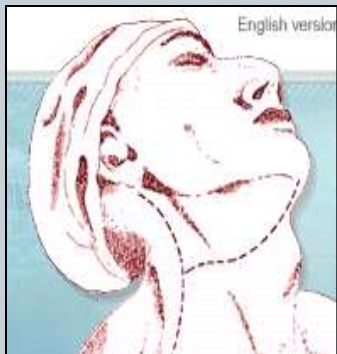


*Diagnóstico e Tratamento dos Tumores
Cutâneos*
MELANOMA



FRANCISCO BOMFIM JUNIOR



**CIRURGIA DE CABEÇA
E PESCOÇO**

**JUNHO 2011
HUWC**



Introdução



- Melanoma: grande desafio de tratamento
- SEER (1950 – 2000):
 - 619% a mais diagnosticado
 - 165% em óbitos
- EUA:
 - 55.000 diagnósticos e 7.900 mortes em 2004
 - Quinta neoplasia em homens e sétima em mulheres
 - Segunda causa de perda de anos produtivos
 - Mulheres de 20 a 29 anos

Introdução



- 4% dos cânceres de pele, mas responsável por 80% dos óbitos
- Quando metástases: 14% de sobrevida em 5 anos
- Doença de crescimento vertical e invasão profunda

Introdução

Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária*

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	60.180	62,54	15.660	75,28	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	52.680	52,50	18.180	78,02
Colo do Útero	-	-	-	-	17.540	17,49	5.050	21,72
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	17,90	4.520	21,85	10.110	10,08	3.080	13,31
Côlon e Reto	14.180	14,75	4.860	23,24	15.990	15,94	5.850	25,27
Estômago	12.670	13,20	3.200	15,34	7.420	7,42	2.170	9,47
Cavidade Oral	9.990	10,41	2.780	13,34	4.180	4,18	1.130	4,92
Laringe	6.110	6,31	1.540	7,58	-	-	-	-
Bexiga	6.210	6,49	1.900	9,28	2.690	2,71	880	3,72
Esôfago	7.770	8,10	1.500	7,28	2.650	2,87	520	2,27
Ovário	-	-	-	-	8.190	8,17	2.220	9,53
Linfoma não Hodgkin	5.190	5,40	1.580	7,68	4.450	4,44	1.580	6,85
Glândula Tireoide	-	-	-	-	10.580	10,59	3.490	14,97
Sistema Nervoso Central	4.820	5,02	1.190	5,82	4.450	4,48	1.200	5,23
Leucemias	4.570	4,78	1.180	5,81	3.940	3,94	1.180	5,02
Corpo do Útero	-	-	-	-	4.520	4,53	1.700	7,39
Outras Localizações	43.120	44,80	11.100	53,33	38.720	38,81	10.320	44,50
Subtotal	195.190	202,85	51.780	248,60	189.150	188,58	59.280	254,86
Pele não Melanoma	62.680	65,17	14.820	70,39	71.490	71,30	15.900	68,38
Todas as Neoplasias	257.870	267,99	66.400	318,79	260.640	259,86	75.180	323,22

