



GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

Publicação oficial do GBM

melanoma

Ano XXVIII, Nº 101, abril, maio e junho de 2023

Melanoma e vitiligo

O vitiligo, que acomete 2% da população mundial, é uma doença que ocasiona destruição progressiva dos melanócitos, ocasionando manchas brancas na pele ou, até mesmo, conferindo coloração branca aos pelos e cílios

Editorial



por Felice Riccardi

Nesta edição do boletim do GBM, temos matérias sensacionais, começando com a importância do estado nutricional e do nutricionista, compondo o time interdisciplinar, para o tratamento do paciente oncológico. Para desvendar tudo sobre isto, a nutricionista Jaqueline Gomes nos elucidou o quão é impactante, durante a terapia, determinar melhores diretrizes nutricionais e condutas adaptadas para cada paciente.

Na sequência, temos um artigo sobre a abordagem paliativa não só da parte orgânica, mas também dos aspectos emocionais e espirituais dos pacientes com melanoma avançado. Pois a identificação das necessidades deles e de seus familiares é fundamental para instituir cuidados paliativos precoces como parte do tratamento. Todos os aspectos desta estratégia são explicados pelos Drs. Lucas de Andrade e Isabela Oliva.

No terceiro texto, o Dr. Jadivan de Oliveira nos fala sobre o melanoma acral, um subtipo raro, que, no Brasil, a estimativa é menor do que 300 casos por ano. Surge, principalmente, nas mãos e pés de pessoas de etnia africana ou asiática e o seu diagnóstico ocorre, geralmente, nos estágios mais avançados, motivo pelo qual o prognóstico é desfavorável.

A incidência infrequente, também, é uma característica do carcinoma mucinoso primário cutâneo. Manifesta-se,

principalmente, na cabeça e no pescoço e tem crescimento lento, sendo de difícil diagnóstico. Por isto, a análise não só é feita através da imuno-histoquímica, mas também é importante considerar a história clínica e a posição anatômica. O tratamento é a cirurgia com margens controladas ou alargadas. Nesta edição, os Drs. Mauro Enokihara, Milvia Enokihara, Maria Carolina Constantino, Fernanda Tironi, Beatriz Hatada, Luana Santos, Juliana Ribeiro e Ana Luiza Mapurunga relatam um caso, decifrando esta lesão.

O vitiligo é uma doença autoimune que acomete um pequeno percentual da população mundial. Ele causa uma destruição dos melanócitos, resultando em áreas de hipocromia na pele. Sua relação com o melanoma é complexa e controversa. Entretanto, parece haver uma melhor resposta, nos pacientes com melanoma cutâneo metastático e portadores desta enfermidade, quando tratados com imunoterapia. Neste volume, a Dra. Mariele Bevilacqua nos ensina tudo sobre este tema.

E, como é de rotina, ainda temos as considerações do nosso presidente, Dr. Renato Bakos e do ombudsman Dr. Flávio Cavarsan. Finalmente, convido a todos que quiserem participar, deste espaço de divulgação de informações científicas do GBM, que enviem uma mensagem para boletim@gbm.org.br ●

DIRETORIA 2022/23

Presidente: Renato Marchiori Bakos • 1º vice-presidente: Miguel Angelo Brandao • 2º vice-presidente: Rodrigo R. Munhoz • Secretária geral: Bianca Costa Soares de Sá • 2º secretária: Juliana Kida Ikino • Tesoureiro: Ivan Dunshee Filho • 2º tesoureiro: Ezio Augusto Amaral Filho • Editor do Boletim: Felice Riccardi • Diretor científico: Maurício Mendonça do Nascimento • Ombudsman: Flavio Cavarsan

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do GBM • Tiragem: Publicação Digital • Jornalista responsável: Victor Gimenes (MTB: 30686) • Secretaria Executiva: Rua Augusta, 101 - sl 1211 - 01305-000 - Consolação - SP / Cel/WhatsApp: (11) 97179.4649 / gbm@gbm.org.br / www.gbm.org.br • Edição: Visana Comunicação

Seja sócio do Grupo Brasileiro de Melanoma

Associando-se ao GBM, você passa a integrar um seleto grupo de profissionais dedicados ao estudo do melanoma. Além disso, tem várias vantagens e acesso a conteúdo exclusivo. Acesse nosso site e saiba mais: www.gbm.org.br.

Palavra do presidente

PRESIDENTE

por Renato Marchiori Bakos



Caros colegas,

Uma das metas da gestão era a publicação de manuais a respeito de neoplasias cutâneas de grande interesse do nosso grupo multidisciplinar e, também, revisar os manuais já publicados em gestões anteriores. Com muita satisfação, a missão está cumprida. Já é possível encontrar no site do GBM os manuais atualizados de Melanoma e de carcinoma espinocelular, assim como, os novos manuais sobre carcinoma basocelular e carcinoma de Merkel. Agradeço o esforço a todos envolvidos que contribuíram para sua confecção e convido nossos associados e visitantes do site a lerem e também a divulgarem estas publicações.

O ano científico do GBM ainda tem muito pela frente! Faça um convite para que todos prestigiem os eventos

presenciais do GBM até o final de 2023, também os GBM Talks no formato online e aqueles eventos que possam ser designados para o modo híbrido (online e presencial). Fiquem atentos aos chamamentos para inscrições e participem!

Nesta edição do boletim, artigos de extrema qualidade científica poderão ser lidos. Novamente, a multidisciplinaridade no manejo dos pacientes oncológicos cutâneos pode ser demonstrada. É empolgante observar textos sobre atualidades, temas inovadores, casos desafiadores no estudo do melanoma e do câncer de pele de forma geral.

Grande abraço e boa leitura! ●



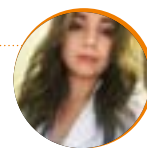
GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

www.gbm.org.br



Abordagem nutricional no paciente oncológico

por *Jaqueline Fernandes Gomes*



O nutricionista oncológico assume um importante papel desde a prevenção do câncer até os cuidados paliativos. A alimentação inadequada e o sedentarismo representam importantes fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento do câncer e outras doenças crônicas não transmissíveis. A adesão aos hábitos alimentares e estilo de vida saudável contribui para melhor qualidade de vida e longevidade mediante prevenção de uma série de doenças, incluindo o câncer. Mundialmente, os dois maiores grupos que pesquisam sobre o risco de câncer e fatores dietéticos são World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) e International Agency for Research on Cancer (IARC). Segundo o WCRF/AICR, a associação de fatores modificáveis, principalmente alimentação adequada, prática de exercício físico e controle do peso corporal pode prevenir entre 30% a 40% dos casos de câncer.

Nos últimos anos, a população brasileira mudou o perfil alimentar, a exemplo do aumento no consumo de alimentos processados e ultraprocessados, o que impactou diretamente no estado nutricional e condição de saúde dos brasileiros. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) utiliza o Guia Alimentar para População Brasileira como base para nortear recomendações de promoção à saúde e prevenção do câncer, que consistem em: manter o peso corporal saudável; praticar atividade física; fazer dos alimentos de origem vegetal a base da alimentação (incluir pelo menos cinco porções ou aproximadamente 400 gramas de frutas, legumes e verduras ao dia); evitar o consumo de alimentos ultraprocessados, bebidas açucaradas e fast food; limitar o consumo de carne vermelha a até 500 gramas por semana; evitar o consumo de carnes processadas; evitar o consumo de chimarrão em temperatura superior a 60°C; evitar o consumo de bebida alcoólica; se puder, amamentar o seu bebê; não usar suplementos alimentares em excesso e de forma não orientada para prevenção do câncer e se for possível, seguir todas essas recomendações após diagnóstico de câncer e após o tratamento oncológico.

Referente ao melanoma, evidências sugerem impacto positivo diante da adesão aos fatores nutricionais tanto para prevenção quanto durante a progressão da doença. Algumas pesquisas demonstram que a microbiota intestinal pode exercer função regulatória na oncogênese, progressão e resposta à imunoterapia, mediante mecanismos como imunomodulação, translocação e degradação enzimática. Estudos apontam que a modulação da microbiota intestinal pode ser considerada uma possibilidade de terapêutica futura, objetivando aumentar a eficácia e a segurança de outros tipos de tratamento do câncer através do seu mecanismo de modulação imunológica. São citados como benefícios metabólicos, a produção de ácidos graxos de cadeia curta, a síntese de algumas vitaminas, metabolismo de alguns compostos, como esteróis e xenobióticos e os benefícios imunológicos, consistem na regulação do sistema imune e promoção de tolerância microbiológica.

Ao diagnóstico de câncer, o paciente deve receber assistência nutricional precoce e contínua, preferencialmente por profissional especializado com vistas a contribuir com a melhora do prognóstico e minimizar complicações. A avaliação do estado nutricional é norteadora da intervenção nutricional. Inicialmente deve ser aplicada a ferramenta de triagem de risco nutricional, objetivando identificar de forma prática e rápida a desnutrição ou o risco nutricional e diante disso averiguar a necessidade da avaliação nutricional detalhada para estabelecer o diagnóstico nutricional. Agências reguladoras como a Joint Commission International (JCI), exigem que os centros de saúde adotem um protocolo de triagem nutricional. São várias as ferramentas de triagem disponíveis, entre elas estão a Ferramenta de Triagem para Desnutrição (Malnutrition Screening Tool, MST), a Ferramenta Universal de Triagem para Desnutrição (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST), a Miniavaliação Nutricional (Mini Nutritional Assessment, MNA) e a Triagem de Risco Nutricional (Nutrition Risk Screening, NRS-2002). Geralmente as variáveis que a triagem incluem são peso, altura, índice de massa corporal (IMC), alteração de peso,

alterações na ingestão alimentar e estado da doença. Diferente da avaliação nutricional que deve ser realizada por nutricionista, a triagem nutricional pode ser realizada por qualquer profissional de saúde que tenha sido devidamente treinado visando minimizar erros durante a coleta de dados.

