

Publicação oficial do GBM



GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

# melanoma

Ano XXVIII, Nº 96, Janeiro, Fevereiro e Março de 2022

## Epigenoma do Melanoma: da Base à Aplicação Terapêutica

# Editorial

por Felice Riccardi



**N**esta primeira edição do ano de 2022, referente aos meses de janeiro, fevereiro e março, na qual oficialmente assumo como editor chefe do boletim do GBM, quero agradecer ao nosso presidente Dr. Renato Bakos pela missão a mim confiada, que pretendo cumprir com muito esmero nos próximos dois anos. Conto com o apoio de uma brilhante comissão editorial composta pelos doutores: Carlos Barcauí, Francisco Macedo Paschoal, Milvia Maria Simões e Silva Enokihara, Rodrigo Ughini Villarroel e Vinícius Vazquez. Neste volume, eles nos brindam com textos muito interessantes, os quais me permiti conceder uma breve introdução.

Como sabemos existem pacientes que têm maior risco de desenvolver melanoma. Aqueles com múltiplos nevos ou atípicos; história prévia ou familiar desta neoplasia; imuno-deprimidos; mutações em determinados genes, entre outros fatores. Para esta população é possível um seguimento dermatoscópico digital (mapeamento corporal total), entretanto, a padronização deste registro é mandatória. Tais diretrizes são detalhadas, nesta publicação, pelo Dr. Barcauí.

O lentigo maligno, também conhecido como melanoma "in situ", surge na pele cronicamente exposta ao sol. É mais incidente nos idosos e muitas vezes é um desafio diagnosticar e tratar esta doença. Os índices de cura são muito elevados, quando a remoção é completa. Por este motivo, é muito importante a delimitação exata da lesão. Para isto, utilizamos métodos diagnósticos não invasivos, que aqui são analisados pelo Dr. Paschoal.

As "melanocitoses dérmicas" são melanócitos dendríticos dentro da derme. Várias lesões estão incluídas nesta denominação como, por exemplo: o nevo azul e suas variantes. Uma destas é o "nevo azul maligno", que ocorre geralmente em adultos, mas é muito incomum. Nesta revista, a Dra. Enokihara apresenta um caso diagnosticado em uma criança.

Na era das novas drogas a avaliação de diversas variáveis pode nos mostrar como alcançar o máximo de eficiência dos tratamentos sistêmicos. A relação do momento da infusão, durante o dia, parece ter impacto no efeito da imunoterapia. Neste volume, temos um texto sobre este tema, escrito pelo Dr. Villarroel, baseado em um estudo publicado no "Lancet Oncology" no final do ano passado.

As alterações em determinados mecanismos epigenéticos são relevantes para diferenciar lesões da pele benignas de malignas e também têm a capacidade de prever, nestas últimas, o prognóstico e a efetividade do tratamento. O entendimento da ligação entre genoma, epigenoma e melanoma irá nos elucidar aspectos sobre a gênese deste tumor e dos seus subtipos. Isto, provavelmente, nos remeterá a outro patamar em relação a terapias mais seletivas para esta doença, cujas particularidades estão na matéria do Dr. Vazquez.

Ainda, como é de praxe, temos as considerações do nosso presidente, Dr. Renato Bakos e do ombudsman Dr. Flávio Cavarsan. E, novamente, convido a todos que quiserem participar, deste espaço de divulgação de informações científicas do GBM, que enviem uma mensagem para [boletim@gbm.org.br](mailto: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](mailto:gbm@gbm.org.br) / [www.gbm.org.br](http://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](http://www.gbm.org.br).

# Palavra do presidente

PRESIDENTE

por Renato Marchiori Bakos



**E**stamos iniciando uma nova gestão com grandes desafios pela frente! O GBM sempre se destacou pela sua excelência científica unindo as diferentes especialidades que atuam na prevenção, diagnóstico e manejo das neoplasias de pele, sobretudo, promovendo assim a melhor abordagem aos pacientes. Isto é possível através dos nossos eventos e inúmeras publicações científicas que o grupo produz.

Recentemente tivemos o primeiro GBMtalk do ano (no modelo online), na sua versão Tumor Board. O evento foi um grande sucesso, tanto no seu conteúdo e discussão a partir de casos desafiadores, como também na sua assistência. Os eventos virtuais foram um significativo descobrimento durante a pandemia e continuarão sendo uma importante forma de atualização do GBM, hoje

já consolidada. No início de abril, teremos a tradicional reunião científica em São Paulo, sendo o primeiro evento presencial do ano. A empolgação é grande em congregar os membros do grupo e colegas que puderem estar presentes e fazer um grande retorno aos eventos presenciais em 2022. Teremos uma agenda intensa de eventos online e presenciais ao longo do ano. Contamos com a participação ativa da família GBM!

O boletim sempre foi uma importante publicação em nossa educação médica continuada. Nosso editor, Dr Felice está empenhado em manter seu alto nível científico. Na presente edição do boletim, diversos artigos de interesse a nossa multidisciplinaridade são apresentados. Agradecendo todas as contribuições dos colegas, desejo a todos uma ótima leitura! Grande abraço. ●



GRUPO BRASILEIRO DE  
MELANOMA

[www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)



# Mapeamento corporal total e seguimento de lesões melanocíticas: recomendações da Sociedade Brasileira de Dermatologia

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA



por Carlos Barcaui<sup>1</sup>, Renato Marchiori Bakos<sup>2</sup>, Francisco Macedo Paschoal<sup>3</sup>, Flávia Vasques Bittencourt<sup>4</sup>, Bianca Costa Soares de Sá<sup>5</sup>, Hélio Amante Miot<sup>6</sup>

Reprodução do artigo publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia 2021;96(4):472-476, com consentimento dos autores.

## Introdução

A dermatoscopia é um método diagnóstico não invasivo que, quando comparada ao exame clínico, aumenta a acurácia para o diagnóstico do melanoma (razão de chances 15,6), desde que se tenha treinamento adequado na técnica.<sup>1</sup> A dermatoscopia digital consiste na captura e no armazenamento de imagens dermatoscópicas. A aquisição das imagens pode ser realizada por meio de diferentes equipamentos que possuam uma câmera digital acoplada a um dermatoscópio (p.ex. máquina fotográfica, smartphone, tablet ou videodermatoscópio). O armazenamento das imagens possibilita a criação de um banco de dados que pode ser usado para comparação da evolução da lesão ao longo do tempo, para a teledermatoscopia e, mais recentemente, para diagnóstico em associação com inteligência artificial.<sup>2</sup>

O mapeamento corporal total (MCT), também chamado de seguimento digital (digital follow up), compreende a documentação fotográfica de toda a superfície corporal (fotografia corporal total) seguida da dermatoscopia digital de lesões melanocíticas selecionadas. É fundamentado no fato das lesões benignas permanecerem mais estáveis ao longo do tempo, enquanto o melanoma tende a crescer de maneira mais constante e assimétrica. Esse método, realizado em duas etapas, quando aplicado em pacientes de alto risco, permite a detecção precoce do melanoma e

diminui o número de biópsias desnecessárias de lesões benignas.<sup>3</sup> Quanto maior for o tempo de seguimento, maiores serão as chances do diagnóstico precoce do melanoma.<sup>4</sup> Por se tratar de um exame baseado na análise comparativa de imagens corporais e dermatoscópicas seriadas, a padronização da técnica para realização do MCT é fundamental. Com o objetivo de criar recomendações para a execução do MCT, utilizamos o método Delphi adaptado para representar o percentual de consenso fundamentado na experiência de especialistas sobre as indicações, aspectos técnicos e elaboração do laudo no Brasil.<sup>5</sup>

## Indicações do mapeamento corporal total

O MCT está indicado para pacientes que apresentem fatores de risco para melanoma e que possuam lesões melanocíticas que demandem seguimento clínico e dermatoscópico. No Quadro 1 estão as indicações recomendadas, o percentual de concordância entre os especialistas e os comentários específicos sobre cada indicação.

**Quadro 1** - Indicações do mapeamento corporal total, percentual de concordância entre os especialistas e comentários sobre o grau de risco da ocorrência de melanoma em cada indicação.

Indicações	% concordância entre especialistas	Comentários
> 50 nevos melanocíticos comuns	100	Apesar da grande quantidade (>50) de nevos melanocíticos estar relacionada com um risco maior para o desenvolvimento do melanoma, aproximadamente 70% dos melanomas tem origem na pele <i>sã</i> - melanomas <i>de novo</i> . Os melanomas associados a nevos melanocíticos, independem do fato de serem atípicos ou comuns. <sup>6</sup>
> 5 nevos atípicos	100	Os nevos atípicos são considerados marcadores de risco e não necessariamente lesões precursoras do melanoma. <sup>6</sup>
História prévia de melanoma	100	Pacientes que já tiveram melanoma apresentam uma maior chance de desenvolver outro tumor primário. O risco relativo é superior a 10. O segundo melanoma primário ocorre mais frequentemente nos dois primeiros anos após o tumor inicial, o que provavelmente reflete um maior nível de vigilância sobre esses pacientes. A probabilidade de desenvolver um segundo tumor primário é maior em pacientes portadores da síndrome do nevo atípico e/ou com história familiar de melanoma. <sup>7</sup>
História familiar de melanoma	83	Os fatores que levam membros de uma mesma família a desenvolverem melanoma podem ser genéticos, ambientais, comportamentais ou simplesmente aleatórios. Independentemente da causa, a história familiar de melanoma em um parente de primeiro grau confere um risco relativo de 1,7 a 3,0. <sup>8</sup>
Portadores de mutações genéticas e polimorfismos associados ao melanoma familiar - CDKN2A, CDK4, BAP1 e MC1R	66	Mutações germinativas em genes de alta penetrância ( <i>CDKN2A</i> , <i>CDK4</i> , <i>BAP1</i> ) conferem risco de melanoma de 60 a 90% durante a vida. <sup>9</sup> Variantes R e r do gene <i>MC1R</i> conferem risco relativo de 1,5 a 2,9. <sup>10</sup>

Pacientes imunodeprimidos ou imunossuprimidos	66	Podem se beneficiar do MCT os que apresentam múltiplos nevos melanocíticos. Pacientes com alteração do sistema imune apresentam maior risco de câncer de pele. É descrito que pacientes com história de transplante de órgãos em uso de imunossupressores apresentam risco de melanoma 2 a 4 vezes maior que a população geral. <sup>11</sup>
História prévia de exposição solar intensa e intermitente	66	A exposição solar está relacionada com uma maior incidência de melanoma. Principalmente a do tipo intensa intermitente e durante a infância e adolescência. A presença de sinais de dano actínico é uma forma indireta de avaliar a exposição prévia. A história prévia de queimadura solar está relacionada com risco relativo de 2,0 para o desenvolvimento de melanoma. <sup>8</sup>
Indicação do exame após a adolescência	100	Adolescência, segundo a Organização Mundial de Saúde, compreende a faixa etária entre 10 e 19 anos. Em casos específicos, como na síndrome do nevo atípico, história familiar ou prévia de melanoma e/ou devido a ansiedade dos familiares, o exame pode eventualmente ser realizado antes desse período, uma vez que não há contraindicações.
Realização do exame durante a gravidez	100	Devido às modificações estruturais que podem ser observadas nas lesões melanocíticas por razões hormonais e pelo aumento de volume de partes do corpo durante a gestação, o exame deve ser realizado, preferencialmente, no primeiro trimestre da gestação. Não há contraindicações para sua realização durante toda a gravidez.