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

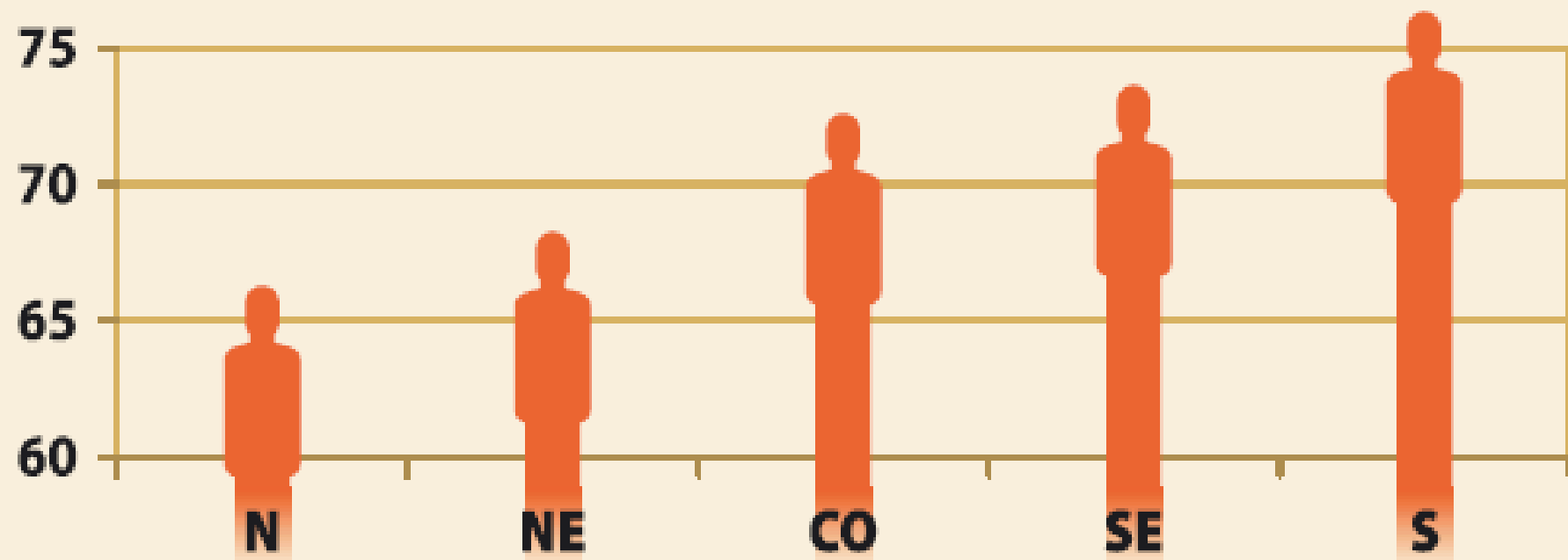
Introdução



Estimativas, para o ano 2008, de número de casos novos de câncer, por Estado.*

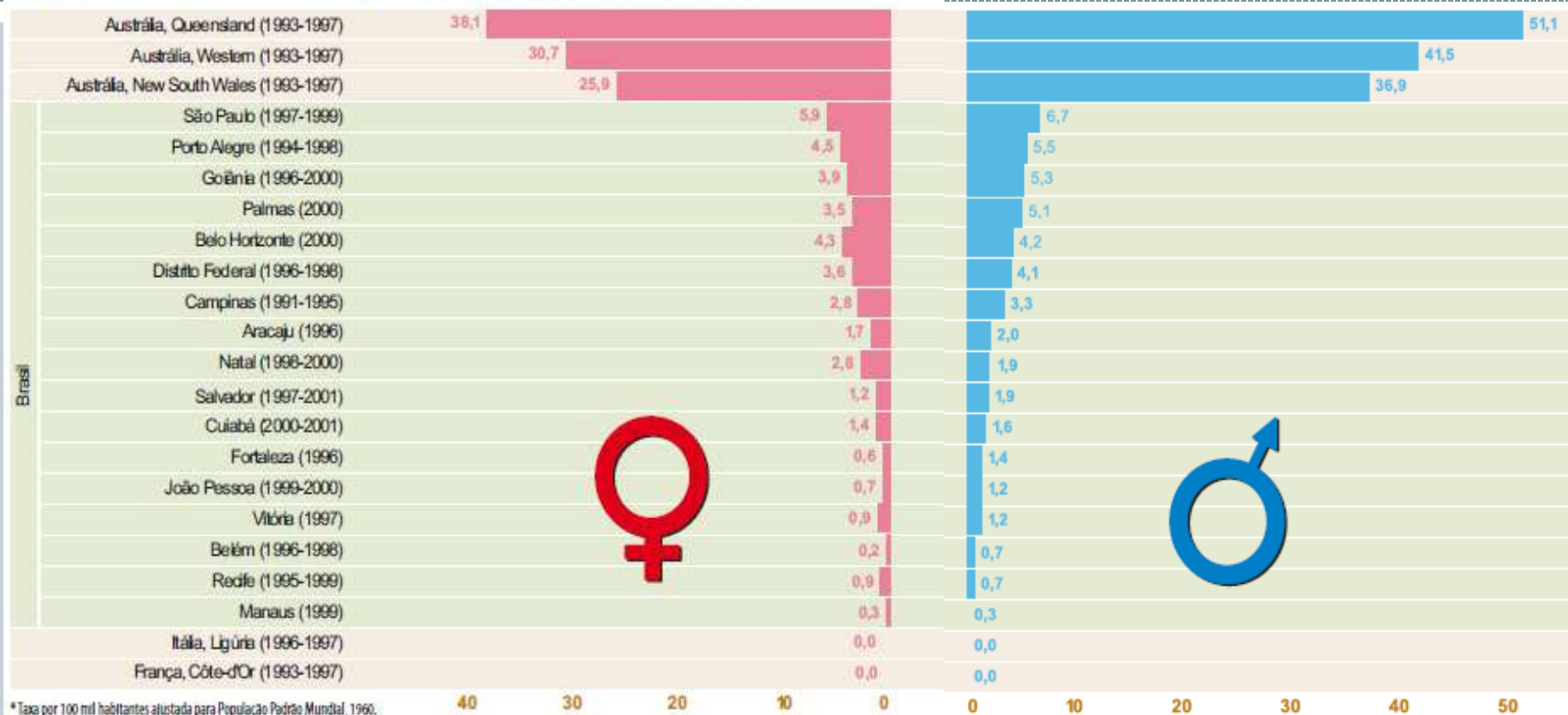
Estados	Leucemias	Cavidade Oral		Outras Localizações	Subtotal	Pele não melanoma	Todas as Neoplasias
Acre	20	20		80	420	280	700
Alagoas	110	110		890	2.530	990	3.520
Amapá	30	20		170	580	160	740
Amazonas	120	70		1.370	3.440	910	4.350
Bahia	410	760		3.580	12.990	5.460	18.450
Distrito Federal	120	150		1.990	4.690	930	5.620
Espírito Santo	190	330		2.170	6.740	2.070	8.810
Goiás	270	330		2.500	8.100	3.510	11.610
Maranhão	180	70		1.300	3.660	1.170	4.830
Mato Grosso	130	120		1.360	3.800	1.470	5.270
Mato Grosso do Sul	130	150		1.410	4.430	1.580	6.010
Minas Gerais	960	1.140		14.810	35.920	8.500	44.420

Percentual de indivíduos de 20 anos ou mais expostos à radiação solar por pelo menos 30 minutos, segundo região do Brasil (2002-2005)



Fonte: Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não-transmissíveis. MS/SVS/INCA – Brasil, 2002-2005.