Diante dos diversos métodos de triagem, um dos mais utilizados no Brasil em pacientes hospitalizados é o NRS-2002, certificado pela European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) e considerada por algumas instituições como padrão ouro para rastreamento nutricional por meio de avaliação dos parâmetros antropométricos, gravidade da doença, ingestão de alimentos e apresenta como diferencial a idade do paciente (acrescentada à pontuação ao final da triagem). Ressalta-se que não há consenso sobre qual triagem deve ser considerada como referência, sendo necessário que cada instituição determine qual melhor protocolo de triagem e avaliação nutricional a ser adotado.

Após a aplicação da triagem, os pacientes identificados com desnutrição ou em risco, serão submetidos a avaliação nutricional por nutricionista capacitado. O nutricionista oncológico realiza avaliação nutricional mediante aplicação das ferramentas de avaliação nutricional, abordando anamnese, condições socioeconômicas e culturais, histórico do paciente, quadro clínico atual, exame físico com ênfase na condição nutricional, avaliação antropométrica, avaliação da composição corporal, avaliação da capacidade funcional, avaliação bioquímica, avaliação dietética, preferências, intolerâncias e aversões alimentares e por fim realiza o diagnóstico nutricional. Mediante identificação dos problemas e do diagnóstico nutricional, será traçado o plano de cuidado nutricional, composto por objetivos nutricionais e respectivas condutas dietéticas. De acordo com as informações coletadas, a equipe multidisciplinar discute e implanta o suporte nutricional mais adequado de acordo com o estado nutricional, tipo de câncer, estadiamento da doença, comorbidades associadas, capacidade funcional, tratamento adotado e sintomas decorrentes do tratamento e da própria doença.

A ferramenta de avaliação nutricional subjetiva considerada padrão ouro para oncologia é a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo paciente (ASG-PPP), elaborada a partir da Avaliação Subjetiva Global (ASG), reconhecida pela Oncology Nutrition Dietetic Group, da American Dietetic Association, como método de referência para pacientes oncológicos. A ASG-PPP compreende duas seções: uma para o paciente responder e a outra para profissional de saúde. A seção destinada ao paciente fornece informações sobre histórico de peso, presença de sintomas relacionados com nutrição, ingestão alimentar e atividade e/ou

vel funcionais. As seções preenchidas pelo profissional de saúde incluem avaliação da demanda metabólica, presença de doença e sua relação com as necessidades nutricionais e componentes do exame físico.

Atualmente, as sociedades de Nutrição Clínica construíram a Iniciativa de Liderança Global em Desnutrição (Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM), caracterizada pela aplicação de critérios para padronizar o diagnóstico de desnutrição em adultos em ambientes clínicos. Tal ferramenta complementa a triagem nutricional, seguida da avaliação nutricional completa do paciente, representando importante papel na ampliação e contribuindo para o processo do cuidado nutricional e intervenções dietéticas. Referente ao desempenho na identificação da desnutrição em pacientes oncológicos, essa ferramenta ainda está sendo avaliada.

O primeiro Consenso Brasileiro de Nutrição Oncológica, sugere que para evitar déficit calórico e evitar ou minimizar a depleção de reservas corporais, seja realizado monitoramento do consumo alimentar diário e controle do peso corporal. Na desnutrição associada ao câncer, a resposta inflamatória contribui para o surgimento da anorexia, aumento do catabolismo e perda de massa muscular, resultando em perda de peso, alterações importantes na composição corporal e redução progressiva da capacidade funcional do paciente. Outra alteração funcional relacionada ao câncer é a sarcopenia secundária, caracterizada por baixa massa muscular esquelética associada a maior chance de quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade. Os pacientes oncológicos também podem evoluir para a caquexia, uma síndrome multifatorial, caracterizada pela perda grave e irreversível da massa magra, associada à redução da ingestão e da presença de citocinas inflamatórias.

A avaliação da composição corporal pode ser realizada por diversos métodos por meio de dobras cutâneas e circunferências, tomografia computadorizada (as imagens coletadas como parte do atendimento clínico oncológico, podem ser aproveitadas para medição da massa muscular), ultrassom (aparelho portátil que identifica a espessura da gordura subcutânea e da massa muscular no ponto anatômico avaliado), bioimpedância elétrica (seguro, não invasivo, livre de radiação, rápido, indolor, analisa a baixa quantidade e qualidade da massa muscular) e absorciometria por dupla emissão de raio x - DEXA (baixa radiação, rápido, indolor, com alta precisão, avalia os compartimentos corporais teciduais: gordura, músculo e osso). A avaliação da massa muscular em idosos, para diagnóstico da sarcopenia primária, pode incluir a análise da função muscular através da força de preensão palmar mensurada pelo dinamômetro. E para diagnóstico e classificação do grau de

sarcopenia secundária, pode ser utilizada a avaliação da velocidade de marcha.

No tocante a antropometria, além das medidas de peso, estatura, dobras cutâneas, também podem ser utilizadas a aferição da circunferência da panturrilha que está correlacionada a massa muscular e possui diferentes pontos de corte validados para população brasileira porém não possui ponto de corte estabelecido para o paciente com câncer, a aferição da área muscular do braço que pode contribuir para o diagnóstico de sarcopenia e caquexia, a aferição da espessura do músculo adutor do polegar (EMAP) que pode ser utilizada para o rastreamento da desnutrição.

O estabelecimento da intervenção nutricional precoce e individualizada, resultante da adequada avaliação nutricional, pode contribuir para melhoria de alguns parâmetros nutricionais, apresentando como possíveis resultados, uma melhor tolerância ao tratamento por parte do paciente, melhor qualidade de vida, assim como melhor prognóstico, tendo em vista a redução de complicações decorrentes do tratamento em vigência.

Referente às recomendações nutricionais, a ESPEN sugere que as necessidades energéticas sejam estimadas através de fórmulas preditivas ou quando possível podem ser determinadas mediante o padrão ouro, calorimetria indireta. Para determinar a meta calórica e proteica é necessário considerar e avaliar o quadro clínico e estado nutricional do paciente. As recomendações contidas na diretriz são: energia: 25 a 30kg/kg/dia, proteínas: ingestão superior a 1g/kg/dia e, se possível, até 1,5g/kg/dia, e apresentando preferencialmente distribuição protéica em todas as refeições. A meta proteica pode aumentar mediante a presença de desnutrição ou sarcopenia. Os micronutrientes devem ser ofertados seguindo as RDAs (Recommended Dietary Allowances) e deve ser indicada suplementação apenas em casos específicos a fim de evitar megadoses de micronutrientes na ausência de deficiência. Em caso de pacientes com importante redução da ingestão alimentar e/ou perda de peso, torna-se necessário iniciar a Terapia Nutricional Oral (TNO). A Terapia Nutricional Enteral (TNE) será indi-

cada para qualquer paciente com câncer que não alcançou por via oral menos de 60% das necessidades nutricionais nas últimas duas semanas e a Terapia Nutricional Parenteral (TNP) vai ser indicada para pacientes que não possuam aparelho digestivo funcional e com problemas de absorção, considerando indicações e contra-indicações para ambas. A implantação do suporte nutricional deve ser discutida e determinada pela Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN).

Na perspectiva dos cuidados paliativos, os objetivos e condutas nutricionais mudam a depender da fase de cuidado paliativo na qual o paciente se encontra. A abordagem nutricional enxerga o paciente como centro do cuidado, focando no seu conforto, na sua melhor qualidade de vida, auxiliando no alívio do sofrimento, respeitando suas crenças religiosas, contribuindo para melhora da ingestão alimentar com adaptações de consistência da dieta ou até mesmo utilizando suas preferências alimentares, preparações que façam recordar suas memórias afetivas e realizando manejo de sintomas. É importante avaliar junto a equipe até que ponto é benéfico para o paciente iniciar a terapia nutricional mais agressiva diante da doença mais avançada. O nutricionista também deve orientar a família e cuidadores, desmistificando algumas informações, esclarecendo dúvidas, orientando e sendo suporte para o enfrentamento de uma fase difícil para todos que estão acompanhando o processo. No âmbito hospitalar e no âmbito domiciliar através da nutrição pode ser possível realizar alguns desejos e favorecer o acolhimento do paciente. Ressalta-se a importância do nutricionista ter capacitação em cuidados paliativos que lhe garantirá respaldo e suporte para enfrentar e acompanhar o sofrimento do paciente/família e discutir condutas com a equipe de cuidados paliativos.

Diante do exposto, reforço a importância do auxílio, compreensão e união da equipe multidisciplinar para oferta do suporte nutricional adequado, seja para reabilitação e recuperação do estado nutricional quanto para manejo de sintomas, conforto e melhor qualidade de vida do paciente oncológico. ●

REFERÊNCIAS

Barbosa AA de O, Vicentini AP, Langa FR. Comparação dos critérios da nrs-2002 com o risco nutricional em pacientes hospitalizados. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2019Sep;24(9):3325–34. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018249.25042017>

BRASPEN. Diretriz Braspen De Terapia Nutricional No Paciente Com Câncer. *Braspen Journal*, v. 34, Supl 3, p. 2–32, 2019.

ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer, *Clinical Nutrition*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

Kumar, P., Brazel, D., DeRogatis, J. et al. The cure from within? a review of the microbiome and diet in melanoma. *Cancer and Metastasis Rev* 41, 261–280 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10029-3>

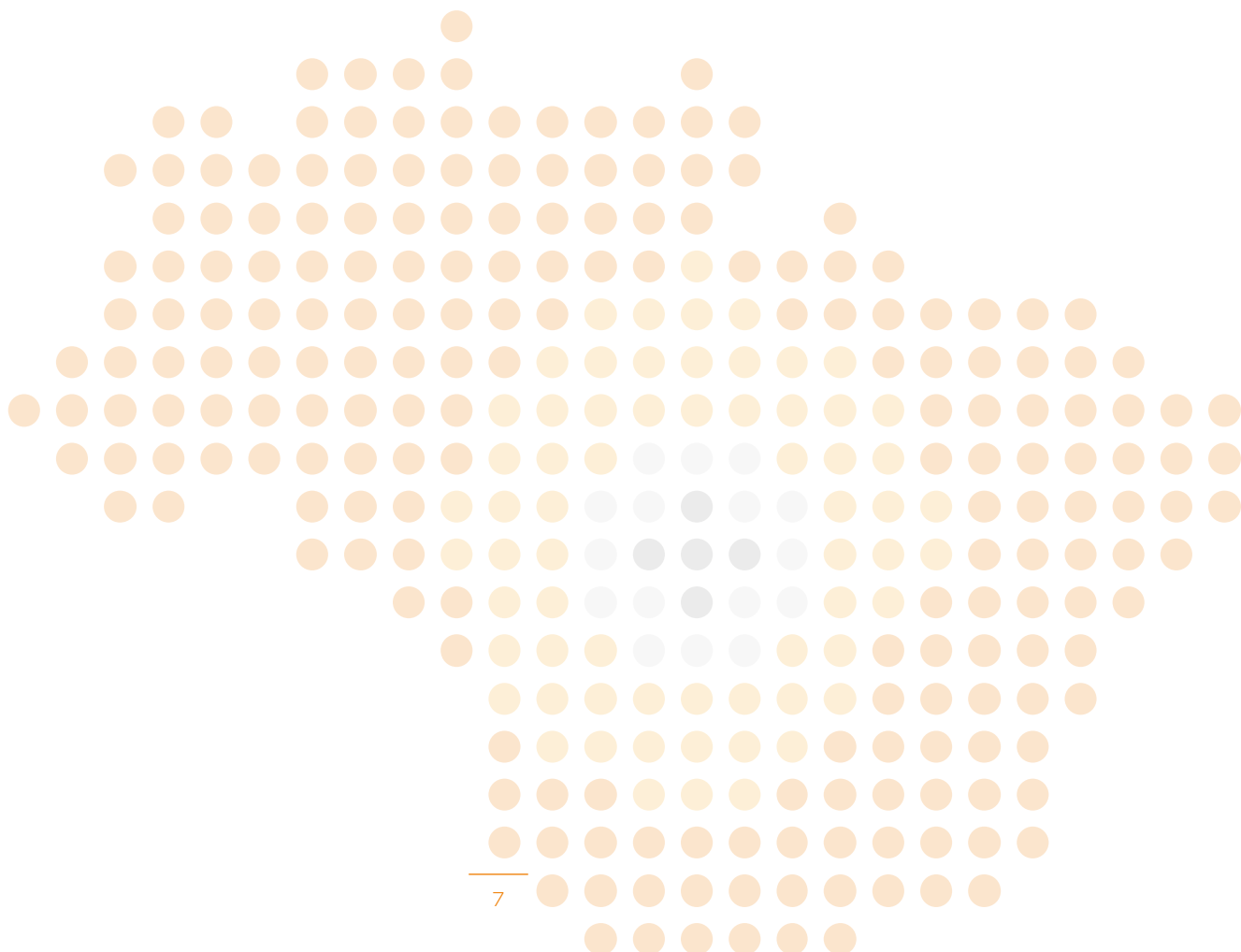
Ombra, M.N., Paliogiannis, P., Stucci, L.S. et al. Dietary compounds and cutaneous malignant melanoma: recent advances from a biological perspective. *Nutr Metab (Lond)* 16, 33 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0365-4>

Prado, C. M. et al. Implications of Low Muscle Mass across the Continuum of Care: A Narrative Review. *Annals of medicine*, v. 50, n. 8, p. 675–93, 2018.

Raslan M, Gonzalez MC, Dias MCG, Paes-Barbosa FC, Cecconello I, Waitzberg DL. Aplicabilidade dos métodos de triagem nutricional no paciente hospitalizado. *Rev Nutr* [Internet]. 2008Sep;21(5):553–61. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732008000500008>

Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica. I Consenso brasileiro de nutrição oncológica da SBNO / Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica ; organizado por Nivaldo Barroso de Pinho. — Rio de Janeiro : Edite, 2021. 164 p.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Alimentação, Nutrição, Atividade Física e Prevenção do Câncer: uma Perspectiva Global, 2007.



Cuidados Paliativos em Melanoma Avançado

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por *Isabela Maria A. de A. Oliva e Lucas Freire de Andrade*



O melanoma representa o câncer de pele de maior agressividade devido ao alto potencial de provocar metástase e sua incidência continua crescendo nos últimos anos no mundo, com estimativa de 8.980 novos casos no Brasil em 2023 segundo o INCA. Com o advento de novos agentes aplicados no tratamento, observa-se mudança na trajetória da doença avançada (estadio III irressecável ou metastática) com alto potencial de resposta e ganho de sobrevida livre de progressão associada a menor toxicidade conforme características imunobiológicas tumorais. No entanto, após mais de uma década dos primeiros estudos, os melhores cenários compreendem mortalidade de cerca de 50% em 04 anos e nos indivíduos que apresentarão progressão de doença após controle inicial há perda relevante de performance status com mortalidade precoce no primeiro ano após progressão.

A despeito da alta mortalidade dos pacientes com melanoma, pouca literatura existe a respeito da abordagem paliativa e controle de sintomas nesta população específica. Desde a década de 2010, existe evidência sobre a introdução precoce de cuidados paliativos especializados em pacientes após diagnóstico de neoplasia avançada e o efeito benéfico dessa abordagem por propiciar melhor desempenho durante o tratamento, controle de sintomas e qualidade de vida. No entanto, segundo dados do Atlas Global de Cuidados Paliativos, estima-se que dos 57 milhões de pacientes e familiares que precisam de cuidados paliativos 86% não recebem essa abordagem.

Ao contrário do conceito cunhado inicialmente na década de 1990 pela OMS (Organização Mundial de Saúde), que se referia a cuidados totais ativos aos pacientes cuja doença não respondia ao tratamento curativo, desde 2002 entende-se como cuidados paliativos a "abordagem que promove a qualidade de vida de pacientes e seus familiares, que enfrentam doenças ameaçadoras à continuidade da vida, através da prevenção e alívio do sofrimento". Portanto, requer a identificação precoce,

avaliação e tratamento da dor e outros problemas da natureza multidimensional que compõem o indivíduo (física, psicossocial e espiritual).

Nos pacientes com melanoma avançado, anorexia e dor apresentam alta prevalência, seguidos por fadiga, dispneia, náuseas e depressão, e estão associados ao tratamento, bem como aos efeitos tumorais locais ou próprios de sua atividade. Esses sintomas físicos requerem manejo adequado em todo o processo de assistência, desde o início do diagnóstico, quando o controle eficaz aumenta a capacidade de tolerância às terapias empregadas, até a fase de terminalidade, momento em que ocorre exacerbação dos sintomas e maior necessidade de equipe especializada. De maneira particular, no câncer de pele como melanoma, a presença de sangramento, secreção e odor em lesões cutâneas estão presentes durante o tratamento, apresentando padrões heterogêneos de resposta, e representam alto impacto negativo na autoimagem e qualidade de vida desses indivíduos e de seus familiares. No processo de morte, caracteriza ainda mais essa população e exige o emprego de medidas locais simples que ajudam a trazer dignidade.

Além das necessidades físicas, aspectos relativos ao sofrimento diante das perdas individuais advindas durante o processo de adoecimento também devem ser gerenciados e envolver profissionais para ajudar na tomada de decisão baseada nos objetivos, crenças e valores diante da vida do paciente e seus familiares. Essa abordagem está em acordo com o programa de certificação de práticas oncológicas de qualidade desenvolvido por especialistas da ASCO (Quality Oncology Practice Initiative - QOPI Certification Program), que descreve a avaliação e a tomada de ações para resolução dos problemas relativos ao bem-estar emocional do paciente oncológico entre as medidas necessárias na segunda visita ao consultório.

Outros aspectos do cuidado podem envolver suporte nutricional, técnicas de relaxamento e manejo da ansiedade, bem como abordagens que envolvam necessidades espirituais e sociais. A equipe de cuidados paliativos também

pode auxiliar na análise dos fatores favoráveis, ou não, das terapias a serem empregadas através de comunicação com familiares junto à equipe oncológica, proporcionando a compreensão dos desafios relativos ao tratamento, condições clínicas evolutivas do paciente e eficácia das intervenções propostas. Esses cuidados de suporte também se estendem à família e aos cuidadores que são direta e indiretamente impactados, favorecendo a elaboração do plano avançado de cuidados, construído pelo tripé paciente-família-equipe, o que deve incluir as diretivas antecipadas de vontade a fim de nortear as condutas diante da incapacidade de tomada de decisão pelo paciente, garantindo a respeito à sua autonomia.

Diante do diagnóstico de melanoma avançado, tendo em vista o alto impacto negativo na qualidade de vida do in-

divíduo afetado e da alta taxa de mortalidade em curto período, faz-se urgente reconhecer as suas necessidades e de seus familiares a fim de construir um caminho de cuidado claro quanto ao seu objetivo e alinhado às suas preferências. Nessa trajetória, a importância da instituição dos Cuidados Paliativos o quanto antes, juntamente com as demais medidas terapêuticas restaurativas, revela-se diante de seus princípios citados pela Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP). Eles envolvem afirmar a vida considerando as necessidades do indivíduo, possibilitar o paciente viver tão ativamente quanto possível, influenciar positivamente no curso da doença e seu tratamento, controlar a dor e outros sintomas desagradáveis, oferecer um sistema de suporte à família e proporcionar uma maneira de encarar a morte como um processo normal da vida.