## Aspectos técnicos

Por se tratar de um método baseado na comparação de imagens obtidas em momentos diferentes, a padronização dos aspectos técnicos para execução do exame é fundamental para a acurácia do MCT.

Antes de iniciar o MCT é recomendado o exame clínico do paciente. O tempo médio para realização do exame de primeira vez e de retorno varia entre 30 e 60 minutos. A posição do paciente mais adotada para captação das imagens dermatoscópicas é o decúbito. A quantidade média de fotografias corporais realizadas varia de 20 a 40 e a quantidade média de lesões incluídas no exame varia de 50 a 90. As fotografias corporais devem ser realizadas em todos exames de retorno no seguimento de longo prazo. Recomenda-se que fotografias das mamas em mulheres e nádegas, palmas e plantas em ambos os sexos sejam in-

cluídas no MCT, assim como, fotografias da região genital apenas se houver lesões relevantes para o seguimento.

O aumento padrão (zoom) para captação das imagens dermatoscópicas é de 20x e o líquido de interface, álcool gel ou gel de ultrassom, deve ser utilizado. No caso da opção pelo seguimento de curto prazo (3 meses) é dispensável a documentação dermatoscópica de todas as lesões, que deve ser realizada apenas na(s) lesão(ões) individuais consideradas suspeitas e que foram motivo da reavaliação. Quadro 2.

**Quadro 2** - Principais recomendações sobre os aspectos técnicos para a realização do mapeamento corporal total, percentual de concordância entre os especialistas e comentários.

Aspecto Técnico	Recomendação	% concordância entre especialistas	Comentários
Realização do exame clínico antes do MCT	sim	100	O exame clínico prévio tem importância fundamental para a seleção das lesões melanocíticas a serem acompanhadas.
Tempo médio para realização do exame de 1ª vez	30-60 min	83	No primeiro MCT é realizada a marcação das lesões a serem acompanhadas, o que demanda mais tempo que os exames de retorno.
Tempo médio para realização do exame de retorno	30-60 min	100	Os exames de retorno tendem a ser mais rápidos pois as lesões a serem acompanhadas já foram previamente selecionadas. Entretanto, há uma demanda maior de tempo para comparação das imagens com o(s) exame(s) anterior(es).
Posição do paciente para captação das imagens dermatoscópicas	Decúbito	83	A captação das imagens dermatoscópicas pode ser feita com o paciente em qualquer posição e não altera a acurácia do método.

Quantidade média de fotografias corporais por exame	20-40	100	Em geral, as imagens são captadas com o paciente em postura ortostática, nas posições frontal, dorsal e lateral de ambos os lados. Cabelos cumpridos devem estar presos e o uso de adornos deve ser evitado.
Quantidade média de lesões incluídas por exame	50-90	100	Essa quantidade é superior a relatada por Salerni G <i>et al</i> em uma metanálise, cuja média foi de 12 lesões, variando de 1 a 35. <sup>3</sup>
Captação da fotografia corporal total em todos os exames de retorno	sim	83	Através da comparação das fotografias corporais é possível a detecção de lesões novas com ou sem o auxílio de softwares. O enquadramento padronizado das imagens é muito importante para essa avaliação.
Aumento padrão (zoom) para captação das imagens dermatoscópicas	20x	100	Esse é o aumento padrão no software mais utilizado no Brasil e que permite a aferição de medidas e a comparação desses dados. Aumentos maiores são utilizados quando é desejável a observação ou documentação de estruturas específicas. O importante é que imagens a serem comparadas tenham o mesmo aumento para evitar distorções.
Uso do líquido de interface para captação das imagens dermatoscópicas	sim	100	Podem ser utilizados álcool gel ou gel de ultrassonografia. A necessidade do uso do líquido de interface depende também do equipamento utilizado.
No seguimento de curto prazo, no exame de retorno documentação apenas da(s) lesão(ões) suspeitas	sim	100	Esse é um seguimento recomendado apenas para lesões individuais com o objetivo de detectar mudanças sutis em um curto período de tempo (3 meses). É aplicado principalmente para avaliação de lesões novas ou que apresentaram mudança macroscópica mas não apresentam indicação de exérese naquele momento.
Com que intervalo de tempo você recomenda o seguimento de longo prazo	6 meses a 1 ano	100	Esse intervalo é recomendado para pacientes que tenham indicação para MCT e não tenham apresentado lesões suspeitas ao exame. O seguimento é fundamental para o

## Elaboração do laudo do mapeamento corporal total

O MCT deve ser considerado como um exame de diagnóstico por imagem que, segundo a resolução 2235/19 do Conselho Federal de Medicina, o resultado deve ser fornecido sob a forma de parecer ou laudo e deve conter a descrição da técnica utilizada, uma parte expositiva e outra conclusiva.<sup>9</sup> Os dados e informações essenciais a serem incluídos no laudo ou parecer do MCT, o percentual de concordância

entre os especialistas e os respectivos comentários encontram-se no Quadro 3.

**Quadro 3** - Dados e informações a serem incluídos no laudo ou parecer do mapeamento corporal total, percentual de concordância entre os especialistas e comentários.

Dados e Informações	% concordância entre os especialistas	Comentários
Nome completo	100	Por se tratar de um laudo médico a identificação do paciente deve ser o mais completa possível.
Idade/ Data de nascimento	100	É um dado relevante uma vez que pode determinar a indicação ou não de biópsia de acordo com a história natural dos nevos melanocíticos.
História prévia de melanoma	100	Caso positiva, indica uma maior probabilidade de um outro melanoma. <sup>7</sup>
História familiar de melanoma	100	Caso positiva, indica uma maior probabilidade da incidência do melanoma. <sup>8</sup>
Descrição do número de lesões mapeadas	100	Não representa todas as lesões do paciente, apenas quantas foram selecionadas para seguimento

Conduta sugerida	100	De acordo com a proposta da Sociedade Internacional de Dermatoscopia, recomenda-se a inclusão da conduta sugerida no laudo. <sup>12</sup>
Tipo de equipamento utilizado para captação das imagens e aumento utilizado	83	Segundo o Art 4º da resolução 2235/19 do Conselho Federal de Medicina o laudo de exames de diagnóstico por imagem deve conter a descrição da técnica utilizada. <sup>13</sup>
Método analítico utilizado	83	Principalmente no caso de lesões suspeitas, a descrição dos critérios que foram adotados para indicar a biópsia. No Brasil, o método analítico mais utilizado é a análise de padrões. <sup>14</sup>
Imagens clínica e dermatoscópica da lesão e descrição da dermatoscopia	83	Além das imagens, a descrição dos achados dermatoscópicos das lesões individuais de maior interesse é recomendada.
Sexo	66	É um dado relevante no seguimento de lesões melanocíticas, uma vez que há variação na incidência do melanoma em sítios anatômicos específicos de acordo com o sexo.
História de síndromes genéticas relacionadas ao aumento da incidência de tumores	66	Caso positiva, indica uma maior probabilidade da incidência do melanoma.
Nomenclatura dermatoscópica utilizada	66	No Brasil, a terminologia metafórica e não a descritiva é a mais utilizada. <sup>15</sup>

## Considerações Finais

Como todo método diagnóstico, o MCT possui limitações. Sua acurácia está diretamente relacionada com a experiência do examinador. É consenso na literatura mundial que sua maior relevância é para o diagnóstico de melanomas de crescimento lento, que se apresentam clinicamente como máculas. Não se presta ao seguimento de lesões melanocíticas suspeitas papulosas ou nodulares, apesar de permitir a detecção de seu surgimento “de novo”. Portanto, não é de grande auxílio para o diagnóstico do melanoma de crescimento rápido, em particular a forma nodular, que não apresenta os clássicos achados ABCD (assimetria, bordas irregulares, coloração variada e diâmetro > 6mm) e que possui altos índices de mortalidade.