Distribuição das taxas de incidência de melanoma de pele em capitais brasileiras comparadas a regiões de mais alta e mais baixa incidência do mundo*



* Taxa por 100 mil habitantes ajustada para População Padrão Mundial, 1960.

Fonte: Cancer Incidence in five continents (IARC, 2002) e dados dos RCBP brasileiros.

Fatores de Risco



- **Fortes**
 - História familiar
 - Nevos benignos múltiplos ou nevos atípicos
 - Melanoma prévio
- **Fatores adicionais**
 - Exposição solar
 - Fotosensibilidade
 - Imunossupressão

Fatores de Risco



- Doenças com fotosensibilidade
 - Xeroderma pigmentoso
- Incapacidade de bronzear, cabelos loiros e ruivos, e olhos azuis
- Exposição solar intermitente, queimaduras solares e bronzadores artificiais
- genes CDKN2A e CDK4

Fatores de Risco



1. Tipo de pele
2. Idade
3. Sexo
4. Bronzeadores artificiais
5. Melanoma prévio
6. Exposição solar
7. Nevo benigno
8. História familiar
9. Predisposição genética
10. Nevos atípicos

Fatores de Risco



**Predisposição genética
+
Componente ambiental**

Interação Genética



Table 1. Important Genes in Melanoma.

Pathway	Gene or Protein*	Function	 Changes in Melanoma
RAS and MAPK	N-RAS	Oncogene	Sporadic activating mutation at G13R
	Extracellular-related kinase 1 or 2 (<i>ERK1</i> or <i>ERK2</i>) or mitogen-activated protein kinase (<i>MAPK</i>)	Signal transduction	Increased activity
INK4A, CDK, and Rb			
	Cyclin D1 (<i>CCND1</i>)	Promoter of cell proliferation	Sporadic amplification in acral melanoma
	Retinoblastoma (<i>Rb</i>)	Tumor suppressor—negative regulator of cell proliferation	Phosphorylation leads to progression from G1 to S

Interação Genética



ARF and p53

Graphic

Alternate reading frame (ARF)

Tumor suppressor, degrades MDM2

Germ-line mutations in some familial melanomas; sporadic deletions, promoter inactivation, in many melanomas



Mouse double minute 2 (*MDM2*)

Targeter of p53 for ubiquitination and destruction

Up-regulated in presence of *ARF* mutation

BCL-2-associated X protein (*BAX*)

Inducer of cell death

Variable but usually down-regulated

PTEN and AKT

Phosphatase and tensin homologue (*PTEN*)

Tumor suppressor, represses PI3K

Sporadic deletion of chromosomal region

Phosphatidylinositol 3 kinase (*PI3K*)

Signaling molecule for many growth factors

Active in presence of *PTEN* mutation

Protein kinase B (*AKT* or *PKB*)

Oncogene that is activated by PI3K, leading to increased cell survival

Amplified in some melanomas

BCL-2 antagonist of cell death (*BAD*)

Inducer of cell death

Variable but often down-regulated

Forkhead receptor (*FKHR*)

Growth suppression

Activated in response to PI3 pathway

Interação Genética



MSH and MITF

Pro-opiomelanocortin or α -melanocyte-stimulating hormone (POMC or α -MSH)	Signaling molecule important in pigmentation	Increased melanoma vertical-growth phase
Adenylate cyclase (AC)	Producer of cyclic AMP	Up-regulated
cAMP response element-binding protein (CREB)	Transcription factor	Up-regulated; affects MITF and melanocyte differentiation
Microphthalmia-associated transcription factor (MITF)	Transcription factor	Sporadic amplification of chromosomal region
Tyrosinase (TYR)	Pigment synthesis	Decreased expression
Tyrosinase-related protein 1 (TYRP1)	Pigment synthesis	Decreased expression
Dopachrome tautomerase (DCT)	Pigment synthesis	Decreased expression
Melan-A (MLANA)	Antigen recognized by melan-A and melanoma antigen recognized by T-cells 1 (MART1) antibodies	Decreased expression
Silver homologue (SILV)	Antigen recognized by HMB-45 antibody	Decreased expression
BCL-2	Cell survival	Variable up-regulation in various phases of melanoma