REFERÊNCIAS

1. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889-1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667295>.
2. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30361170>.
3. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891173>
4. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390:1853-1862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28822576>.
5. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891304>.
6. Temel JS, Greer JA, et al. "Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer." *N Engl J Med* 2010 August 19;363:733-42.
7. Lankester PN, et al. Am J Respir Crit Care Med. An Official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: Palliative Care for Patients with Respiratory Diseases and Critical Illnesses vol 177. pp 912-927, 2008
8. Global Atlas of Palliative Care 2nd Edition, 2020. In www.thewhpc.org
9. Goto H, Yoshikawa S, Otsuka M, Omodaka T, Yoshimi K, Yoshida Y, Yamamoto O, Kiyohara Y. Symptom prevalence in patients with advanced skin cancer. *J Dermatol*. 2017 Feb;44(2):123-126. doi: 10.1111/1346-8138.13527. Epub 2016 Jul 23. PMID: 27451253.
10. Gallais Sérézal I, Beaussant Y, Rochigneux P, Tournigand C, Aubry R, Lindelöf B, et al. End-of-life care for hospitalized patients with metastatic melanoma in France: a nationwide, register-based study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):583-92.
11. Goto, H., Kiyohara, Y., Shindo, M. et al. Symptoms of and Palliative Treatment for Unresectable Skin Cancer. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 20, 34 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0626-5>
12. Wainstein, AJA, et al., What Could Improve at Melanoma Patients Welfare Death: End of Life Perception of Caregivers – In Press.
13. ASCO, Quality Oncology Practice Initiative - QOPI Certification Program. Disponível em: <https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-certification-program>. Acesso em setembro, 2019.
14. Manual de Cuidados Paliativos 3ª edição – 24 maio 2021. Edição Português por Rodrigo Kappel Castilho, Vitor Carlos Santos da Silva, Cristhiane da Silva Pinto.

Epidemiologia do melanoma acral

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por Jadivan Leite de Oliveira



O Melanoma Acral (MA) é um subtipo raro de Melanoma Cutâneo (MC). No geral, a incidência do MA é de 2 a 3% de todos os MC.¹ Entretanto, na literatura outras publicações relatam que essa incidência pode variar de 3 a 15%.² No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) do número de novos casos anuais de MC para o triênio 2023 a 2025, é de 8.980 casos.³ Não há especificamente os dados de incidência apenas de MA no Brasil pela estimativa do INCA, mas supondo que a incidência seja de 2 a 3%, como relatada na maioria das publicações, teríamos no Brasil, a cada ano, cerca de 180 a 270 casos, um número que aparentemente é bastante subestimado. Em 2018, De Melo et al. publicou a assinatura do Melanoma no Brasil com dados provenientes dos Registros Hospitalares de Câncer, dos Registros de Câncer de Base Populacional e do Sistema Nacional de Informações sobre Mortalidade de 2000 a 2014 e identificou um percentual de 2,8% de MA, compatível com a incidência geral. Entretanto, o que mais chama atenção nessa publicação é que mais de 78% eram Melanomas sem outras especificações, o que pode contribuir como viés nesse dado de MA.⁴

O termo acral refere-se à localização dessas lesões nas mãos e pés, sendo a maioria encontrada nos pés. Os Melanomas Subungueais (leito ungueal) também estão incluídos nessa categoria. Embora raro, o MA é o subtipo mais comum de MC encontrado em populações com fototipos de pele mais alto, sendo os representantes da etnia africana ou do leste asiático os mais comuns.^{1,5} O MA tem um prognóstico ruim, muitas vezes devido ao estágio mais avançado de apresentação no momento do diagnóstico.¹

A apresentação clínica do MA varia com o estágio em que o diagnóstico inicial é feito. As lesões subungueais geralmente aparecem como melanoníquia estriada na placa ungueal, que continuam como pigmentação escura na prega ungueal proximal ou lateral, denominada sinal de Hutchinson.⁵ Esta lesão muitas vezes não é percebida nos estágios iniciais, geralmente sendo atribuída a trauma.^{1,5} Embora as lesões do MA nas palmas e plantas possam ter morfologias diferentes, elas frequentemente se apresentam com pigmento azul-escuro e bordas irregulares, en-

quanto nos estágios mais avançados, o MA pode aparecer como grandes nódulos exofíticos e friáveis.⁵ Raramente podem ocorrer lesões amelanóticas, que aparecem como máculas ou nódulos vermelho-rosados. A evolução natural das lesões do MA é lenta e não está relacionada a danos actínicos. Geralmente, aparecem anos antes do diagnóstico, sendo frequentemente identificadas após trauma no pé ou devido a sintomas associados, incluindo dor, sangramento e prurido.^{5,6}

O MA foi descrito pela primeira vez em 1976 por Richard J. Reed como Melanoma Maligno Lentiginoso Acral e posteriormente incluído como o quarto subtipo de MC. Recebeu seu nome com base em sua tendência a se localizar nas áreas acrais ou distais do corpo. Muitas, mas não todas as lesões de MA, podem ser ainda caracterizadas por sua fase de crescimento radial ou lentiginosa.⁶ Reed baseou o diagnóstico em características histológicas intradérmicas, que demonstram proliferação difusa de grandes melanócitos atípicos perto da junção dermoepidérmica. Essa proliferação está dispersa em um padrão lentiginoso com marcada acantose e alongamento das cristas.^{1,7} Além disso, em 1977, Arrington et al. descreveu ainda o componente radial lentiginoso característico da proliferação melanocítica, bem como as características distintas dos MC volares e subungueais.^{1,8}

Pacientes com fototipos de pele mais altos têm maior probabilidade de ter lesões melanocíticas acrais do que pacientes brancos não hispânicos e muitas vezes desconhecem a presença dessas lesões. Assim, uma maior ênfase na triagem e conscientização da existência do MA nessas populações é essencial para a melhora do prognóstico e sobrevida.¹ O MA geralmente ocorre em pacientes mais velhos e, em comparação com outros subtipos de MC, está associado a uma menor incidência de Melanoma Familiar e menor número de nevos típicos e atípicos. Além disso, sua incidência não se correlaciona com queimaduras solares ou exposição solar ao longo da vida. No entanto, o MA está associado a uma maior incidência de história individual e familiar de cânceres extracutâneos.^{1,6} Então, no geral, os fatores de risco para outros subtipos de MC,

como exposição solar, fototipo baixo, história familiar ou pessoal de melanoma e nevos melanocíticos pré-existent, não são aplicáveis ao MA.⁹

A patogênese do MA não é clara e permanece indefinida, mas alterações genéticas, incluindo mutações em BRAF, NRAS e KIT, foram implicadas. Além disso, o trauma crônico na pele acral pode desempenhar um papel importante.^{1,10,11} O BRAF, o NRAS, o KIT e o PTEN são todos genes que foram bem estabelecidos como desempenhando um papel importante no MC, mas seu papel no MA só foi investigado recentemente. O BRAF e o NRAS são os oncogenes identificados como os mais frequentemente alterados no MC, com mutações de BRAF encontradas em aproximadamente 50% dos tumores e mutações de NRAS em cerca de 20%.^{1,10} Já o MA tem uma incidência muito menor de mutações ativadoras de BRAF, cerca de 17%, raramente tem mutações em PTEN e tem aproximadamente 20% de mutações ativadoras em NRAS.^{10,12}

No entanto, o envolvimento desses oncogenes no desenvolvimento e progressão de MA ainda está sendo estudado. Sabe-se que as mutações do gene BRAF são mais comuns em Melanomas localizados na pele com exposição solar intermitente (tronco), do que naqueles localizados na pele com exposição crônica (face), ou aqueles com exposição solar relativamente baixa ou nenhuma. Por outro lado, as mutações de NRAS são encontradas com mais frequência na pele com danos crônicos causados pelo sol. Embora a prevalência de mutações KIT no MA tenha demonstrado ser apenas 10 a 20%, sua identificação pode ter um impacto nas intervenções terapêuticas, assim como a identificação da mutação de BRAF/MEK e NRAS.^{1,10}

O papel do estresse mecânico como fator de risco para o desenvolvimento do MA foi sugerido, e estudos de países asiáticos mostraram uma associação positiva entre o estresse mecânico e o desenvolvimento de MA.^{9,11} No entanto, dados dos Estados Unidos não encontraram nenhuma diferença significativa na ocorrência de MA com sustentação de peso versus nenhuma sustentação de peso em regiões da superfície plantar.¹³ Alguns autores sugerem que o trauma apenas chama a atenção para o local onde a lesão melanocítica é notada. Estudos recentes mostraram que o

estresse físico e mecânico pode de fato estar associado ao desenvolvimento de MA.^{1,11} Mais investigações são necessárias para elucidar a associação causal do estresse mecânico com o MA.

O diagnóstico do MA precoce é desafiador e requer a integração de achados clínicos, dermatoscópicos, histopatológicos e moleculares.⁹ Saida et al. em 2011 descreveu o achado dermatoscópico específico do MA como padrão em cristas paralelas. A sensibilidade e especificidade desse padrão no diagnóstico do MA precoce é de 86% e 99%, respectivamente.¹⁴ Em comparação, o padrão de pigmentação do nevo acral é o oposto, com a pigmentação aparecendo ao longo dos sulcos da pele, padrão em sulco paralelo.^{5,14}

Os algoritmos são ferramentas que podem auxiliar no diagnóstico do MA. O algoritmo BRAAFF é usado para melhorar a precisão da dermatoscopia.^{1,9,15} O sistema de pontuação é composto por 4 padrões positivos, incluindo borrão irregular (+1 ponto), padrão em cristas paralelas (+3 pontos), assimetria de estruturas (+1 ponto) e assimetria de cores (+1 ponto). O sistema de pontuação também incorpora 2 características negativas: presença de padrão em sulcos paralelos (-1 ponto) e padrão fibrilar regular (-1 ponto). Qualquer lesão com pontuação total de 1 ou mais pontos indica lesão suspeita e deve ser avaliada para o diagnóstico de MA. A sensibilidade e especificidade da lista de verificação foram relatadas como 93,1% e 86,7%, respectivamente.^{9,15}

No geral, o prognóstico do MA é ruim devido ao atraso ou possivelmente em decorrência de erro diagnóstico inicial. Diante disso, a maioria dos pacientes já apresentam um estágio mais avançado no momento do diagnóstico. O diagnóstico precoce é importante para melhorar o prognóstico e a sobrevida desses pacientes, mas sua identificação em estágio inicial ainda é um desafio. Compreender as características epidemiológicas, clínicas e dermatoscópicas é fundamental para controlar essa doença nos estágios iniciais e curáveis. Além disso, estudos futuros correlacionando os achados histopatológicos e moleculares com os padrões clínicos e dermatoscópicos ajudarão ainda mais os médicos a diagnosticarem essa patologia precocemente.