Por se tratar de exame que envolve dados e imagens de pacientes é muito importante a confidencialidade, a fim de evitar possíveis problemas ético-legais por uso indevido de imagem ou quebra de sigilo médico.<sup>16</sup>

Pacientes com síndromes associadas ao aumento de neoplasias como, por exemplo, a síndrome de Cowden, a síndrome de Li-Fraumeni e o xeroderma pigmentoso nas quais o risco de melanoma é aumentado também podem se beneficiar do acompanhamento através do MCT.<sup>17</sup>

O MCT é um ato médico e, segundo a resolução 2235/19 do Conselho Federal de Medicina, deve ser realizado sob a responsabilidade de médico devidamente registrado no CRM de jurisdição da origem de sua execução.<sup>13</sup> ●

## REFERÊNCIAS

- 1- Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008; 159(3):669-76.
- 2- Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018; 29(8):1836-42.
- 3- Salerni G, Terán T, Puig S, Malveyh J, Zalaudeck I, Argenziano G, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(7):805-14.
- 4- Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Martí-Laborda RM, Isern G, Palou J, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):836-45.
- 5- Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, Gonsalves C, Ufholz LA, Mascioli K, et al. The use of the Delphi and other consensus group methods in medical education research: a review. *Acad Med*. 2017;92(10):1491-8.
- 6- Pampena R, Kyrgidis A, Lallas E, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(5):938-45.
- 7- Doubrovsky A, Menzies SW. Enhanced survival in patients with multiple primary melanoma. *Arch Dermatol*. 2003; 139(8):1013-8.
- 8- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005; 41(14):2040-59.
- 9- Ransohoff KJ, Jaju PD, Tang JY, Carbone M, Leachman S, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(3):423-36.
- 10- Hu HH, Benfodda M, Dumaz N, et al. A large French case-control study emphasizes the role of rare Mc1R variants in melanoma risk. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:925716.
- 11- Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):1-12.
- 12- Malveyh J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP; International Dermoscopy Society Board members. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(1):84-95.
- 13- RESOLUÇÃO CFM Nº 2.235/2019. [sítio da internet] Conselho Federal de Medicina - CFM; 2019. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2019/2235> [acessado em 09 de Agosto de 2020].
- 14- Barcaui CB, Miot HA. Profile of the use of dermoscopy among dermatologists in Brazil (2018). *An Bras Dermatol*. 2020; S0365-0596(20)30181-1 (ahead of print).
- 15- Barcaui CB, Bakos RM, Paschoal FMC, Bittencourt FV, Gadens GA, Hirata S et al. Descriptive dermoscopy terminology in Portuguese language in Brazil: a reproducibility analysis of the 3rd consensus of the International Dermoscopy Society. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(6):852-8.
- 16- Lei nº 13.787, de 27 de dezembro de 2018. [sítio da internet] Presidência da República; 2018. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2018/lei/L13787.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/L13787.htm) [acessado em 09 de Agosto de 2020].
- 17- Leachman S, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36(1):77-90.

# Epigenoma do Melanoma: Da Base à Aplicação Terapêutica

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por *Anna Luiza S. A. Vicente e Vinicius de Lima Vazquez*



O genoma compreende a informação hereditária de todo ser vivo e é definido como o conjunto de genes do DNA, enquanto o epigenoma determina quando e como, por influência do ambiente, certos genes são ativados nas diferentes células que compõem o organismo. As alterações que ocorrem no genoma e epigenoma dos seres vivos que podem levar a uma série de doenças, são classificadas, respectivamente, como: 1- Alterações genéticas, que incluem mutação, deleção, amplificação e todos os outros eventos que modificam a sequência do DNA e que são irreversíveis; 2- Alterações epigenéticas, que não mudam a sequência dessa molécula, portanto reversíveis, mas que podem, por exemplo, alterar a quantidade de proteína sintetizada e/ou levar a instabilidade cromossômica. Dentro desse grupo, encontram-se as modificações de histonas, a ação de RNAs não codificadores e a metilação.

Há um enorme esforço da comunidade científica para mapear as alterações que ocorrem no epigenoma, as quais permitem o surgimento do melanoma nos pacientes. Isso foi facilitado pelo surgimento de novas tecnologias de sequenciamento do DNA e a diminuição dos custos das mesmas, bem como o estabelecimento de consórcios internacionais, como o TCGA (The Cancer Genome Atlas)<sup>1</sup>, que facilita a existência de casuísticas maiores de pacientes com melanoma, aumentando o ní-

vel da discussão científica e, em última instância, permitindo resultados mais robustos.

Embora o papel das alterações no mecanismo de remodelamento de histonas seja o evento epigenético envolvido no surgimento do melanoma que é menos documentado, tem sido demonstrado que a desacetilação e a metilação aberrante de histonas desempenham um papel ativo neste processo<sup>2</sup>. Além disso, a diminuição de expressão da histona demetilase, resultando em um padrão de metilação aberrante nas histonas, também tem sido relacionada ao surgimento do melanoma<sup>3</sup>.

Por outro lado, a importância prognóstica e patobiológica dos RNAs não codificantes no melanoma está bem estabelecida. Esses RNAs podem ser divididos em: 1- micro RNAs (miRNAs), com um comprimento de 20-25 nucleotídeos, que se ligam ao RNA mensageiro que foi transcrito, causando o silenciamento do gene; 2- RNAs não codificantes longos (lncRNAs), cujo comprimento é superior a 200 nucleotídeos e que podem desempenhar várias funções reguladoras dos genes como, por exemplo, compensação de dosagem cromossômica, impressão genômica e regulação epigenética.

Tem sido demonstrado que o MiR-200c é significativamente menos expresso em amostras de melanoma primário e metastático em comparação com nevos me-

lanocíticos benignos, causando expressão reduzida de moléculas de adesão, como E-Cadherin, e repressão transcricional do locus CDKN2A<sup>4</sup>. Por outro lado, vários miRNAs possuem a capacidade oncogênica e pró-metastática. MiR-149, miRNA 21 e vários outros miRNAs que possuem como alvo o cromossomo X estão associados à inibição da apoptose e são mais expressos em amostras de melanoma, quando comparado com controles<sup>5-7</sup>.

A metilação é o mecanismo epigenético melhor estudado em tumores, incluindo melanoma, e se caracteriza pela adição de um grupo metil à molécula do DNA, podendo levar a supressão da proteína do gene metilado. É notório a importância do equilíbrio entre proteínas que promovem o crescimento celular e aquelas que o controlam, e que a falta desse balanço leva o surgimento de diversas doenças. É bem descrito na literatura a existência de metilação aberrante em melanoma, justamente porque é um processo essencial para que haja mais proteínas oncogênicas, em virtude da hipometilação do gene, e menos proteínas supressoras, em virtude da hipermetilação do gene, e como consequência, o melanoma se desenvolva.

As alterações nesse mecanismo epigenético são descritas como relevantes para distinguir nevos benignos de tumores primários e metastáticos<sup>8</sup>, bem como tem sido descritas como preditoras de melhor prognóstico<sup>9,10</sup> e

de resposta a tratamento com terapia-alvo anti BRAF/MEK<sup>11</sup>, e imunoterapia<sup>12</sup>. Os genes frequentemente encontrados com metilação aberrante em melanoma incluem PTEN, MGMT, TP53, CDKN2A, RASSF1A e RUNX3<sup>13</sup>.

O sucesso terapêutico de drogas epigenéticas ainda não foi comprovado em tumores sólidos, embora sejam aprovadas pelo FDA inibidores de histona deacetilase (HDAC) para tratamento de tumores hematopoiéticos, pois seus efeitos citotóxicos e fora do alvo prejudicam sua eficácia terapêutica e impedem seu estudo em ensaios clínicos de fase III e IV<sup>14</sup>. Alguns desses efeitos colaterais incluem eventos adversos de grau 3-4, como trombocitopenia, neutropenia, toxicidade cardíaca, toxicidade hepática, embolia pulmonar e até morte<sup>15</sup>.

Apesar da incidência do melanoma aumentando em todo o mundo associada principalmente a diagnósticos mais precoces é essencial estudar os diferentes aspectos epigenéticos associados ao melanoma. Como isso poderemos melhorar a compreensão da gênese tumoral e dos diversos subtipos de melanoma, além da busca de eficácia terapêutica de inibidores de HDAC altamente seletivos e outros agentes desmetilantes, pois são possíveis ferramentas poderosas da modulação das vias de sinalização que contribuem para a progressão do melanoma podendo ainda serem úteis para impedir a resistência às terapias alvo moleculares atuais usadas na prática clínica. ●

## REFERÊNCIAS

1. Cancer Genome Atlas, N. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 161, 1681-96 (2015).
2. Giunta, E.F. et al. Epigenetic Regulation in Melanoma: Facts and Hopes. *Cells* 10(2021).
3. Roesch, A. et al. A temporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. *Cell* 141, 583-94 (2010).
4. Liu, S., Tetzlaff, M.T., Cui, R. & Xu, X. miR-200c inhibits melanoma progression and drug resistance through down-regulation of BMI-1. *Am J Pathol* 181, 1823-35 (2012).
5. Satzger, I. et al. microRNA-21 is upregulated in malignant melanoma and influences apoptosis of melanocytic cells. *Exp Dermatol* 21, 509-14 (2012).
6. Jin, L. et al. MicroRNA-149\*, a p53-responsive microRNA, functions as an oncogenic regulator in human melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 15840-5 (2011).
7. Streicher, K.L. et al. A novel oncogenic role for the miRNA-506-514 cluster in initiating melanocyte transformation and promoting melanoma growth. *Oncogene* 31, 1558-70 (2012).
8. Wouters, J. et al. Comprehensive DNA methylation study identifies novel progression-related and prognostic markers for cutaneous melanoma. *BMC Med* 15, 101 (2017).
9. Guo, W. et al. A four-DNA methylation biomarker is a superior predictor of survival of patients with cutaneous melanoma. *Elife* 8(2019).
10. Pradhan, D. et al. Aberrant DNA Methylation Predicts Melanoma-Specific Survival in Patients with Acral Melanoma. *Cancers (Basel)* 11(2019).
11. Proietti, I. et al. Mechanisms of Acquired BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 12(2020).
12. Emran, A.A. et al. Targeting DNA Methylation and EZH2 Activity to Overcome Melanoma Resistance to Immunotherapy. *Trends Immunol* 40, 328-344 (2019).
13. Santourlidis, S. et al. Epigenetics in the Diagnosis and Therapy of Malignant Melanoma. *Int J Mol Sci* 23(2022).
14. Gryder, B.E., Sodji, Q.H. & Oyeler, A.K. Targeted cancer therapy: giving histone deacetylase inhibitors all they need to succeed. *Future Med Chem* 4, 505-24 (2012).
15. Subramanian, S., Bates, S.E., Wright, J.J., Espinoza-Delgado, I. & Piekarczyk, R.L. Clinical Toxicities of Histone Deacetylase Inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel)* 3, 2751-2767 (2010).