Interação Genética

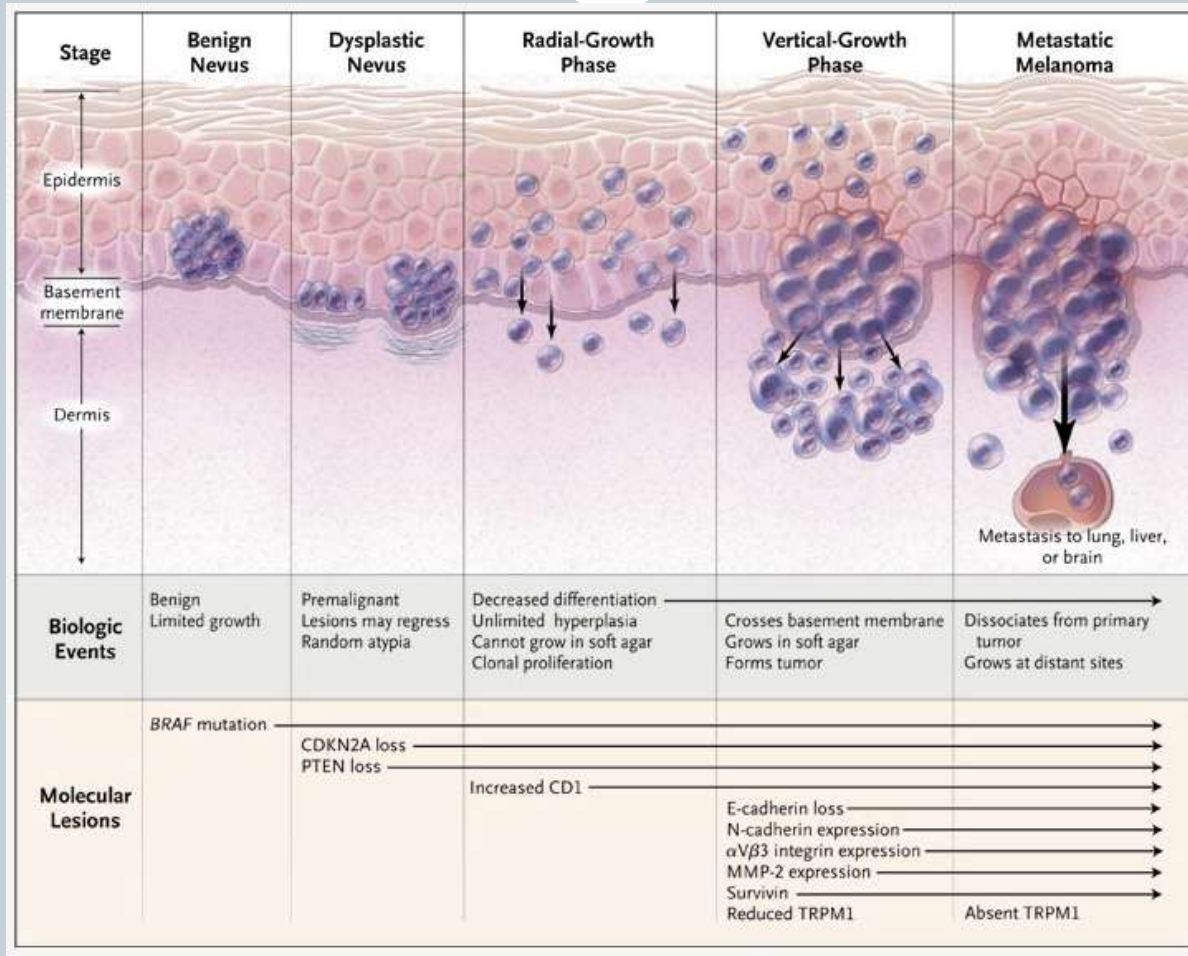


Cell adhesion

Wingless-type mammary tumor virus integration-site family (WNT)	Protooncogene, secreted growth factor that inactivates 	Pathway up-regulated
Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)	GSK3-B Serine–threonine kinase that targets β -catenin for degradation	Variable; affected by WNT pathway
β -Catenin	Adherens junction protein, transcriptional co-activator	Sporadic stabilizing mutations
T-cell factor–lymphoid-enhancing factor (TCF–LEF)	Transcription factor	Up-regulated

* Abbreviated forms of the gene are given in parentheses.

Eventos Biológicos e Alterações Moleculares



Patología



- Nevos atípicos múltiples



Patologia



- Nevos em “ovo-frito”
- Nevo aumentado (2,5 cm de diâmetro)



Patologia



- Melanoma superficial disseminativo
- Melanoma acral



Patologia



- Melanoma Lentiginoso
- Melanoma nodular



Patologia



- Melanomas desmoplásicos, amelanocítico e pedunculado

Quadro Clínico e Diagnóstico



- História pregressa e familiar
- Anamnese
- Exame físico completo e dermatoscopia
 - A – Assimetria
 - B – Bordos
 - C – Coloração
 - D – Diâmetro maior que 6 mm