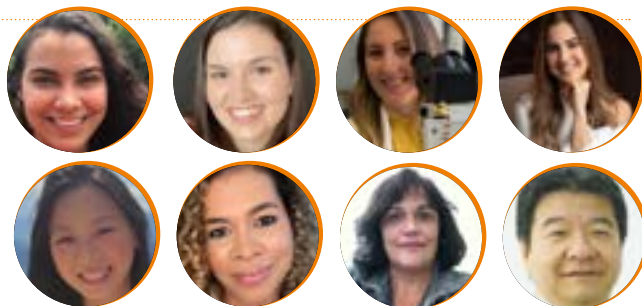
REFERÊNCIAS

1. Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral melanoma foot lesions. Part 1: epidemiology, aetiology, and molecular pathology. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Dec;42(8):845-848. doi: 10.1111/ced.13243. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28940724.
2. Criscito M.C, Stein J.A. Improving the diagnosis and treatment of acral melanocytic lesions. *Melanoma Manag*. 2017 May;4(2):113-123. doi: 10.2217/mmt-2016-0017. Epub 2017 May 19. PMID: 30190914; PMCID: PMC6094663.
3. Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
4. de Melo A.C, Wainstein A.J.A, Buzaid A.C, et al. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Res*. 2018 Dec;28(6):629-636. doi: 10.1097/CMR.0000000000000511. PMID: 30204684.
5. Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral melanoma foot lesions. Part 2: clinical presentation, diagnosis, and management. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Mar;43(2):117-123. doi: 10.1111/ced.13323. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29235153
6. Piliang M.P. Acral lentiginous melanoma. *Clin Lab Med* 2011; 31: 281–8.
7. Reed RJ. *New Concepts in Surgical Pathology of the Skin*. New York, NY: Wiley, 1976; 89–90
8. Arrington J.H 3rd, Reed R.J, Ichinose H, et al. Plantar lentiginous melanoma: a distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 131–43.
9. Darmawan C.C, Jo G, Montenegro S.E, et al. Early detection of acral melanoma: a review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics *J Am Acad Dermatol*, 81 (2019), pp. 805-812
10. Zebary A, Omholt K, Vassilaki I et al. KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma. *J Dermatol Sci* 2013; 72: 284–9.
11. Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R. Melanomas and mechanical stress points on the plantar surface of the foot. *N Engl J Med* 2016; 374: 2404–6.
12. Goydos J.S, Shoen S.L. Acral lentiginous melanoma. *Cancer Treat Res* 2016; 167: 321–9.
13. Costello C.M, Pittelkow M.R, Mangold A.R. Acral melanoma and mechanical stress on the plantar surface of the foot. *N Engl J Med*. 2017;377:395-396.
14. Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol* 2011; 38: 25–34.
15. Lallas A, Kyrgidis A, Koga H, et al. The BRAAFF checklist: a new dermoscopic algorithm for diagnosing acral melanoma. *Br J Dermatol*. 2015;173:1041-1049.

Carcinoma mucinoso primário cutâneo

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por Maria Carolina Cavalcanti Lima Constantino, Ana Luiza Mapurunga, Juliana Junqueira D'Avila Ribeiro, Fernanda Tironi, Beatriz Hatada, Luana Santos, Profa. Dra. Milvia M.S.S. Enokihara e Prof. Dr. Mauro Y Enokihara



INTRODUÇÃO

É uma neoplasia rara (incidência menos de 0,1 por 1 milhão)^{1,2,3,4}, com predileção pela região da cabeça e pescoço, particularmente pálpebras, mas eventualmente acometendo couro cabeludo, face, orelhas, axilas, tórax, abdome, região inguinal, regiões palmar e plantar e vulva. Geralmente não se pensa clinicamente nessa possibilidade, sendo por isso pouco documentado^{5,6}. O crescimento é lento, notando-se nódulo eritemato-violáceo, com tamanhos que variam de 0,5 a 8 cm. Acomete faixa etária de 8 a 89 anos, com predileção por idosos (média 62 anos). Costuma ter um curso indolente, agressividade local e geralmente recorrência em torno de 26%⁶. Metástases à distância são raras (em torno de 15%⁴) e geralmente acometem linfonodos regionais.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Mulher, 56 anos, fototipo V, queixa de caroço na região posterior do couro cabeludo há 10 anos, incômodo para dormir, dor e prurido. Relata crescimento crescente há 1 ano. Outras comorbidades diabetes, hipertensão, dislipidemia e ansiedade. Ao exame físico observou-se pápula eritematosa com centro violáceo de aproximadamente 0,3 cm (figura 1A (figura 1B)). No exame histopatológico a neoplasia se localiza na derme (podendo se estender para tecido adiposo e planos profundos). Notam-se "lagos" de mucina separados por septos fibrovasculares e de permeio agrupamentos de células neoplásicas epiteliais (figura 2). O caso dessa paciente apresentava áreas com muitos agrupamentos sólidos ou com aspecto cribriforme (figura 3) e área com invasão de cápsula (figura 6F). Foi realizado exame imuno-histoquímico complementar (figuras 4 e 5) com imunexpressão dos marcadores EMA (Antígeno de Membrana Epitelial), BRST-2 (ou GCDFP-15 Gross Cystic disease fluid protein 15) presen-

te nas neoplasias apócrinas ou com diferenciação mamária), citoqueratina 7 focal e receptores de estrogênio e progesterona positivos. A actina de músculo liso e a calponina foram positivas nas células mioepiteliais de alguns ductos o que favorece tratar-se de a neoplasia ser primária cutânea. Na exérese da lesão (medida 0,7 x 0,5 cm com 0,9 cm de espessura) notam-se agrupamentos sólidos da neoplasia e aspecto mucinoso até a derme profunda (figuras 6 e 7).

Em relação ao tratamento a literatura recomenda exérese ampla local (1cm de margem), se possível cirurgia de Mohs (apresentaria menor recorrência local) ou excisão com margens amplas, seguimento de 30 meses e eventualmente terapia adjuvante (antiestrogênicos)⁷.

DISCUSSÃO

A localização anatômica (região axilar por exemplo) dessa neoplasia pode eventualmente se tornar um problema diagnóstico no diferencial com carcinoma de mama ou se no abdome com trato gastrointestinal ou ovário. Pode ser indistinguível de lesões metastáticas dessas topografias. No caso do trato gastrointestinal é possível realizar reações histoquímicas com alcian blue em pH 2,5 que seria positiva para sialomucina do primário cutâneo e pH 1,0 ou 0,5 para sulfamucinas das neoplasias mucinosas do trato gastrointestinal^{4,6}.

CONCLUSÃO

O estudo morfológico e imuno-histoquímico associado à história clínica de crescimento indolente e à localização anatômica são fundamentais para o diagnóstico desse tipo de neoplasia.

Figura 1A – Foto clínica da lesão no couro cabeludo. Figura 1B - O exame dermatoscópico evidenciou glóbulos acinzentados, translúcidos (ninhos de tumor), estruturas brancas (septos), padrão de vasculatura irregular entre os septos.



Figura 2 – Biópsia incisional apresentando regiões com abundante mucina basofílica entremeadada por agrupamentos de células neoplásicas na derme superficial. Na derme profunda observam-se grupos sólidos coesos de pequenas células epitelióides tendo mucina entre eles (HE 20x à esquerda e 40x à direita).

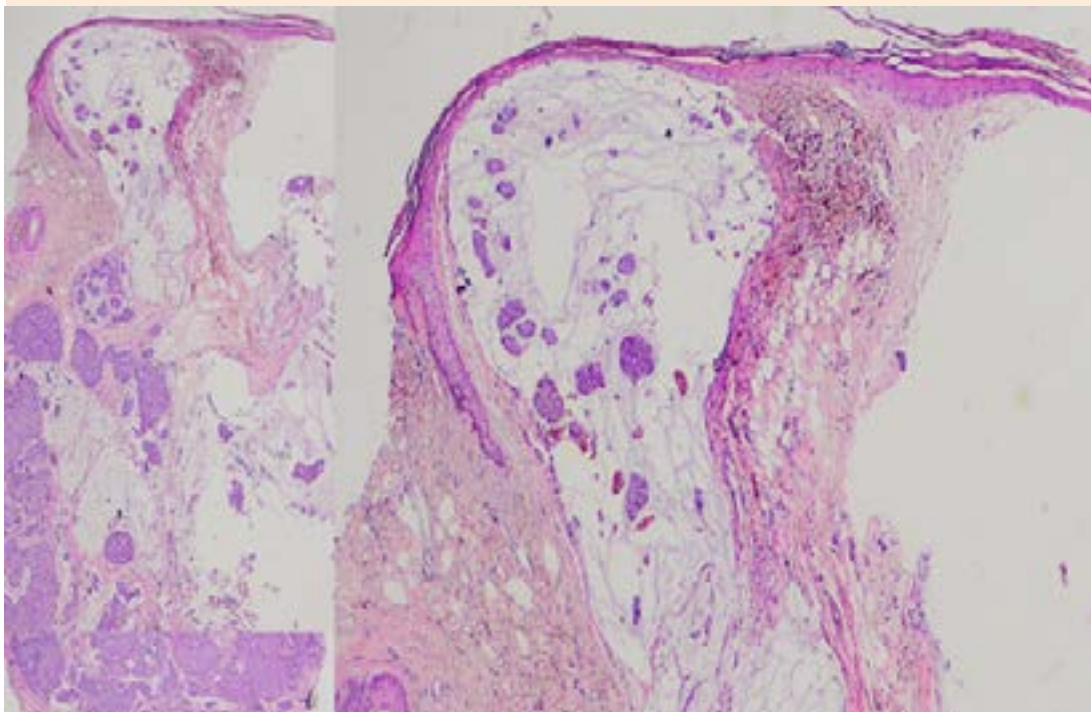


Figura 3 – Em detalhe os agrupamentos de células neoplásicas apresentam ductos e alguns aspecto cribriforme (HE, 100x).