# Determinação clínica dos limites do Lentigo Maligno. Um desafio diagnóstico.

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por Dr. Francisco Macedo Paschoal



Considerado como um melanoma in situ que se desenvolve na pele cronicamente exposta à radiação solar, o Lentigo Maligno (LM) classicamente se manifesta como uma mácula hiperpigmentada, heterocrômica, de tamanho muito variável. Observado principalmente em idosos apresenta pico de incidência na 7ª e 8ª décadas de vida. São mais suscetíveis ao seu desenvolvimento pessoas de compleição clara com intenso dano actínico, nas quais a presença de melanoses solares e queratoses actínicas ou o histórico de câncer de pele não-melanoma são associações comuns. Devido as suas peculiaridades clínicas constitui muitas vezes um desafio diagnóstico e terapêutico. Por se tratar de um melanoma in situ, ou seja, ainda dentro dos limites impostos pela membrana basal, o LM é curável quando completamente excisado. Porém, mesmo após tratamentos aparentemente adequados, observa-se uma alta tendência de recorrência. Isto se deve ao fato das lesões pigmentadas benignas e malignas da face não raramente compartilharem as mesmas características clínicas e dermatoscópicas, principalmente as lesões pequenas e iniciais. Além disso, a diferenciação entre elas pode ser ainda mais difícil quando localizadas na pele com fotodano. Nesta condição pode ocorrer a coexistência ou mesmo a sobreposição do LM com outras lesões pigmentadas tal como a queratose actínica, a queratose seborréica plana e o lentigo solar. Tão importante quanto a dificuldade no diagnóstico é também a determinação dos seus limites, frequentemente imprecisos. E, devido a semelhança histológica entre a hiperplasia melanocítica da pele com fotodano e os melanócitos atípicos dispersos do LM, a avaliação histológica das margens cirúrgicas torna-se um desafio ainda maior.

Neste contexto, são descritos na literatura métodos diagnósticos não invasivos cujo objetivo é promover uma melhor determinação dos limites clínicos do LM e assim aumentar as chances de completa excisão. Dentre eles a luz de Wood, a dermatoscopia e a microscopia confocal de reflectância (MCR).

A luz de Wood é uma luz ultravioleta A de longo comprimento de onda, emitida empregando-se o filtro de Wood,

que elimina os componentes visíveis do feixe de luz, mantendo-se transparente para a luz ultravioleta no espectro entre 320 a 400 nm com um pico de incidência de 365 nm. A luz ultravioleta emitida pela lâmpada de Wood penetra predominantemente no estrato córneo e epiderme, onde a melanina está distribuída. A profundidade do pigmento determinará a fluorescência. As regiões cutâneas que apresentam um aumento na concentração da melanina epidérmica acentuarão a sua coloração tornando-se mais escuras, contrastando com a pele normal ao redor. Já as áreas com menor concentração de melanina, se apresentarão mais claras e brilhantes. O racional de sua utilização seria devido ao aumento da melanina epidérmica presente do LM o que resultaria em um maior destaque da pigmentação, consequentemente melhor visualização dos seus limites. Porém o método apresenta capacidade limitada de diferenciar a hiperpigmentação das lesões benignas e malignas, sobretudo em áreas de intenso fotodano com muitas melanoses solares. Apesar disso consideramos uma ferramenta útil devido ao baixo custo e presente boa parte dos consultórios dermatológicos.

A identificação à dermatoscopia de estruturas presentes no LM, dentre elas os pontos e glóbulos acinzentados, estruturas romboidais escuras, aberturas foliculares assimetricamente pigmentadas, projeções periféricas e borões enegrecidos, pode também auxiliar na determinação dos seus limites. Da mesma forma que a dermatoscopia produz um incremento na acurácia diagnóstica do LM, também promove um aumento da sensibilidade na visualização dos seus limites quando comparado a inspeção pura e simples. Entretanto, nas lesões em pele com fotodano extenso, a sobreposição de lesões benignas com o LM é um fator que compromete a especificidade diagnóstica, como também nas lesões hipo ou amelanóticas e com extensão subclínica.

A microscopia confocal de reflectância (MCR) é uma tecnologia recente que tem se mostrado cada vez mais útil no diagnóstico de lesões cutâneas. O acoplamento do microscópio confocal à pele do paciente permite a visualização da lesão em nível histológico e em tempo real de maneira não inva-

siva, indolor e sem danos teciduais. A microscopia confocal de reflectância representa uma ferramenta de grande valor tanto no diagnóstico do LM como no planejamento cirúrgico, apresentando algoritmos diagnósticos com alta sensibilidade e especificidade. Os seus achados mais típicos são as células dendríticas ou redondas nas camadas altas da epiderme (correspondendo a ascensão e a disseminação pagetóide de melanócitos atípicos), presença de células atípicas na junção dermoepidérmica, papilas não demarcadas, e a disposição de células dendríticas atípicas em lençol ou radialmente ao redor dos óstios foliculares (aspecto em "cabeça de medusa").



Figura 1 – Lentigo maligno localizado na região infra-palpebral.



Figura 3 – determinação dos limites da lesão utilizando-se a dermatoscopia e a microscopia confocal de reflectância.

Além disto, a MCR apresenta-se particularmente útil na determinação dos limites das margens de lesões com bordas mal definidas, mesmo quando pouco pigmentadas ou até mesmo amelanóticas. Por meio da RCM observou-se a existência de LM 5 mm além da delimitação feita pela dermatoscopia em uma parcela significativa dos casos. Outras indicações da MCR são no seguimento pós-operatório, principalmente nos casos de margens cirúrgicas exíguas, e no monitoramento de tratamentos não cirúrgicos como radioterapia e imiquimode tópico. ●

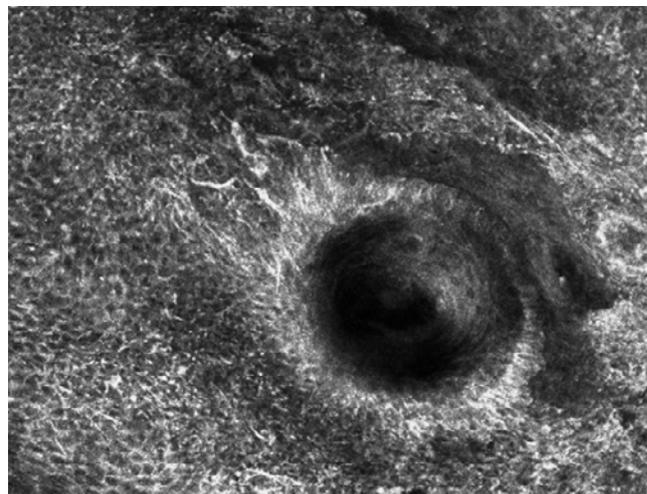


Figura 2. Microscopia confocal de reflectância do lentigo maligno. Células dendríticas infiltrando o folículo piloso e a epiderme.

#### REFERÊNCIAS

- Atwan AA, Ziaj S, Mills CM. Defining surgical margins with Wood lamp. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(1):e2020018.
- Menge TD, Hibler BP, Cordova MA, Nehal KS, Rossi AM. Concordance of handheld reflectance confocal microscopy (RCM) with histopathology in the diagnosis of lentigo maligna (LM): A prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1114-20.
- Rezze GG, Nascimento MM, Salera R, Pinto CAL, Paschoal FM. The utility of confocal microscopy in lentigo maligna lesions: a case report. *Surg Cosmet Dermatol* 2018;10(1):59-62.
- Star P, Guitera P. Lentigo Maligna, Macules of the Face, and Lesions on Sun-Damaged Skin. *Confocal Makes the Difference. Dermatol Clin* 2016;34:421-9.

# O horário de infusão pode influenciar a eficácia da imunoterapia?

## O estudo MEMOIR e o ritmo circadiano do sistema imune.

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por *Rodrigo Ughini Villarroel*



Recentemente um estudo publicado no *Lancet Oncology* ao final de 2021 atraiu muito o meu interesse: trata-se do MEMOIR (Melanoma Outcomes Following Immunotherapy), um estudo retrospectivo longitudinal conduzido no Winship Cancer Institute of Emory University, em Atlanta, EUA, que buscou avaliar a potencial relação da sobrevida global com o momento do dia em que era realizada a infusão de imunoterapia.

Foram analisados dados de 299 pacientes com melanoma estágio IV tratados com pelo menos 4 ciclos de ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe ou uma combinação destes agentes no período de 2012 até 2020. O objetivo era investigar se a sobrevida global (morte por qualquer causa) poderia ser influenciada pela proporção dos tratamentos feitos antes ou após o horário de 16:30. Os autores identificaram que os pacientes que receberam pelo menos 20% do total de infusões dos inibidores de checkpoints após as 16:30h tiveram uma menor sobrevida. As características clínico-patológicas como idade, ECOG, presença de metástases cerebrais, status do BRAF, níveis de LDH e tipos de agentes imunoterápicos recebidos estavam equilibradas entre os dois grupos. Na análise multivariada de ajuste proporcional de riscos, foi identificado um risco 80% maior de mortalidade (HR 1.8,  $p=0.023$ ) no grupo de pacientes com pelo menos 20% do total de infusões realizadas no período do final da tarde. Estes pacientes também tiveram uma menor sobrevida livre de

progressão em 1 ano (40% versus 56%,  $p=0.04$ ) e menores taxas de resposta completa (22% versus 34%). De maneira intrigante, a análise de forest plot mostrou que a correlação de menor sobrevida foi mais pronunciada nas pacientes femininas, naqueles com metástases cerebrais e em pacientes que receberam bloqueio duplo de inibidores de checkpoints.

E para quem ficou surpreendido com esses dados (confesso que também fiquei), é importante destacar que, na verdade, eles estão em linha com um número crescente de evidências apontando na direção de que as respostas imunes adaptativas são menos robustas quando estimuladas ao final do dia. Na discussão do artigo, os autores pontuam que estudos clínicos e pré-clínicos já demonstraram que a resposta imune com vacinações para BCG, influenza e hepatite A é mais fraca quando a vacina é aplicada ao final do dia, mostrando que o ritmo circadiano impacta nas respostas que as células T apresentam diante de antígenos.

