatológicos: caracteriza-se por uma proliferação simétrica de células melanocíticas hiperpigmentadas, agrupadas em ninhos alongados e unifor-



mes, assemelhando-se a fascículos, que ocupam a junção dermoepidérmica, podendo apresentar pontos de fusão entre si. Acantose com alongamento dos cones interpapilares e hiperqueratose podem ser observadas, muitas vezes com pigmento de melanina conspícuo à camada córnea (paraceratose pigmentada), correspondendo à rede pigmentada superficial observada na dermatoscopia e descrita por Argenziano e cols. como um sinal no auxílio diagnóstico do NR. Assim como no nevo de Spitz pode haver formação de fendas artefactuais entre a epiderme e os ninhos de melanócitos fusiformes. Outra característica importante é a presença de glóbulos eosinofílicos extracelulares ("corpúsculos de Kamino"), que apesar de terem sido descritos como característicos do nevo de Spitz, também podem estar presentes em 80% dos NR, mas raramente nos melanomas. Diferente do nevo de Spitz, o componente intradérmico mais profundo do NR, quando presente, tende a assemelhar-se aos nevus melanocíticos convencionais e sua espessura em média é relativamente pequena (0,67 mm). Em geral não há telangiectasia, edema ou fibrose, aspectos que são comumente observados nos nevus de Spitz. Os NR podem ser juncionais ou compostos, entretanto, apenas uma pequena proporção (18%) estende-se à derme reticular; e geralmente apresentam proliferação vascular e reação inflamatória de grau variável na base da lesão. Não há relato de mitose atípica em NR e seu pleomorfismo nuclear é discreto, o que ajuda no diagnóstico diferencial com melanoma.

Diagnósticos diferenciais

1) Nevo de Reed X Nevo de Spitz:

O Nevo de Spitz foi originalmente descrito em crianças, mas atualmente reconhece-se que mais da metade dos casos são detectados em pacientes com mais de 14 anos, e cerca de um quarto dos casos ocorrem em pacientes com mais de 30 anos. Clinicamente caracteriza-se, em sua forma clássica, por pápula cupuliforme de cor rósea, localizada principalmente na face de crianças. Devido à ausência de pigmentação pode ser facilmente distinguida do NR. Entretanto, apresenta várias características em comum: simetria, hiperplasia epidérmica, presença de células multinucleadas, áreas de clivagem entre a epiderme e os ninhos de células melanocíticas, glóbulos eosinofílicos e algumas células em mitose. Diferenças: os nevus de Spitz são maiores, podendo apresentar alguns nevócitos com aspecto epitelióide ao lado de outros fusiformes, observando-se ainda a presença de estroma desmoplásico e vascular proeminente. O NR apresenta matura-

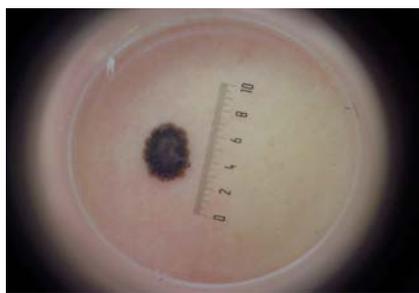
ção para células névicas convencionais na base da lesão e ausência de permeação da derme reticular por pequenos grupos de células ou por células isoladas.

2) Nevo de Reed X Nevos displásico:

Os nevus displásicos ou nevo de Clark constituem importante diagnóstico diferencial com NR. O nevo displásico típico pode ser macular ou papular, com bordas mal definidas, irregulares e variação de cor, do preto ao marrom e variações róseas. São mais frequentes no tronco do que nos membros inferiores. Apresentam aspectos dermatoscópicos distintos, com a presença de glóbulos marrons que usualmente são menores e distribuídos regularmente ao redor de toda a lesão. Na histopatologia, os nevus displásicos caracterizam-se por hiperplasia melanocítica com atipia citológica. Os NR também podem apresentar figuras de mitose, entretanto as mitoses atípicas estão praticamente ausentes. Agregados de células névicas, margens laterais mal definidas, crescimento lentiginoso de ninhos de melanócitos associados à fibroplasia dérmica concêntrica e lamelar e infiltrado linfocítico são outros achados histopatológicos dos nevus displásicos que auxiliam na distinção com NR.