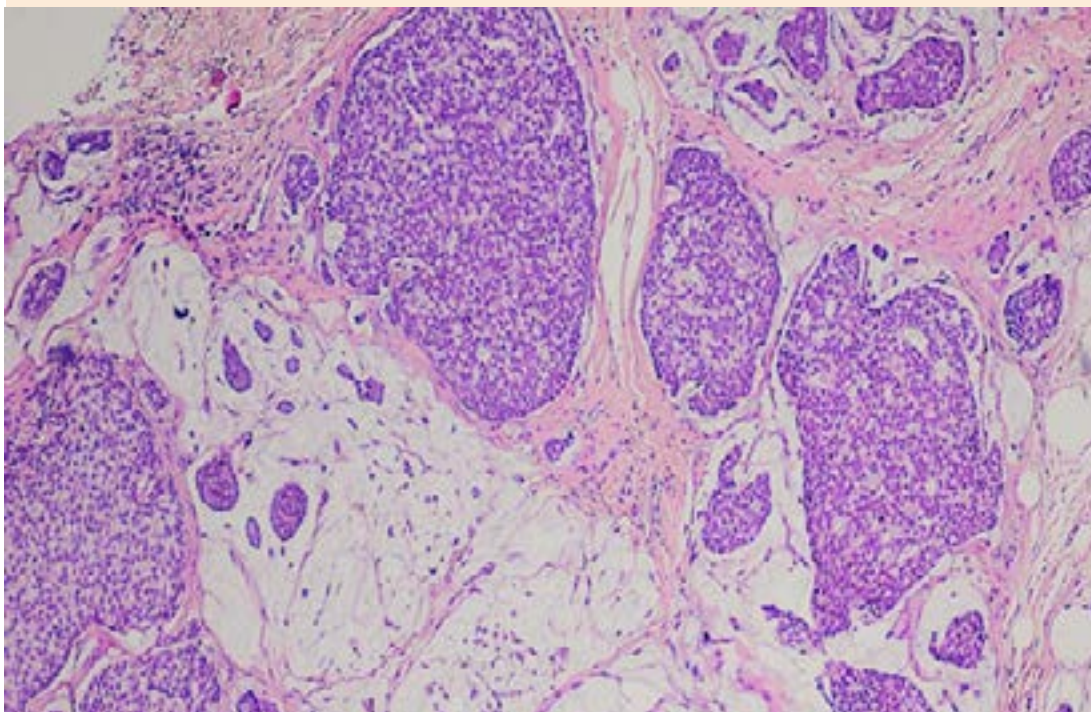


Figura 4 – Exame imuno-histoquímico com imunopositividade nas células neoplásicas de : A- EMA; B- BRST-2 (ou GCDPF-15); C-CK7 e D- Receptor de estrógeno.

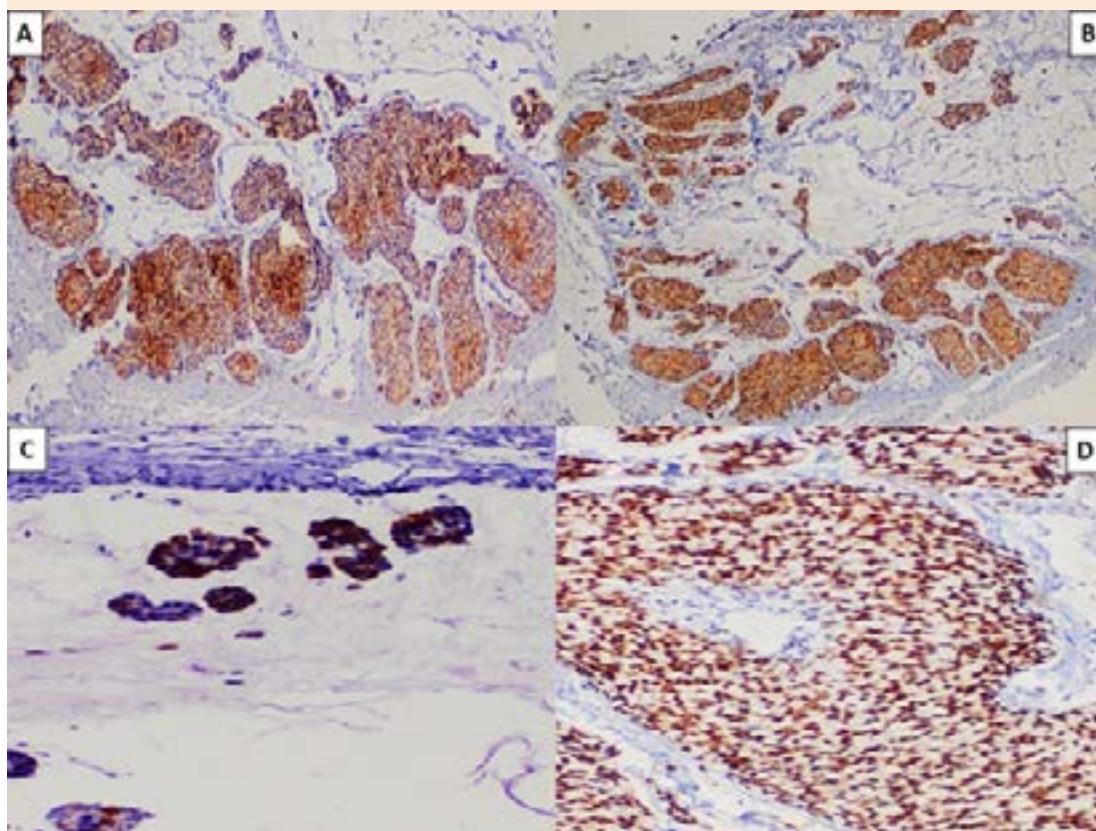


Figura 5 – Exame imuno-histoquímico com imunoexpressão de : A – Progesterona; B- Actina de músculo liso nas células mioepiteliais dos agrupamentos neoplásicos (que favorece ser tumor primário da pele); C e D – Calponina nas células mioepiteliais dos ductos neoplásicos.

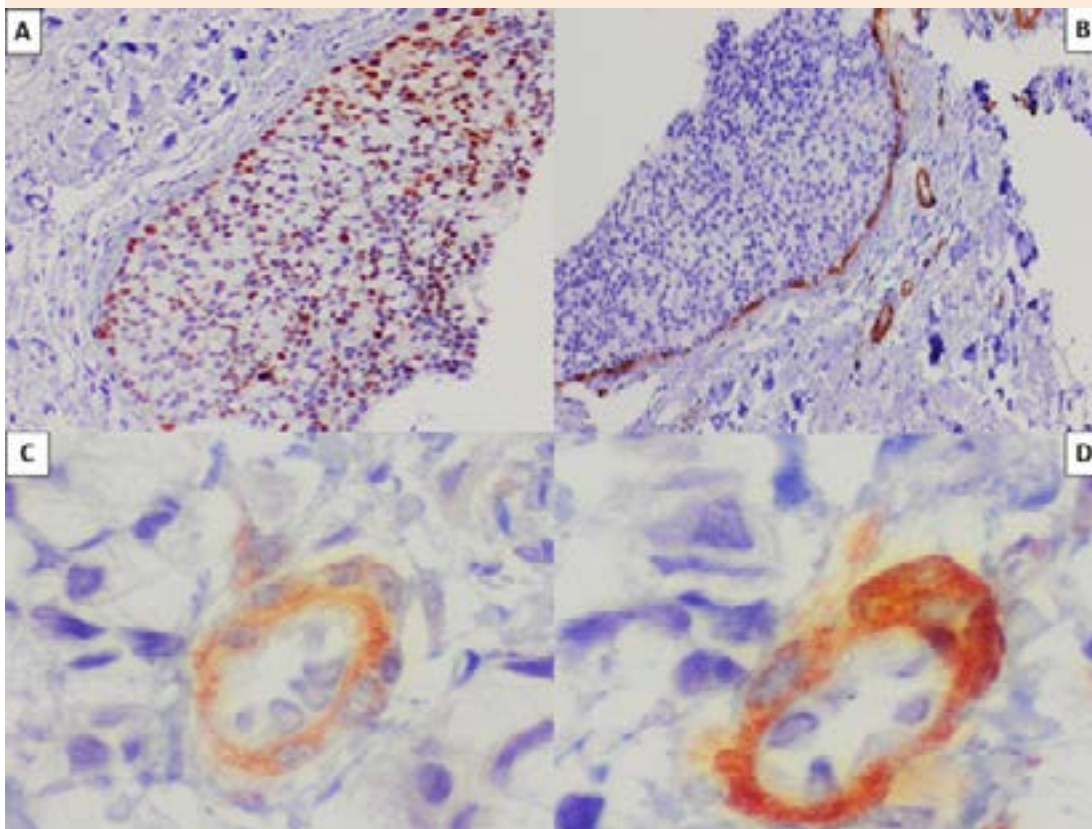


Figura 6 - Exérese da lesão (A) com retirada até à gália (B), notando-se ainda vários agrupamentos neoplásicos com mucina de permeio (C, D e E) e a presença de invasão da cápsula (F).