Se considerarmos que a meia vida do ipilimumabe é de cerca de 14 dias, do nivolumabe e pembrolizumabe é de cerca de 3 semanas, poderíamos assumir que inúmeros ciclos circadianos ocorrem até a eliminação destas drogas. Dessa forma, o momento da infusão não deveria afetar a resposta imune. Entretanto, a cinética de biodistribuição dos inibidores de checkpoints é complexa, e, aparente-

mente, um alinhamento temporal com a localização das células T (o relógio circadiano influencia o movimento dos linfócitos no sistema linfático) pode ser necessário para uma máxima estimulação. Estudos pré-clínicos com pembrolizumabe já mostraram que a sua biodistribuição é dependente da captação mediada pela expressão de PD-1 nos órgãos linfóides, que, por sua vez, pode oscilar com o ritmo circadiano.

Este foi o primeiro estudo em pacientes oncológicos tratados com imunoterapia que buscou essa correlação e que mostrou melhor desfecho de sobrevida com as infusões

sendo realizadas pela manhã ou ao início da tarde. Obviamente são necessários novos estudos multicêntricos, randomizados e prospectivos para validar em definitivo essa informação. Até lá, concordo com a posição dos autores no sentido de direcionarmos os esforços nos centros oncológicos para, se possível, concentrar as infusões no período da manhã ou início da tarde. Afinal, se um cuidado relativamente simples e sem custo adicional como esse pode ter o potencial de reduzir a mortalidade dos pacientes com melanoma metastático, me parece plenamente válido considerar a adoção de estratégias criativas que permitam essa adaptação.

#### REFERÊNCIAS

Qian DC, Kleber T, Brammer B, et al. Effect of immunotherapy time-of-day infusion on overall survival among patients with advanced melanoma in the USA (MEMOIR): a propensity score-matched analysis of a single-centre, longitudinal study. *Lancet Oncol* 2021;22: 1777-86.

# Melanoma do Tipo Nevo Azul Maligno em Criança

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA



por Milvia Enokihara, Amanda Castro, Marília Machado, Felipe Isoldi, Eliana Caran e Maria Teresa S Alves

**A**s proliferações dendríticas dérmicas conhecidas como “melanocitoses dérmicas” caracterizam-se pela presença de melanócitos dendríticos na derme: mancha mongólica, nevo azul e variantes, nevos de Ota e de Ito e o hamartoma melanocítico dérmico<sup>1,2</sup>. A patogênese é incerta, surgem de melanócitos dendríticos pigmentados dérmicos, derivados de precursores embrionários melanocíticos, células de Schwann e gliais, na migração para pele durante a embriogênese<sup>3,4</sup>, que originam essas lesões. O melanoma do tipo nevo azul maligno (MNAM) é muito raro e surge no couro cabeludo de adultos. Essas lesões medem de 3 a 13cm. Podem ulcerar, ocasionalmente apresentar necrose e alterações na cor. A contagem de mitoses pode ser alta e podem aparecer mitoses atípicas<sup>5</sup>. Relatamos o caso de um menino de 5 anos, com lesão escurecida na nuca há dois anos, crescimento progressivo (figura 1). Realizada biópsia incisional com diagnóstico de melanocitoma. A exérese total manteve o diagnóstico. A ultrassonografia evidenciou linfonodomegalia bilateral. O caso foi encaminhado ao GRAACC (Grupo de Assistência ao Adolescente e à Criança com Câncer) para acompanhamento e conduta. Após revisão do caso (exérese da lesão e linfonodo cervical) no Departamento de Patologia da EPM-Unifesp (Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo), o diagnóstico foi de MNAM (presença de numerosos melanócitos dendríticos atípicos na derme) (Figura 2C), nível V de Clark (figura 2A), espessura de Breslow de 16 mm, sem comprometimento da epiderme (figura 2B), 5 mitoses/mm<sup>2</sup> (figura 2D), neurotropismo (figura 2E), necrose (figura 2F). Sem ulceração, regressão, satelitose, invasão angiolinfática. Revisada a lâmina do linfonodo cervical com metástase de melanoma, sem transposição de cápsula (figura 3A).

## ÊNFASES PARA OS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

### 1-NEVO AZUL (NA)

Tipo mais comum, descrito por Jadassohn Tièche em 19066. Frequente em meninas. Comum nas extremidades, couro cabeludo e região glútea. Nódulos satélites benignos podem mimetizar metástases. Acometem a derme superficial. Núcleos pequenos, alongados e hiper-cromáticos, sem atipias ou mitose<sup>3</sup>. Células dendríticas são diagnósticas, células ovóides ou fusiformes entremeadas por melanófagos (figura 4A e 4B).

### 2-NEVO AZUL CELULAR (NAC)

Descrito por Allen e Spitz<sup>7,8</sup> Acometem qualquer idade, frequentemente adultos jovens. Frequentes na região glútea, sacrococcígea, couro cabeludo, face e extremidades. Lesão azulada, acastanhada, de 1 a 2cm. Histologicamente áreas celulares dérmicas muito pigmentadas<sup>3</sup>, núcleos fusiformes ou ovóides, (figuras 5A e 5B), eventualmente no tecido adiposo subcutâneo. Não há comprometimento da epiderme. Atividade mitótica inferior a 1mitose/mm<sup>2</sup>.

### 3-NEVO AZUL CELULAR ATÍPICO (NACA)

Raramente descrito.<sup>9,10</sup> Não há consenso estabelecido e o diagnóstico diferencial é difícil. Lesões de comportamento biológico incerto, tamanho 5-10cm, ulceração, acentuado pleomorfismo nuclear, infiltrativo nas bordas e mais de 3 a 4mitoses/mm<sup>2</sup>. Mitoses atípicas e áreas de necrose surgem no MNAM. Metástase em linfonodo pode acontecer. Presença de metástases no linfonodo do NACA indicaria malignidade, como no melanocitoma epitelióide pigmentado (MEP) ou no tumor de Spitz atípico<sup>3</sup>.

#### 4-NEVO AZUL MALIGNO (NAM)

Forma rara e agressiva de melanoma descrita por Allen e Spitz<sup>7</sup>, geralmente evoluindo para metástase e óbito. Ocorre na face, couro cabeludo e região glútea, homens, podendo ulcerar. Histologicamente é bifásica, semelhante ao NAC, com severas atipias citológicas, pleomorfismo nuclear, nucléolos grandes e eosinofílicos, mitoses acima de 3-4/mm<sup>2</sup>, (figuras 1 a 2F). Mitoses atípicas e necrose associam-se à malignidade e auxiliam no diagnóstico diferencial com NAC.<sup>3,5</sup>

#### 5-MELANOCITOMA DE CÉLULAS EPITELIÓIDES PIGMENTADO (MEP)

Termo proposto por Zembowicz et al<sup>12</sup> melanomas originalmente diagnosticados como nevo azul epitelióide

e ou melanoma pigmentado tipo animal (melanoma equino). Assim como NAM, é relatado entre variantes incomuns de melanomas<sup>513</sup>. Indolente com baixa incidência de metástases linfonodais. Morfologicamente o diagnóstico diferencial é muito difícil (tabela 1), proliferação de células melanocíticas epitelióides, nucléolos aumentados, abundante pigmento melânico e melanófagos de perimeio (figura 6). Scolyer<sup>13</sup> avaliando 34 lesões observou em 28(82%) perda de expressão da proteína Kinase A, subunidade reguladora tipo alfa 1(R1 alfa) codificada pelo gene PRKAR1A no cromossomo 17q22-24, não observada no melanoma equino ou no NAM. Concluem que o comportamento clínico dessa neoplasia é indefinido sendo necessários estudos com maior follow up para caracterizar o potencial de malignidade, que até o momento é incerto.

Tabela 1 – Resumo dos principais aspectos histológicos que auxiliam nos diagnósticos diferenciais dessas neoplasias<sup>3</sup>

Morfologia	NAC	NACA	MNAM	MCEP
Atipia citológica	Rara a ocasional	intermediária	severa	variável
Atividade mitótica	rara	Geralmente <3mm <sup>2</sup>	Geralmente >3mm <sup>2</sup>	Baixa Geralmente <3mm <sup>2</sup>
Mitoses atípicas	ausentes	ausentes	presentes	ausentes
Necrose	ausente	rara	frequente	Rara
Ulceração	rara	rara	Algumas vezes	Algumas vezes
Invasão linfovascular	ausente	ausente	Algumas vezes	Rara
Hiperplasia epidérmica	ausente	ausente	ausente	frequente
Pigmentação	variável	variável	variável	abundante
Bordas	Geralmente bem circunscritas	Geralmente bem circunscritas	Frequentemente infiltrativas	Geralmente infiltrativas
Imuno-histoquímica	HMB45 +	HMB45 +	HMB45 +	HMB45 +

A baixa incidência de melanoma em crianças torna o diagnóstico clínico e patológico difícil nesta faixa etária, especialmente quando se trata de uma variante rara do melanoma convencional, como o NAM<sup>14</sup>. O nosso objetivo é relatar essa dificuldade diagnóstica com outras lesões melanocíticas. O comportamento evolutivo de várias neoplasias malignas nas crianças tem se mostrado diferente quando comparado ao dos adultos. Caso de NAM com metástases pulmonares, diagnosticado no Departamento de Patologia da EPM-UNIFESP e acompanhado no GRAACC teve boa resposta à quimioterapia com boa evolução.<sup>14</sup> A conduta clínico-cirúrgica de lesões melanocíticas de potencial maligno incerto é semelhante à do melanoma. A publicação de casos similares ao nosso é muito importante

devido à raridade dessas lesões, em especial nessa faixa etária. Um questionamento interessante é em relação aos nomes.

Será que o médico que recebe um laudo com o diagnóstico de “melanocitoma” entende que é uma variante rara de melanoma?

O MNAM tem poucas diferenças morfológicas com o melanocitoma, nem todos apresentam áreas de necrose ou mitoses atípicas se assim denominados é porque apresentam melanócitos dendríticos. A descrição de mau prognóstico para MCAM seria o esperado quando ocorre em crianças? A evolução dos dois casos acompanhados pelo GRAACC mostrou evolução diferente.