Nevo de Reed padrão dermatoscópico starburst (explosão central) característico



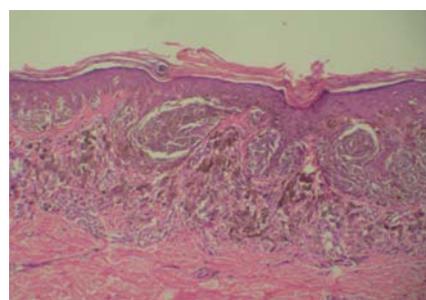
Nevo de Reed padrão dermatoscópico globular

3) Nevo de Reed X Melanoma:

Rede pigmentada atípica, pontos e glóbulos irregulares, associados à pigmentação e estrias irregulares e a presença do véu cinza-azulado são critérios dermatoscópicos de grande valia na orientação para o diagnóstico de melanoma. Uma pista dermatoscópica adicional no diagnóstico diferencial de NR com melanoma cutâneo e presente em 10,5% dos casos de NR foi relatada por Argenziano, denominada de rede pigmentada su-

perficial. Consiste em um tipo distinto de rede pigmentada na periferia da lesão, de coloração difusa variando do branco ao preto-azulado, produzindo uma aparência reticulada no plano horizontal.

Ao contrário dos NR, os melanomas geralmente são assimétricos e apresentam atipia das células melanocíticas. Disseminação pagetóide intra epidérmica não é observada nos NR, mas é característica importante dos melanomas. Enquanto no componente intradérmico dos NR há maturação, as células do melanoma não exibem esse aspecto citológico. O NR tende a ser menor, simétrico e com margens delimitadas por células tumorais uniformes. Mitoses podem estar presentes nas duas lesões, porém mitoses anormais não são comuns no NR.



Histopatologia do Nevo de Reed: ninhos de células fusiformes com fendas artefactuais

Existe uma variedade histopatológica de melanoma, denominada de melanoma de desvio mínimo de células pigmentadas fusiformes (MDMCFP) que faz importante diagnóstico diferencial com NR. Ambas as lesões são caracterizadas por placa expansiva composta por agregados de fascículos de células pigmentadas, que infiltram a derme reticular entre as bandas colágenas. Entretanto, as características nucleares do MDM constituem os melhores guias para a diferenciação com NR, tendendo a ser grande, com cromatina e membrana nucleares irregulares e nucléolo proeminente.

Terapêutica: determinadas lesões ocupam a denominada "zona sombria" do diagnóstico entre nevo de Reed/Spitz e melanoma, onde tanto o NR pode simular um melanoma quanto o melanoma pode simular o NR. Alguns casos de melanoma podem apresentar padrões globulares ou mesmo o aspecto *starburst*, representando um falso-negativo. O NR padrão dermatoscópico atípico também pode ser indistinguível dermatoscopicamente do melanoma, nestes casos a distinção só é possível através da histopatologia. Esses eventos podem levar ao diagnóstico incorreto com sérias consequências. Portanto, a excisão cirúrgica está sempre indicada, principalmente nos casos em que o NR apresentar alterações rápidas e/ou recentes na cor, forma, ou tamanho das lesões.



Fique por dentro

Ivan Dunshee

Estamos às vésperas da Conferência de Melanoma. Acredito que será uma das mais importantes, não só pelo número de inscrições prévias já efetuadas ou pelo número e importância dos palestrantes, mas também pelos temas que serão novidades nos debates. Nos quarenta anos que estudo e trato pacientes com melanoma, já vivi épocas de transições na terapêutica desta neoplasia. Até os anos setenta, a cirurgia radical era soberana, com excisão ampla, sem biópsia prévia, com uma margem de 4 cm e linfadenectomia. Todos os pacientes eram tratados da mesma forma. A grande mudança aconteceu com o advento dos níveis de Clark (1969) e a espessura de Breslow (1970). Com a adoção do microestadiamento, surgiram trabalhos mostrando que não havia necessidade de exérese tão amplas porque a sobrevida era a mesma com mar-

gens de segurança menos radicais. A partir principalmente dos trabalhos da OMS sobre a ineficácia das linfadenectomias eletivas e das exéreses tão radicais com relação à sobrevida, os pacientes passaram a ser tratados de um modo mais personalizado do ponto de vista cirúrgico.

No entanto, o tratamento sistêmico continuou sendo pouco eficaz e semelhante para todos os pacientes. Neste ano apareceram duas novas drogas, que tudo indica farão a diferença no tratamento do melanoma. Uma age em melanomas que têm determinada mutação genética (BRAF), presente em aproximadamente metade dos melanomas. Esta terapia impede que o gene produza uma proteína que tem um papel chave no desenvolvimento do câncer. A outra é um anticorpo monoclonal que estimula o organismo a se defender da neoplasia. Estamos no início de uma nova era. A era

da biologia molecular na terapêutica do melanoma. Os resultados dessas novas drogas são animadores para pacientes selecionados. Quem trata de melanoma não pode deixar de ver a repercussão desta nova categoria de medicamentos, que poderá alterar o tratamento do melanoma. A nossa Conferência em agosto abordará desde a biologia molecular responsável por estes avanços até as novas possíveis estratégias futuras na terapêutica do melanoma.