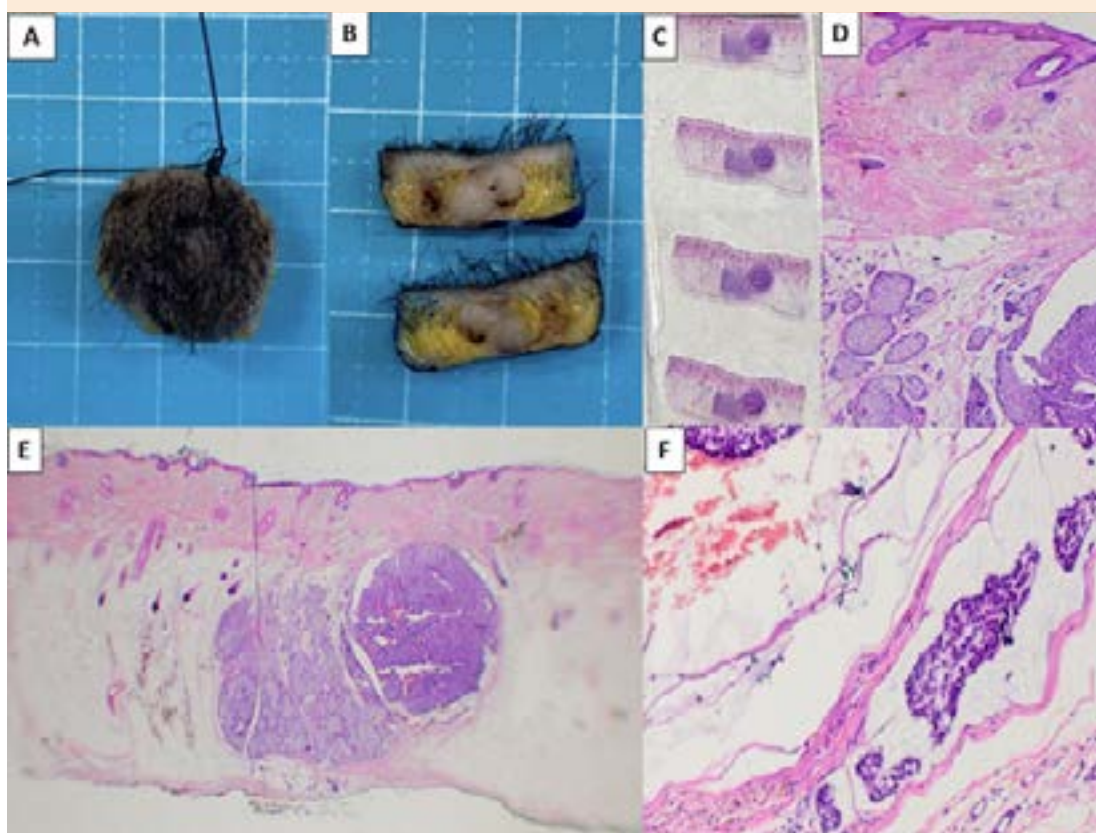
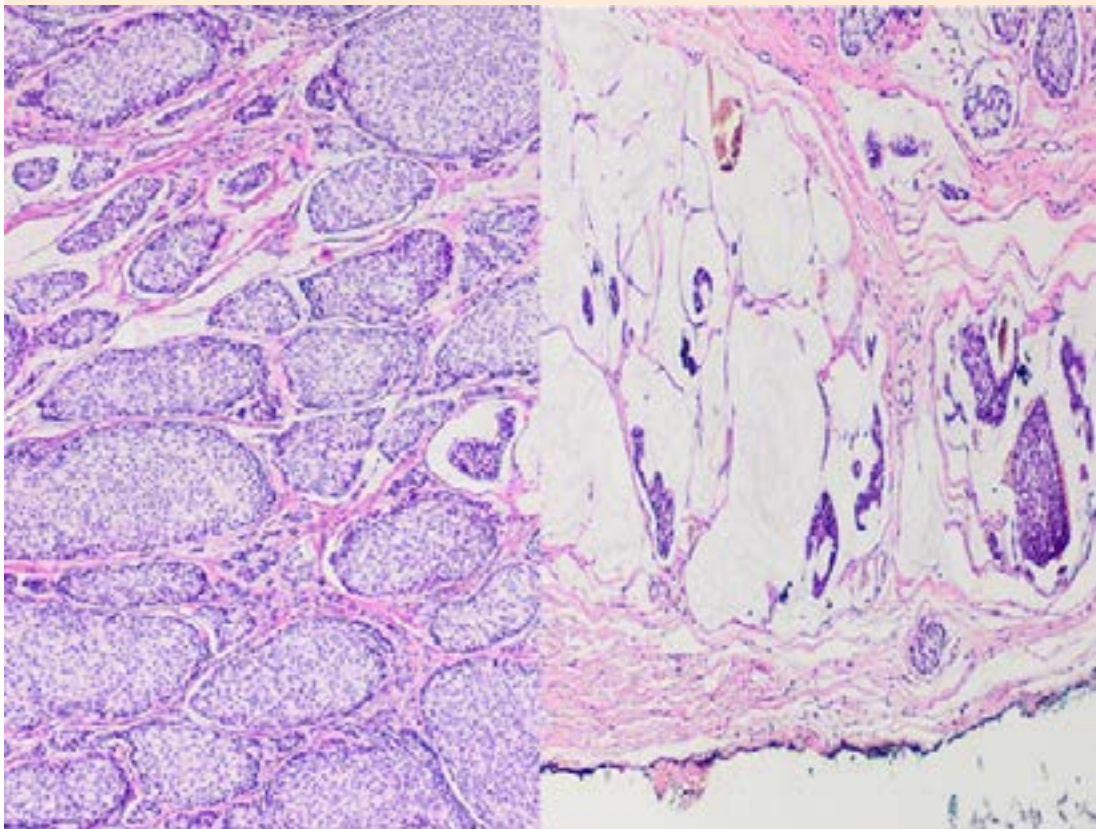


Figura 7- Os agrupamentos neoplásicos da derme profunda são menores e de aspecto infiltrativo (à esquerda) ao lado de áreas com abundante mucina e próximas da margem profunda (à direita HE 100x).



REFERÊNCIAS

1-Au RTM, Bundele MM. Endocrine mucin-producing sweat gland carcinoma and associated primary cutaneous mucinous carcinoma: Review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2021 Sep;48(9):1156-1165

2-Alam, M et al. Primary Cutaneous Mucinous Carcinoma A Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes After Surgery. *JAMA Dermatol.* 2014;150(4):380-384.

3-Javaid H, Raza N, Ejaz U, Sarfraz T. Unusual skin mass (primary cutaneous mucinous carcinoma). *BMJ Case Rep.* 2018 Jan 18;. PubMed Id: 29351938

4-Patterson JW – Tumors of cutaneous appendages, ch 34 In: Weedon's Skin Pathology Fif ed, Elsevier, 2021, p-1006-1007

5-Requena L, Sangüeza O. Mucinous carcinomas, ch 29 In: *Cutaneous Adnexal Neoplasms*, 1st ed, Springer, 2017, p-321-336.

6-Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mc Kee PH – Tumors of the sweat glands ch33 In: *McKee's Pathology of the skin*, Fourth ed Elsevier, 2012, p-1566-1568.

7- Rismiller KP, Crowe DR, Knackstedt TJ. Prognostic factors, treatment, and survival in primary cutaneous mucinous carcinoma: A SEER database analysis. *Dermatol Surg.* 2020 Sep;46(9):1141-1147. PubMed Id: 31702595

Melanoma e vitiligo – Uma revisão

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por *Mariele Bevilaqua*



O melanoma, um tumor maligno que se origina das células melanocíticas e ocorre mais frequentemente na pele (GARBE et al., 2012), apresentou incidência mundial anual de aproximadamente 320 mil novos casos em 2020 (WHO, 2023). No Brasil, 8.980 novos casos são estimados para 2023 (BRASIL, 2023). O vitiligo, que acomete 2% da população mundial, é uma doença que ocasiona destruição progressiva dos melanócitos, ocasionando manchas brancas na pele ou, até mesmo, conferindo coloração branca aos pelos e cílios (EZZEDINE et al., 2015). Essa condição pode ocorrer em associação com o melanoma, de forma espontânea ou decorrente do tratamento (TAÏEB; PICARDO, 2009).

Atualmente, os principais tratamentos disponíveis para o controle do melanoma metastático são a imunoterapia e a terapia-alvo (PASQUALI et al., 2018). Sabe-se que o tratamento sistêmico do melanoma está relacionado ao surgimento de alterações na cor da pele, especialmente escurecimento. A quimioterapia citotóxica é atualmente reservada para casos selecionados, em pacientes que não são candidatos às novas terapias, pois essa modalidade de tratamento não demonstrou aumento geral de sobrevida (HILL II; KREMENTZ; HILL, 1984). A imunoterapia consiste em usar os anticorpos anti-morte celular programada 1 (programmed cell death-1, PD-1) pembrolizumabe e nivolumabe e o anticorpo monoclonal anti-proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) ipilimumabe. Já a terapia-alvo engloba os inibidores da via MAPK (dabrafenibe, vemurafenibe, encorafenibe), os inibidores KIT (imatinibe) e os inibidores da via MEK (trametinibe, cobimetinibe, binimetinibe).