Figura 1 – Lesão elevada, nodular, castanho escuro na região cervical posterior à esquerda, superfície lisa e brilhante.

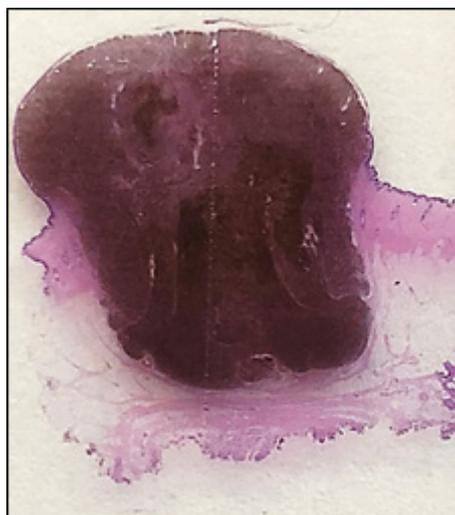
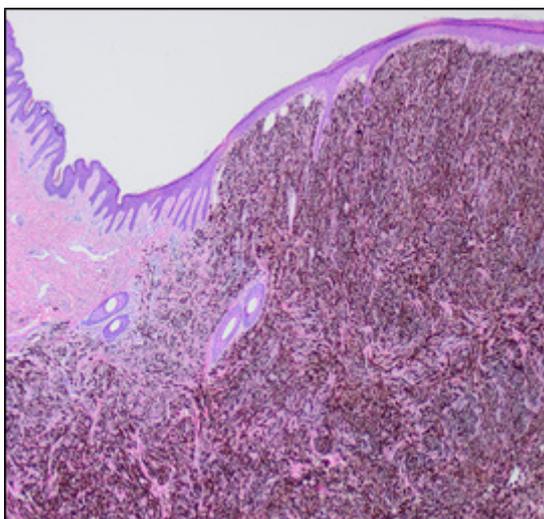


Figura 2A- MNAM, de aspecto nodular, invadindo até tecido adiposo subcutâneo, nível V de Clark (foto da lâmina da hematoxilina & eosina fora do microscópico).2B- A neoplasia não compromete a epiderme (HE 20x).

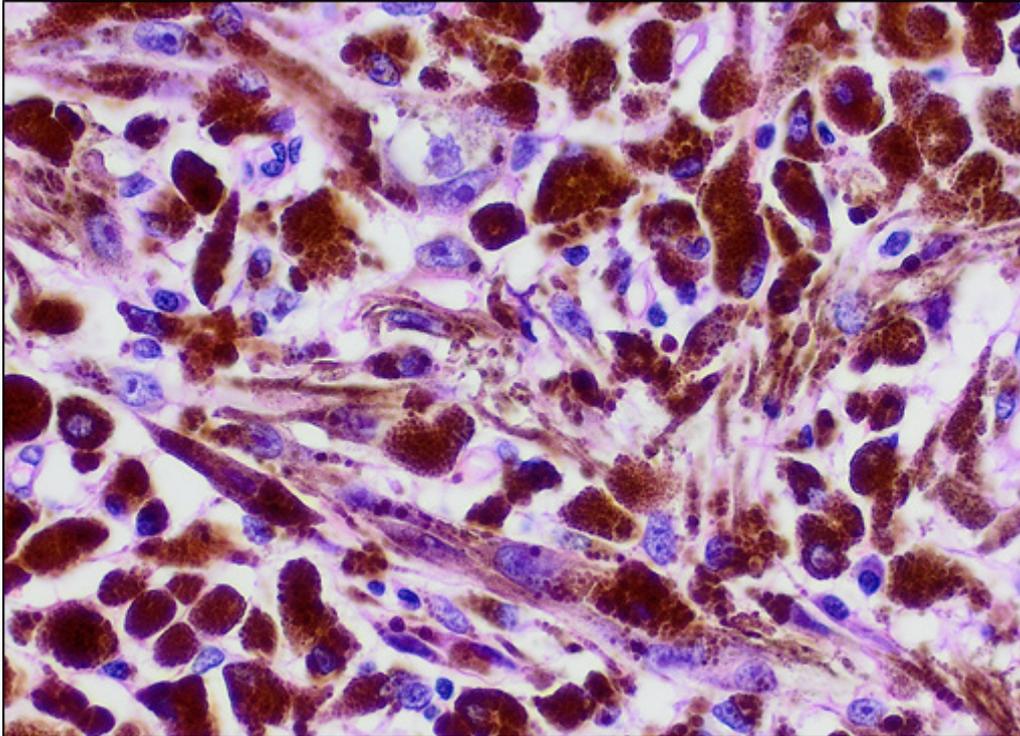


Figura 2C – Presença de melanócitos dendríticos atípicos que caracterizam o subtipo NAM, entremeados por melanófagos (HE, 400x).

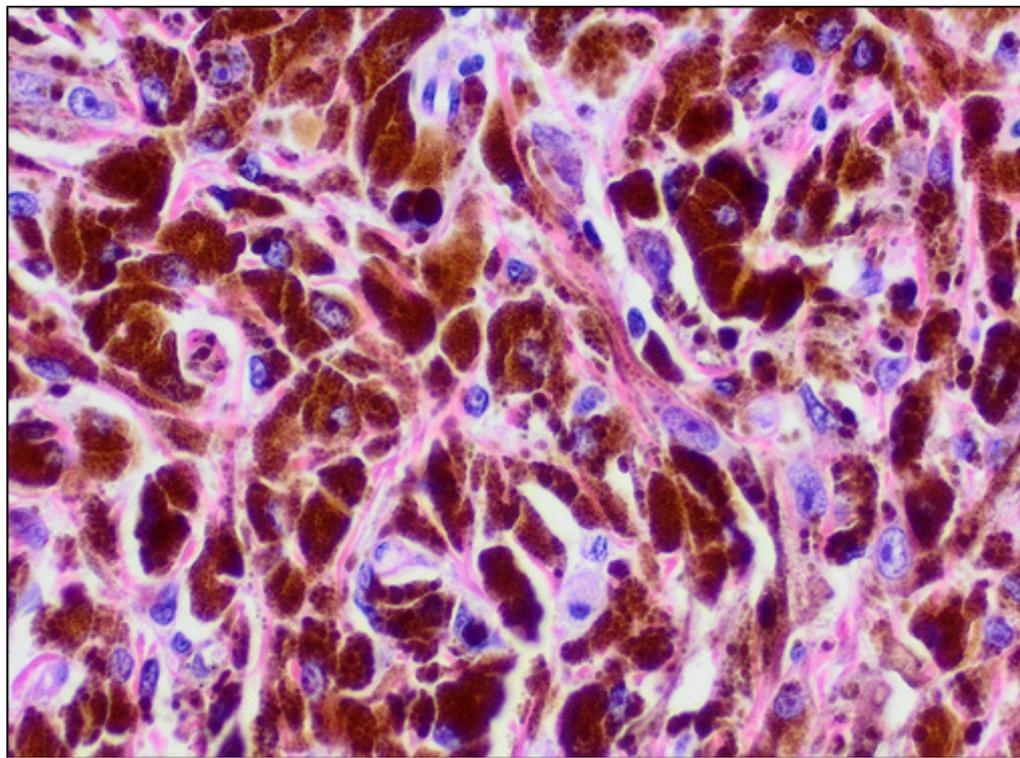


Figura 2D – Presença de figuras de mitose típicas e atípica (dentro do círculo amarelo HE 400x).

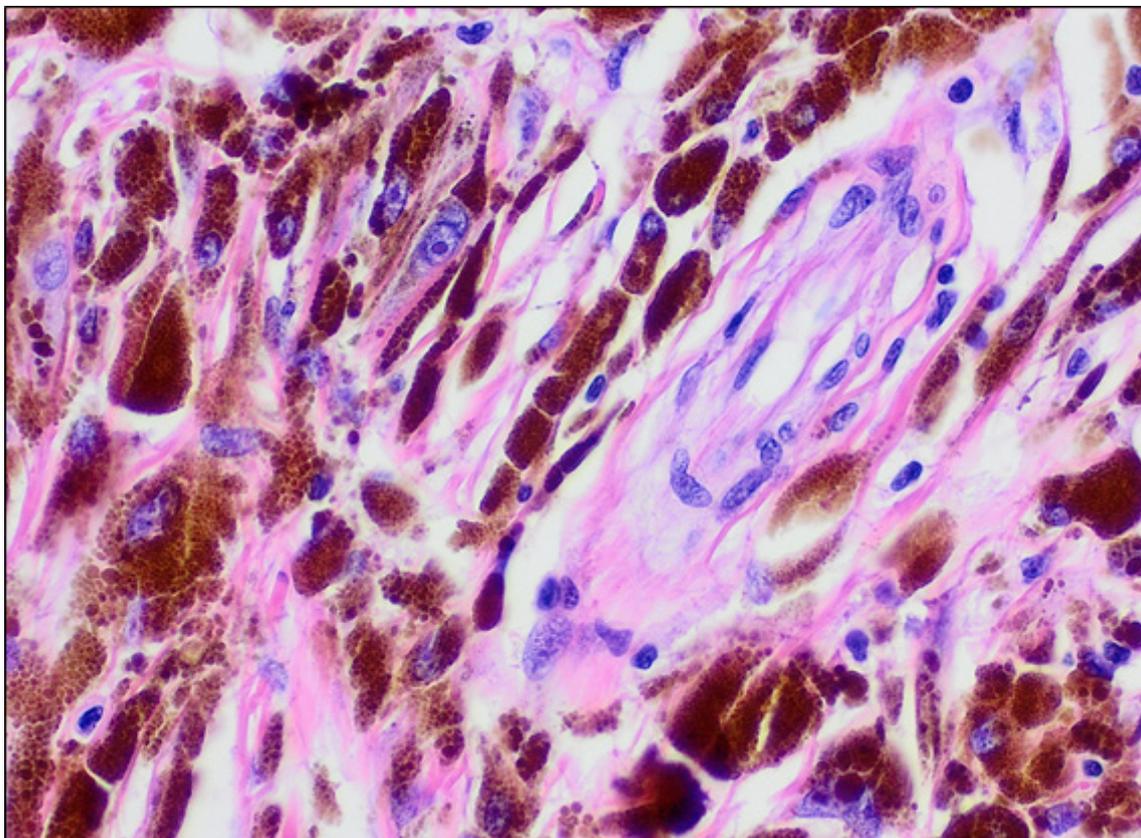


Figura 2E – Presença de neurotropismo (HE, 400x).