Quadro Clínico e Diagnóstico



- Mudanças de forma e cor
- Lesões sintomáticas
- Ulceração
- Lesões satélites
 - BIÓPSIA EXCISIONAL COM MARGENS DE 1 A 3 MM)
- Solicitar bioquímica hepática, LDH e raio x de tórax



Laboratório de Patologia Dr. Edilson Gurgel

Rua Dr. João Moreira, 344 - Centro - 60.030-000 - Fortaleza - Ceará

PABX: 85 - 32212800 - FONE: 85 - 32532409 - FAX: 85 - 32536356 / 32532409

(URL) www.lableg.com.br - E-MAIL: leg@secrel.com.br

DIREÇÃO GERAL: DR. EDILSON GURGEL SANTOS

Cliente: **JOSE WANSIER DEL MAR MONTENEGRO PINHEIRO**

Idade/Sexo: **55-M** [REDACTED] DN: [REDACTED]

Médico Dr(a): **EDUARDO CRONEMBERGER**

Atendimento: **02-003386**

Data Entrada: **09/04/2009**

Convênio: **CRIO**

Impressão: 09/04/2009 13:18:00

Os resultados dos exames podem sofrer alterações fisiológicas. Somente seu médico pode interpretá-los corretamente.

Material: Soro

DESIHIDROGENASE LÁTICA (LDH): 777,00 U/L

OBSERVAÇÃO: EXAME REPETIDO E CONFIRMADO.

Valor de Referência: (37°C) 200,00 a 480,00 U/L

Método: Piruvato-Lactato





Microestadramento



- **The Breslow quantitative system**
- ≤ 0.75 mm
- 0.76–1.49 mm
- 1.50–3.99 mm
- ≥ 0.4 mm

Microestadiamento



- **Classificação de Clark e prognóstico (sobrevida em 10 anos)**
 - Nível I – tumor confinado à epiderme - 99%
 - Nível II – tumor invade a derme papilar – 96%
 - Nível III – tumor preenche a derme papilar mas não invade a derme reticular – 90%
 - Nível IV – tumor invade a derme reticular – 67%
 - Nível V- tumor invade subcutâneo – 26%
- **Classificação de Breslow**
 - Invasão em profundidade $< 0,76$ mm
 - Invasão em profundidade $> 1,5$ mm

Estadiamento



- Estadio 0 – melanoma *in situ*
- Estadio Ia ≤ 1 mm sem ulceração e nível de Clark (NC) II/III (T1aNoMo)
- Estadio Ib ≤ 1 mm com ulceração ou NC IV/V ou (T1bNoMo)

1,01 a 2 mm sem ulceração

Estadiamento



- pTo Não há evidência de tumor primário
- pTis Melanoma *in situ* (nível I de Clark) (hiperplasia melanocítica atípica, displasia melanocítica severa, lesão maligna não invasiva)
- pT1 Tumor com 1 mm ou menos de espessura
- pT1a nível II ou III de Clark, sem ulceração
- pT1b nível IV ou V de Clark, ou com ulceração

Estadiamento



- pT2 Tumor com mais de 1 mm até 2 mm de espessura
- pT2a sem ulceração
- pT2b com ulceração
- pT3 Tumor com mais de 2 mm até 4 mm de espessura
- pT3a sem ulceração
- pT3b com ulceração
- pT4 Tumor com mais de 4 mm de espessura
- pT4a sem ulceração
- pT4b com ulceração

Estadiamento



- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em um linfonodo regional
- N1a somente metástase microscópica (cl clinicamente oculta)
- N1b metástase macroscópica (cl clinicamente aparente)

Estadiamento



- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- Mo Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância
- M1a Pele, tecido subcutâneo ou linfonodo(s), além dos linfonodos regionais
- M1b Pulmão
- M1c Outras localizações ou qualquer localização com desidrogenase láctea (LDH) sérica elevada

Estadiamento



- N2 Metástase em dois ou três linfonodos regionais ou
- metástase regional intra-linfática
- N2a somente metástase nodal microscópica
- N2b metástase nodal macroscópica
- N2c metástase em trânsito ou metástase satélite
- sem metástase nodal regional

Estadiamento



- N3 Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais,
- ou linfonodos regionais metastáticos confluentes, ou
- metástase satélite ou em trânsito *com* metástase em
- linfonodo(s) regional(ais)