O GBM está organizando para o ano de 2012, conjuntamente com a Skin Cancer Foundation, a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica e o Hospital A. C. Camargo o próximo Congresso Mundial de Câncer de Pele. Certamente teremos então o impacto desta "nova era", porque essas novas drogas estão obtendo agora a liberação pelo FDA.

Participe das atividades do GBM. Com a participação de todos os associados, nós sempre podemos e devemos aprender algo mais.



Ombudsman GBM

Mauro Enokihara

Pelos eventos que venho participando sempre encontro colegas associados ao GBM, ou não, que recebem o Boletim do GBM. Todos geralmente têm comentários elogiosos e agradecem pela manutenção do recebimento, mas não deixam de fazer críticas e sugestões, e, como missão que recebi para este fim, o de

ser um ouvidor, não posso deixar de cumprir este compromisso. Alguns colegas me elogiaram quando citei, na coluna do Ombudsman sobre a contribuição que o GBM traria publicando e divulgando os dados do Registro Brasileiro de Melanoma e o Registro Brasileiro de Notificação sobre Melanoma do GBM. A crítica é que até o momento

estes dados não foram divulgados. Outro recado, dos colegas que apreciam receber as citações dos artigos por e-mail do GBM, onde comentam a não atualização do conteúdo do site. Enfim, não são só críticas, mas também elogios à programação preliminar da 9ª Conferência que acontecerá no Rio de Janeiro, em agosto próximo. Espero encontrá-los na Conferência e ser, pela última vez, o ouvidor desta gestão 2009-2011. No evento acontecerá a eleição de uma nova diretoria e, com isso, outro Ombudsman será indicado.

INOVAÇÃO

ANTHELIOS XL FLUIDE 60 MEXOPLEX®

UMA NOVA COMBINAÇÃO DE FILTROS PARA UMA MAIOR EFICÁCIA

- Ultra proteção ampla e fotoestável UVB/UVA: FPS 60 / PPD 38
- Máxima tolerância

MELHOR AVALIAÇÃO A TEXTURAS FLUIDAS

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

60
MULTI-ATV: PROTECTEUR SOL: HAUT PROTECTEUR SOL: FLUIDE EXTRÊME

ANTHELIOS XL
Hélioback®
PROTECTEUR SOL: HAUT PROTECTEUR SOL: FLUIDE EXTRÊME
PELE SENSIBLE AD SÈCLE
Principio UVB-inibidor®

Acces: www.portaldodermatologista.com.br
LA ROCHE-POSAY. A EXIGÊNCIA DERMATOLÓGICA.

Fonte: Estudo realizado com Antheios XL Fluide 60 Mexoplex. França 2009.

PHOTOPROT FPS100 PPD 34

Primeiro fotoprotetor com tecnologia de nanocápsulas biodegradáveis.

- Promove simultaneamente a reflexão e absorção da radiação UV
- Hipoalergênico/ Não comedogênico²
- Dermatologicamente testado²
- Indicado para todos os tipos de pele, inclusive peles sensíveis³
- FPS 100 / PPD 34³

Referências Bibliográficas: (1) McKean M, 1997 Inhibition of UVB induced DNA photodamage in mouse epidermis by topically applied alta tocopherol; (2) Rotulagem do produto; (3) Estado Clínico para Determinação da Eficácia Fotoprotetora para UVA – Metodologia PPD. Medicon Instituto da Pele, Proj. 853/10.

Rua Ottoniano, 202 - 1º andar
Vila Olimpia - CEP 04513-000
São Paulo/SP - Tel: (11) 5543-1000
SAC 0800 724 65 22
www.bioblabfarm.com.br

Informações adicionais disponíveis a classe médica mediante solicitação.

BIOLAB
DERMATOPROTEÇÃO

DIRETORIA GBM

Presidente: Ivan Dunshee / **1º vice-pres:** Carlos Barcaui / **2º vice-presidente:** Felice Riccardi / **Secretário geral:** Bianca Soares de Sá / **1º secretário:** Andréa Fernandes de Oliveira / **Tesoureiro:** Eduard Brechtbühl / **1º tesoureiro:** Flávio Cavarsan / **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: 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: Informedical Publicações Médicas
Tiragem: 11.000 exemplares