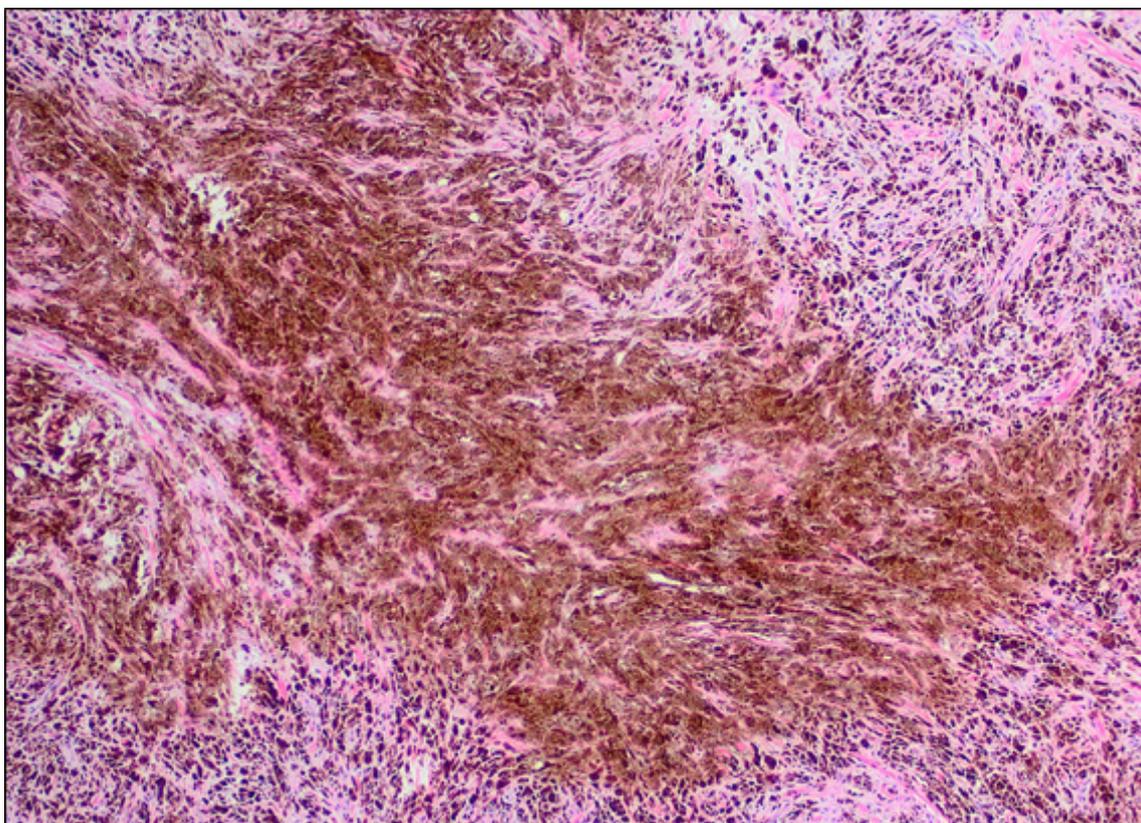
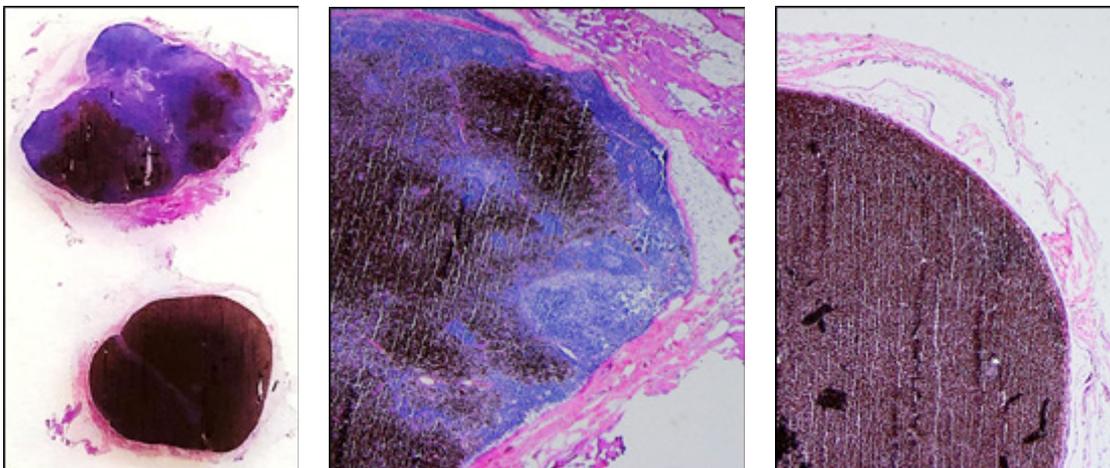


Figura 2F – Área de necrose (HE 400x).



Figuras 3A- Metástase no linfonodo: uma metade com vários focos de metástase e a outra completamente preenchida pelo melanoma (foto da lâmina da hematoxilina & eosina fora do microscópio);3B-Metástase de melanoma em focos(HE 20x);3C – Melanoma preenchendo o linfonodo(HE, 20x).

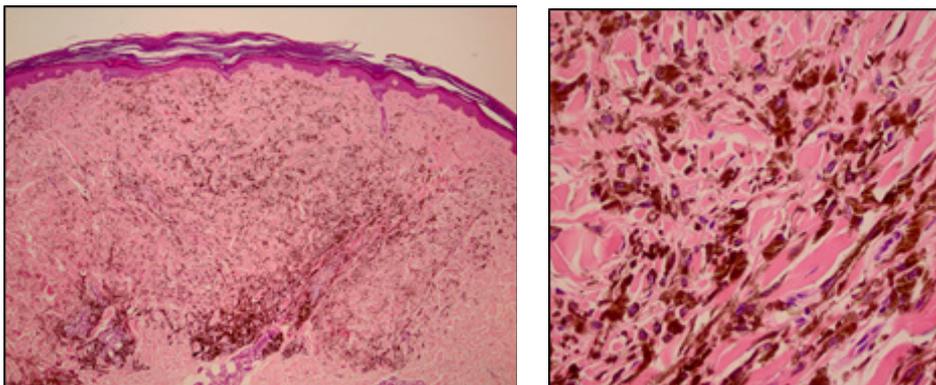


Figura 4A – NA constituído pela proliferação bem delimitada de melanócitos dendríticos e grande quantidade de pigmento melânico (HE 40x). Figura 4B- Em detalhe a proliferação de melanócitos dendríticos sem atipias e melanófagos de permeio (400x).

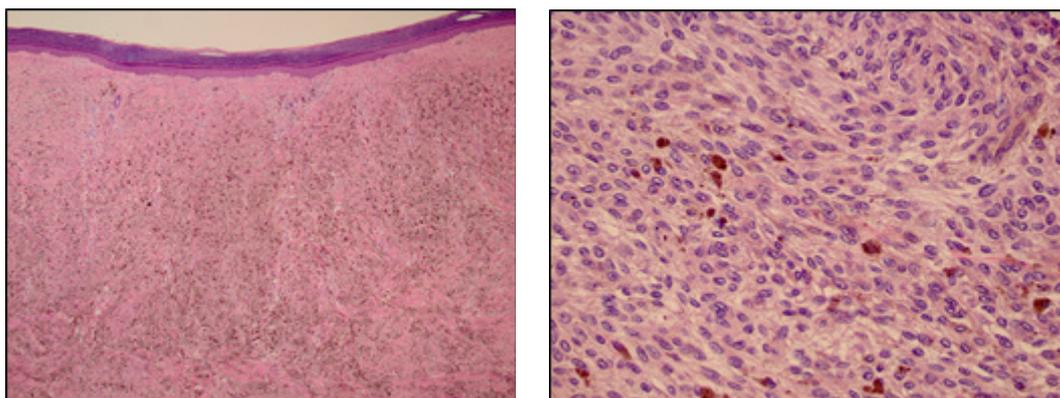


Figura 5A – NAC constituído pela intensa proliferação de melanócitos dendríticos, com grande quantidade de núcleos ovóides, alguns fusiformes e grande quantidade de pigmento melânico (HE 40x). Figura 5B- Em detalhe a proliferação de melanócitos com predomínio de núcleos ovóides, sem atipias e melanófagos de permeio (400x).