Estadiamento

Table 1. Staging Criteria for Melanoma.*

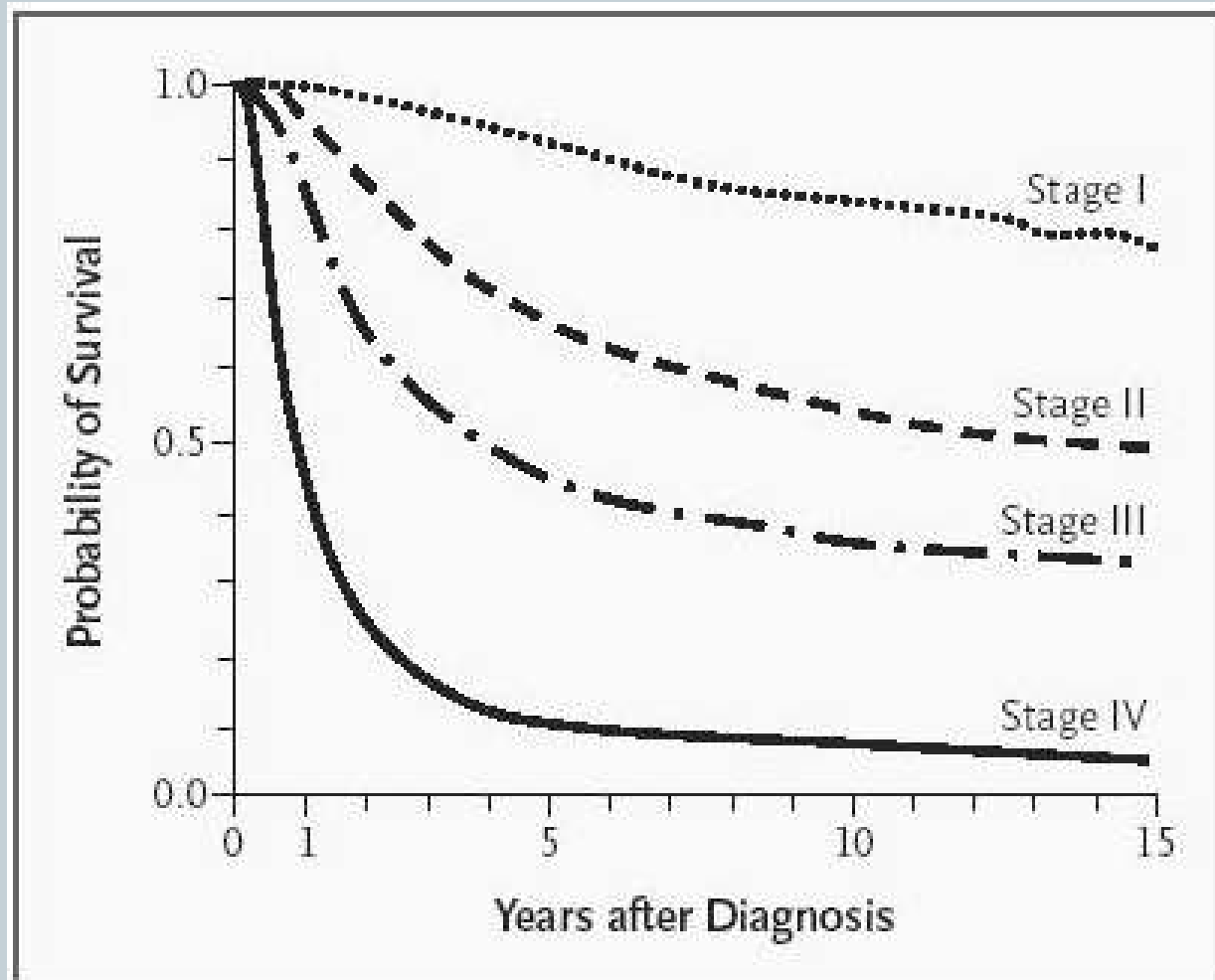
Pathological and TNM Stage	Thickness of Lesion <i>mm</i>	Ulceration	No. of Involved Lymph Nodes	Nodal Involvement	Distant Metastasis
IA	≤1.0	No	0	—	No
IB					
T1b	≤1.0	Yes or Clark level IV or V	0	—	No
T2a	1.01–2.0	No	0	—	No
IIA					
T2b	1.01–2.0	Yes	0	—	No
T3a	2.01–4.0	No	0	—	No
IIB					
T3b	2.01–4.0	Yes	0	—	No
T4a	>4.0	No	0	—	No
IIC	>4.0	Yes	0	—	No
IIIA					
N1a	Any	No	1	Microscopic	No
N2a	Any	No	2 or 3	Microscopic	No

Estadramento



IIIB						
N1a	Any	Yes	1	Microscopic	No	
N2a	Any	Yes	2 or 3	Microscopic	No	
N1b	Any	No	1	Macroscopic	No	
N2b	Any	No	2 or 3	Macroscopic	No	
IIIC						
N1b	Any	Yes	1	Macroscopic	No	
N2b	Any	Yes	2 or 3	Macroscopic	No	
N3	Any	Yes or no	4	Macroscopic or microscopic	No	
IV						
M1a	Any	Yes or no	Any	Any	Skin, subcutaneous	
M1b	Any	Yes or no	Any	Any	Lung	
M1c	Any	Yes or no	Any	Any	Other visceral site	

Estadiamento e Sobrevida



Fatores Prognósticos



• Clínicos

- Idade
- Gênero
- Sítio anatômico
- LDH
- metástases

• Histologia

- Espessura
- Nível de Clark
- Ulceração
- Linfonodos
- subtipo histológico
- Angiogênese
- Invasão vascular
- Microsatélites
- Índice mitótico
- Regressão
- Padrão de crescimento

Tratamento



- Excisão com margens amplas, definidas pela espessura da lesão (1 a 2 cm e 3 a 5 cm)

Table 2. Rates of Recurrence and Overall Survival in Randomized, Prospective Studies of Excision Margins in Patients with Primary Melanoma.