A complexa relação entre melanoma e vitiligo vem sendo cada vez mais estudada. Postula-se que o vitiligo pode ser um fator protetor contra o desenvolvimento de melanoma, com base na hipótese de que os perfis genético e autoimune dos pacientes com vitiligo poderiam protegê-los contra o desenvolvimento de lesões melanocíticas. No entanto, uma metanálise realizada por Ban et al. (2018) não encontrou diferença estatística no risco de desenvolvimento de melanoma ao comparar pacientes com vitiligo com grupos controle. Contudo, convém comentar que a validade desse resultado é limitada, tendo em vista que foram incluídos poucos artigos na metanálise, os quais possuíam limitações metodológicas importantes, tais como a incapacidade de controlar satisfatoriamente os vieses inerentes à sele-

ção de grupos controle. A literatura ainda carece de estudos longitudinais, bem controlados, que avaliem melhor o papel do vitiligo na proteção contra o melanoma.

Outra questão que vem sendo estudada é o papel do vitiligo e da hipocromia como fatores prognósticos de boa resposta a imunoterapia em pacientes com melanoma metastático. Em uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2015, Teulings et al. (2015) estimaram que 3,4% dos pacientes com melanoma em imunoterapia desenvolvem alguma forma de despigmentação cutânea durante o tratamento. Inclusive, a ocorrência de hipocromia durante o tratamento do melanoma metastático mostrou-se um marcador preditivo tanto de maior sobrevida livre de doença quanto de maior sobrevida geral. Os pacientes que desenvolveram despigmentações obtiveram um risco de progressão de doença 2 vezes menor e um risco de morte 4 vezes menor do que os pacientes que não desenvolveram esses fenômenos. A explicação fisiopatológica para tal é que a imunidade antimelanoma gerada pela medicação também atingiria os melanócitos saudáveis por apresentarem antígenos em comum com as células cancerígenas (MERIMSKY; SHOENFELD; FISHMAN, 1998). A explicação desses fenômenos envolve os linfócitos T. A ativação dos linfócitos T citotóxicos é estimulada pela ligação entre o receptor CD28 do linfócito T e o receptor B7 da célula apresentadora de antígeno. O receptor CTLA-4 compete com o CD28 pela ligação com B7 e, quando ativado, tem um efeito inibitório sobre os linfócitos. Os anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 agem ligando-se ao receptor CTLA-4 e impedindo o efeito inibitório de sua ligação com B7, o que favorece a ativação de linfócitos T citotóxicos, que agirão sobre os antígenos do melanoma. Essa mediação imune também ocorre, de forma não seletiva, em diversos órgãos do corpo, inclusive no desenvolvimento de leucodermia semelhante a vitiligo na pele (BERTRAND et al., 2015). Um estudo observacional identificou vitiligo em 11% dos pacientes tratados com anti-CTLA-4 (WEBER; KÄHLER; HAUSCHILD, 2012).

O receptor PD-1, por sua vez, é um receptor imune da família CD-28 que está envolvido no escape imune dos tumores. Ao se unir aos seus ligantes PD-L1 (B7-H1 e CD 274), o PD1 inibe a proliferação e a função das células T e induz a apoptose de células T tumor-específicas. Os bloqueios tanto do PD-1 quanto do PD-L1 são capazes de restaurar a função dessas células T disfuncionais, levando a um aumento

da produção de citocinas e da função de citólise (BOLOGNIA; JORIZZO; SCHAFFER, 2015) (Figura 9).

O perfil de efeitos adversos dos anti-PD-1 é muito semelhante ao dos anti-CTLA-4. Belum et al. (2016) realizaram uma metanálise para averiguar os efeitos adversos cutâneos dos inibidores de PD-1 e constataram incidências de despigmentações cutâneas de 7,5% e 8,3% entre os usuários de nivolumabe e pembrolizumabe, respectivamente. Um achado interessante desse estudo é que todos os casos de vitiligo ocorreram em estudos que utilizaram anti-PD1 para o tratamento de melanoma, favorecendo a hipótese de que a hipocromia ocorre devido a uma reação do sistema imune tanto contra as células do tumor quanto contra os melanócitos saudáveis do indivíduo, provavelmente devido a semelhanças antigênicas entre esses dois grupos celulares. Estudos experimentais demonstraram a presença de anticorpos contra melanócitos em cerca de 80% dos

pacientes com vitiligo e em 80% dos pacientes com melanoma (CUI; BYSTRYN, 1995).

Sabe-se, também, que autoanticorpos isolados de pacientes com vitiligo têm efeito destrutivo sobre células de melanoma, tanto in vivo quanto ex vivo (MERIMSKY; SHOENFELD; FISHMAN, 1998). A análise de melanomas com halos despigmentados ao seu redor demonstrou a presença dos mesmos clones de células T tanto no tumor quanto no halo, indicando que a mesma resposta imune contra o tumor pode causar a hipocromia associada a ele (BECKER et al., 1999).

Diante do exposto, cabe ressaltar a relação entre melanoma e vitiligo. Assim, para os médicos que tratam pacientes com melanoma, recomenda-se examinar toda a pele do paciente, bem como os cílios e cabelos. Futuros estudos controlados podem angariar mais respostas sobre a fisiopatogenia desses fenômenos.

REFERÊNCIAS

- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Globocan. Cancer today. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 30 dezembro 2022.
- BAN L. et al. Risk of skin cancer in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, v. 179, n. 4, p. 971-972, 2018.
- BECKER, J. C. et al. Accumulation of identical T cells in melanoma and vitiligo-like leukoderma. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 113, n. 6, p. 1033-1038, 1999.
- BELUM, V. R. et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *European Journal of Cancer*, v. 60, p. 12-25, 2016.
- BERTRAND, A. et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, v. 13, p. 1-14, 2015.
- BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V. *Dermatology*. 3. ed. New Haven: Elsevier, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 13 fevereiro 2023.
- CUI, J.; BYSTRYN, J. Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Archives of Dermatology*, v. 131, n. 3, p. 314-318, 1995.
- EZZEDINE, K. et al. Vitiligo. *The Lancet*, v. 386, n. 9988, p. 74-84, 2015.
- GARBE, C. et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2012. *European Journal of Cancer*, v. 48, n. 15, p. 2375-2390, 2012.
- HILL II, G. J.; KREMENTZ, E. T.; HILL, H. Z. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma IV. Late results after complete response to chemotherapy (central oncology group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer*, v. 53, n. 6, p. 1299-1305, 1984.
- MERIMSKY, O.; SHOENFELD, Y.; FISHMAN, P. The clinical significance of antityrosinase antibodies in melanoma and related hypopigmentary lesions. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 16, n. 3, p. 227-236, 1998.
- PASQUALI, S. et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 2, p. CD011123, 2018.
- TAÏEB, A.; PICARDO, M. Vitiligo. *The New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 2, p. 160-169, 2009.
- TEULINGS, H. E. et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 7, p. 773-781, 2015.
- WEBER, J. S.; KÄHLER, K. C.; HAUSCHILD, A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 21, p. 2691-2697, 2012.

Ombudsman

por Dr. Flávio Cavarsan



Nessa edição do boletim do GBM, teremos a oportunidade de ler um pouco mais sobre temas interessantes que estão diretamente relacionados ao bom desfecho dos nossos pacientes, portadores de câncer de pele, e que nem sempre são explorados pelos nossos eventos. Parabéns ao Dr. Felice (editor do boletim) e a todos os autores pela importante iniciativa.

Assuntos como, Abordagem nutricional no paciente oncológico, Cuidados paliativos em melanoma avançado, Epidemiologia do melanoma acral, Carcinoma mucinoso primário cutâneo e Melanoma/vitiligo são temas interessantes que contribuirão muito para o aprendizado dos nossos leitores.

Quero registrar aqui o compromisso dessa gestão, sob o comando do Dr. Renato Bakos, em entregar tudo que foi decidido, na primeira reunião de planejamento estratégico da atual diretoria, e que vem sendo cumprido na risca.

Serão 10 simpósios locais, 04 simpósios regionais, 08 reuniões científicas na cidade de São Paulo, 08 eventos virtuais, 01 conferência brasileira, atualização do manual de recomendações em melanoma, cartilha sobre carcinoma basocelular, cartilha sobre carcinoma escamoso, cartilha sobre carcinoma de células de Merkel, atlas de dermatoscopia do GBM, apoio e fomento à pesquisa, projeto do registro brasileiro de melanoma e o projeto de estudos multicêntricos em câncer de pele do GBM. Com tanta coisa acontecendo é possível que eu tenha esquecido de citar alguma coisa, e desde já me desculpo.

Por fim encerro essa coluna, na qualidade de Ombudsman da gestão 2022-2023, comunicando a todos os associados, que permanecemos abertos a receber sugestões, críticas e ajudas que possam fazer do GBM uma instituição ainda mais querida e justa, através dos e-mails: boletim@gbm.org.br ou fcavarsa@yahoo.com.br ●

Paciência

Mesmo quando tudo pede um pouco mais de calma
Até quando o corpo pede um pouco mais de alma
A vida não para
Enquanto o tempo acelera e pede pressa
Eu me recuso faço hora vou na valsa
A vida tão rara
Enquanto todo mundo espera a cura do mal
E a loucura finge que isso tudo é normal
Eu finjo ter paciência
E o mundo vai girando cada vez mais veloz
A gente espera do mundo e o mundo espera de nós
Um pouco mais de paciência

Será que é o tempo que lhe falta pra perceber
Será que temos esse tempo pra perder
E quem quer saber
A vida é tão rara, tão rara
Mesmo quando tudo pede um pouco mais de calma
Até quando o corpo pede um pouco mais de alma
Eu sei, a vida não para
A vida não para não
A vida não para não

Compositores: Carlos Eduardo Carneiro de Albuquerque
Falcão/ Oswaldo Lenine Macedo Pimentel

Agenda do GBM

11/11 **Simpósio Regional GBM |** Manaus (AM)

27/11 **GBM Talk | Neo adjuvância em Oncologia Cutânea |** Virtual

09/12 **Reunião Científica - SP: O momento e o futuro do melanoma: Diagnóstico e terapêutica**

APOIO

PLATINUM



GOLD



Inscriva-se





GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

www.gbm.org.br