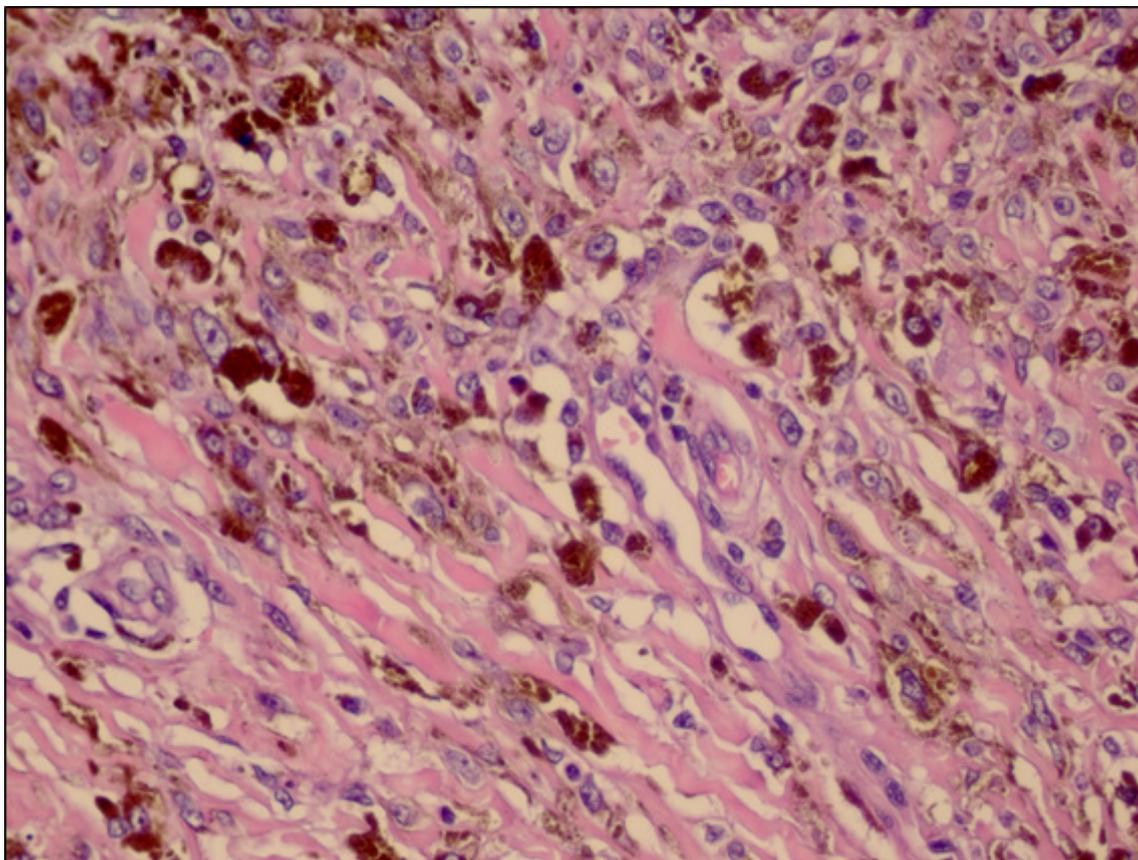


Figura 6 – Melanocitoma com proliferação de células epitelióides, com núcleos vesiculosos, nucléolos proeminentes e melanófagos de permeio (HE 400x).

## REFERÊNCIAS

- Murali R, McCarthy SW, Scolyer RA. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. *Adv Anat Pathol* 16(6):365–382, 2009.
- Zembowicz A, Mihm MC. Dermal dendritic melanocytic proliferations: an update. *Histopathology* 45(5):433–451, 2004.
- Zembowicz A; Pushkar A. Phadke. Blue Nevi and Variants: An Update. *Arch Pathol Lab Med* 135:327-336, 2011.
- Leopold JG, Richards DB. The interrelationship of blue and common naevi. *J Pathol Bacteriol* 95(1):37–46. 70, 1968.
- Balch CM Chapter 11 Pathology of Melanoma In *Cutaneous Melanoma*, fifth edition. Quality Medical Publishing, p.226-228, 2009.
- Tie`che M. U"ber be'nigne Melanome (Chromatophorome) der Haut- "blaue Naevi." *Virchows Arch f path Anat* 1186:212–229, 1906.
- Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 6(1):1–45, 1953.
- Allen AC. A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. *Cancer* 2(1):28–56), 1949.
- Avidor I, Kessler E. Atypical' blue nevus—a benign variant of cellular blue nevus: presentation of three cases. *Dermatologica* 154(1):39–44, 1977.
- Tran TA, Carlson JA, Basaca PC, Mihm MC. Cellular blue nevus with atypia (atypical cellular blue nevus): a clinicopathologic study of nine cases. *J Cutan Pathol* 25(5):252–258, 1998.
- Maize JC Jr, McCalmont TH, Carlson JA, Busam KJ, Kutzner H, Bastian BC. Genomic analysis of blue nevi and related dermal melanocytic proliferations. *Am J Surg Pathol* 29(9):1214–1220, 2005.
- Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 28:31, 2004.
- Scolyer RA, Thompson JF, Warnek K et al. Pigmented epithelioid melanocytoma. *Am J Surg Pathol* 28:1114; author reply 1115, 2004.
- Hirata et al. Nevo azul e nevo azul maligno. *An Bras Dermatol* 70(2), 135-138, 1995.

# Ombudsman

por Dr. Flávio Cavarsan



É com grande satisfação que inicio essa coluna congratulando a atual gestão do grupo brasileiro de melanoma (GBM) sob o comando do presidente Bakos, pela excelência do planejamento estratégico traçado e começo das atividades científicas do grupo. Sem dúvidas serão dois anos de muita entrega e intercâmbio de conhecimentos, sempre com o foco nas discussões multidisciplinares, como presenciamos no último GBM Talk-Tumor Board do dia 21/03/22.

Alias preciso enaltecer esse evento inovador que trouxe um time de experts de altíssimo nível técnico, de várias especialidades, para debaterem casos clínicos desafiadores da prática diária, com anuência da regra e consenso na abordagem, bem como as alternativas de exceções quando as regras não puderam ser aplicadas. Os mais de 100 ouvintes presentes no evento tiveram uma noite de muito conteúdo e apoio para condução de casos semelhantes em suas regiões de atuações.

Por falar em abordagem multidisciplinar, estamos preparando a primeira reunião científica presencial da cidade de São Paulo, no dia 09/04/22, com temas muito interessantes, como:

- Achados dermatoscópicos e espessuras de Breslow
- Regra e exceções da abordagem da lesão primária
- Seguimento digital no paciente de alto risco
- Significados clínicos das lesões com regressão dermatoscópica
- Significado prognóstico da lesão com regressão histológica
- Timing x prognóstico da realização da biópsia do linfonodo sentinela
- Preditores de resposta na imunoterapia
- Para onde caminha o tratamento do melanoma avançado em 2022

Realmente essa reunião "é imperdível"!!!

Nesse boletim temos ainda matérias escritas por ícones da oncologia, patologia e dermatologia brasileira, trazendo temas muito relevantes para o dia a dia, como seguimento digital com mapeamento corporal total das lesões melano-cíticas, determinação dos limites do lentigo maligno melanoma, melanoma do tipo nevo azul em criança, epigenoma do Melanoma: da base à aplicação terapêutica e melhor horário de infusão da imunoterapia. Vale a pena a leitura!

Por fim encerro essa coluna, na qualidade de Ombudsman da gestão 2022-2023, comunicando a todos os associados, que permaneço com a disponibilidade permanente de 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 ●

"Seja o que você quer ser,  
porque você possui apenas uma vida e nela só se tem  
uma chance  
de fazer aquilo que quer.  
Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.  
Dificuldades para fazê-la forte.  
Tristeza para fazê-la humana.  
E esperança suficiente para fazê-la feliz.  
As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.  
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus caminhos.  
A felicidade aparece para aqueles que choram.  
Para aqueles que se machucam.  
Para aqueles que buscam e tentam sempre.  
E para aqueles que reconhecem a importância das pessoas que passam por suas vidas. "

Clarice Lispector

# Agenda do GBM

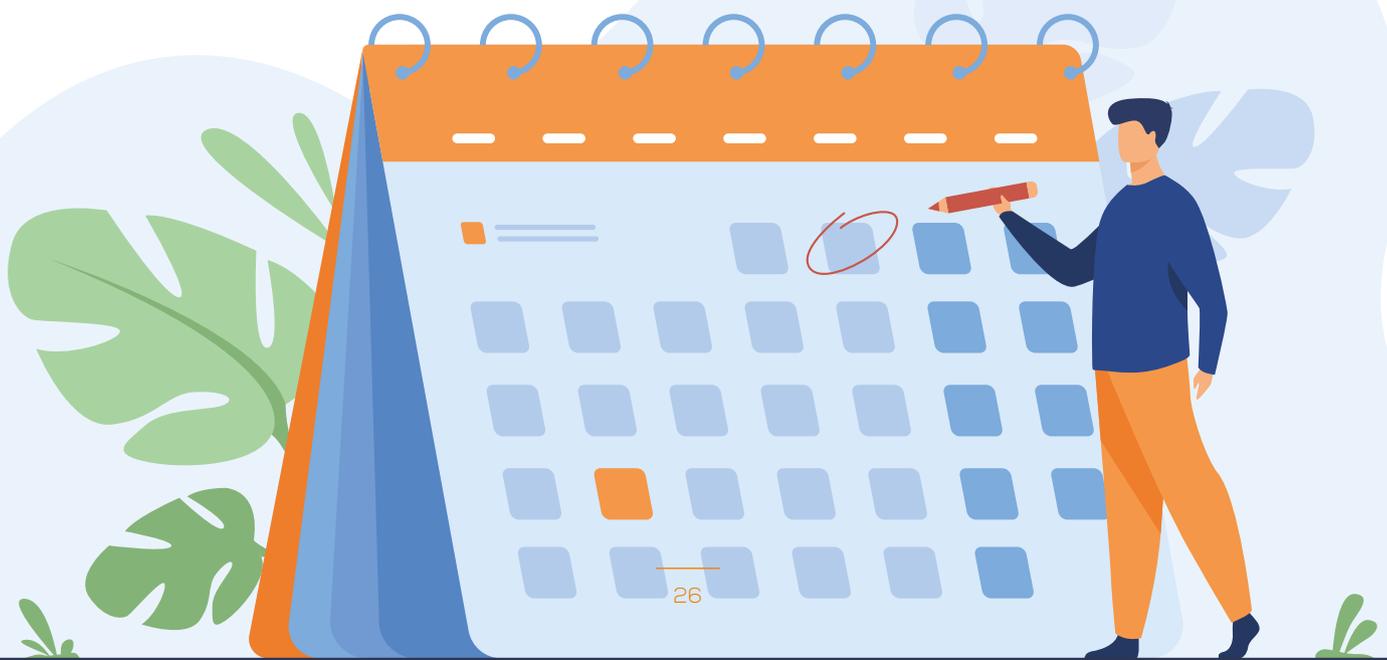
**28/05** Simpósio Local do GBM  
Florianópolis

**13/06** GBM Talk - Lentigo Maligno e lesões faciais

**25/06** Reuniao Cientifica do GBM  
São Paulo  
Controvérsias em Melanoma na Infância

**15/08** GBM Talk - Tumor Board  
Merkel

**05 e  
06/08** 37ª Jornada de Dermatologia do Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre e Simpósio  
Regional do GBM





GRUPO BRASILEIRO DE  
**MELANOMA**

[www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)