Study	Tumor Thickness	Excision Surgical Margin	No. of Patients	Rate of Recurrence	Overall Survival
	mm	cm		%	%
World Health Organization ^{25,26}	≤2.0	1	305	Local recurrence at 12 yr, 2.6	At 12 yr, 87.2
		3	307	Local recurrence at 12 yr, 0.98	At 12 yr, 85.1
French Cooperative Trial ²⁷	≤2.0	2	161	Local recurrence at 10 yr, 0.62	At 10 yr, 87
		5	165	Local recurrence at 10 yr, 2.4*	At 10 yr, 86†
Swedish Melanoma Trial Group ²⁸	≤2.0	2	476	Local recurrence at 10 yr, 0.6	At 10 yr, 79
		5	513	Local recurrence at 10 yr, 1	At 10 yr, 76
United States Intergroup Trial ²⁹	1.0–4.0	2	238	Local recurrence at 10 yr, 2.1	At 10 yr, 70
		4	230	Local recurrence at 10 yr, 2.6	At 10 yr, 77‡
United Kingdom Melanoma Study Group Trial ³⁰	>2.0	1	453	Local recurrence at 5 yr, 3.3; loco-regional recurrence at 5 yr, 37.1	At 5 yr, 68.2
		3	447	Local recurrence at 5 yr, 2.8; loco-regional recurrence at 5 yr, 31.0§	At 5 yr, 70¶

* P=0.22.

† P=0.56.

‡ P=0.07.

§ P=0.05 for locoregional recurrence only.

¶ P=0.60.

Tratamento



- *In-situ* – 0,5 a 1 cm ou biópsia de cicatriz
- < 1 mm – 1 cm é aceitável
- Entre 1 e 2 mm – margem de 1 a 2 cm
- 2 a 4 mm – 2 cm + linfonodo sentinela
- > que 4 mm – 2 a 3 cm
- Locais de face, unha, dedos e pés necessitam de atenção especial

Tratamento



- Doença em trânsito (doença locoregional recorrente entre o sítio primário e a base linfonodal)
 - quimioterapia

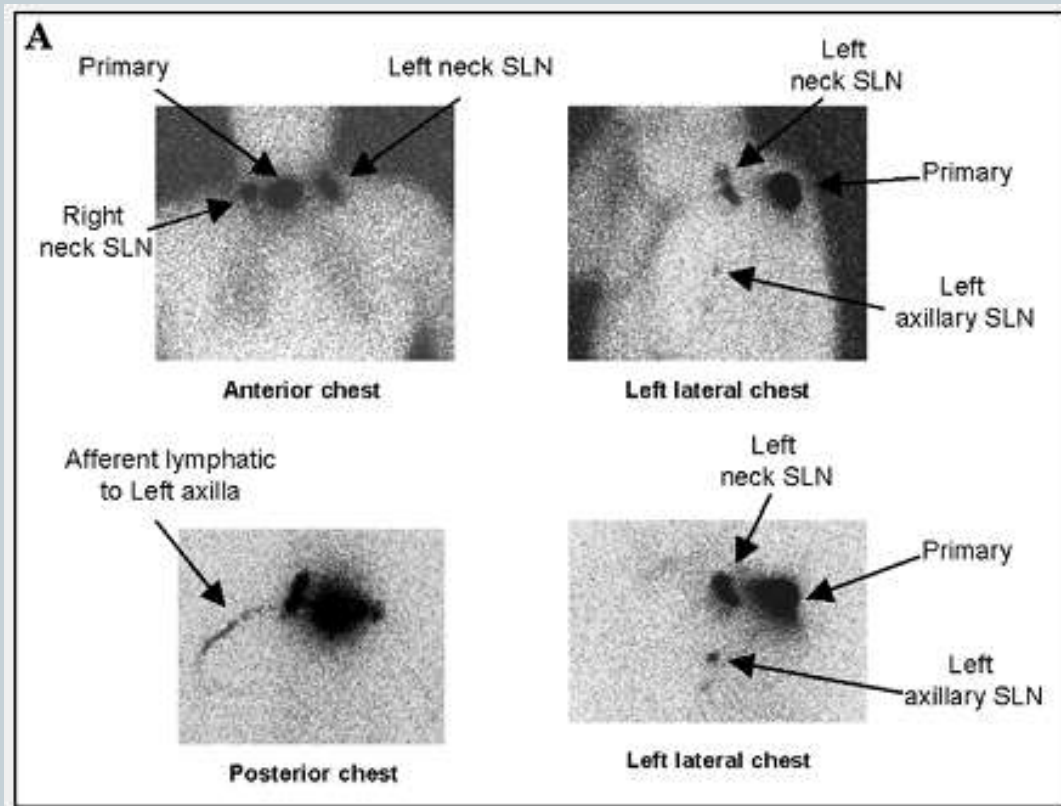
Tratamento



- Avaliação linfonodal e Linfonodo sentinela
 - Linfonodo sentinela identificado em 82% das linfadenectomias.
 - Positivo em 21%
 - Linfonodo sentinela negativo: 1% de acometimento de outros linfonodos
- 1% - tumor de 0,8 mm,
- 8% - 0,8 a 1,5 mm,
- 23% - 1,5 a 4,0 mm
- 36% - se maior que 4,0 mm

Tratamento

- Linfocintilografia



Tratamento



- Esvaziamento em lesões ulceradas, clark > III, ou estadio > I
- Parotidectomia quando linfadenopatia clinicamente presente

Tratamento



- Interferon alfa-2b
- Vacinas
 - GM(2)-ganglioside-based vacina
 - Shed melanoma-antigen vacina
 - Polyvalent whole-cell vacina (Canvaxin)
 - Dinitrophenyl-conjugated autologous tumor (M-Vax)
 - Melacine vacina

Tratamento



- Doença a distância
 - Cirurgia
 - Quimioterapia
 - Imunoterapia
 - Bioquimioterapia
 - Radioterapia

A saúde é um direito de todos e dever do Estado. Em caso de dificuldade para marcação de consultas e exames em seu município, procure a Secretaria Municipal de Saúde ou o Conselho Municipal de Saúde para orientações e providências.

**Câncer: INFORMAÇÃO
para SALVAR VIDAS**



Publications of the American Psychological Association

© 2004 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 255: 103–110



O que é o câncer de pele?

É uma doença que ocorre por conta do desenvolvimento anormal das células da pele. Elas multiplicam-se repetidamente até formarem um tumor maligno. O câncer de pele é uma doença que tem cura, se descoberto logo no início.

Quais são os principais fatores de risco para desenvolver o câncer de pele?

- História familiar de câncer de pele;
- Pessoas de pele e olhos claros, com cabelos ruivos ou loiros;
- Pessoas que trabalham frequentemente expostas ao sol sem proteção adequada;
- Exposição prolongada e repetida ao sol na infância e adolescência.

O sol é importante para a saúde, mas é preciso ter cuidado com o excesso. Quando seus raios ultravioletas (tipo B) atingem as camadas mais profundas da pele, podem alterar suas células e provocar envelhecimento precoce, lesões nos olhos e até câncer de pele. Alguns cuidados especiais são necessários, principalmente para aqueles que trabalham ao ar livre.

O que deve ser feito no lazer para prevenir o câncer de pele?

- Evite exposição prolongada ao sol entre 10h e 16h;
- Use sempre proteção adequada, como bonés ou chapéus de abas largas, óculos escuros, barraca e filtro solar com fator mínimo de proteção 15.

Usar o filtro solar apenas uma vez durante todo o dia não protege por longos períodos. É necessário reaplicá-lo a cada duas horas, durante a exposição solar. Mesmo filtros solares "à prova d'água" devem ser reaplicados.

E no trabalho ao ar livre?

- Não deixe de usar: chapéus de abas largas, camisas de manga longa e calça comprida;
- Se puder, use óculos escuros e protetor solar;
- Procure lugares com sombra;
- Sempre que possível evite trabalhar nas horas mais quentes do dia.

Que sinais de alerta devem ser procurados?

- Manchas que coçam, ardem, escamam ou sangram;
- Sinais ou pintas que mudam de tamanho, forma ou cor;
- Feridas que não cicatrizam em 4 semanas;
- Mudança na textura da pele ou dor.

Como deve ser feito o auto-exame da pele?

Em frente a um espelho, com os braços levantados, examine seu corpo de frente, de costas e dos lados direito e esquerdo. Dobre os cotovelos e observe cuidadosamente as mãos, antebraços, braços e axilas. Examine as partes da frente, de trás e dos lados das pernas, além da região genital. Sentado, examine atentamente a planta e o peito dos pés, assim como os espaços entre os dedos. Com o auxílio de um espelho de mão e de uma escova ou secador, examine o couro cabeludo, pescoço e orelhas. Também com o auxílio do espelho de mão, examine as costas e as nádegas. Ao perceber qualquer alteração na pele, consulte um médico.

Bibliografia



- Medical Progress: Management of Cutaneous Melanoma. Tsao, Hensin; Atkins, Michael B.; Sober, Arthur. NEJM, Volume 351(10), 2 September 2004, pp 998-1012Publication. Review Article.
- Mechanisms of Disease: Melanoma. Miller, Arlo J.; Mihm, Martin C. Jr. NEJM, Volume 355(1), 6 July 2006, pp 51-65. Review Article
- The MD Anderson Surgical Oncology Handbook, 4th Edition, Barry W. Feig M.D., David H. Berger M.D., George M. Fuhrman M.D. Chapter 3, *Melanoma*, Timothy M. Pawlik, Jeffrey E. Gershenwald, pp 60 – 111
- Estimativa 2008 – incidência do Câncer no Brasil. INCA



“Sentir dor é inevitável.
Sofrer é opcional”.

M. Kathleen Casey

OBRIGADO!