

# artigo

SILVIO ALENCAR MARQUES\*, MARIÂNGELA ESTHER ALENCAR MARQUES\*\*  
E ANA CLÁUDIA CAVALCANTE ESPÓSITO\*\*\*

## Sinais de alerta nas lesões melanocíticas



**M**elanoma é o mais agressivo câncer de pele e, frequentemente, mostra rápida velocidade de crescimento e disseminação metastática. Por ter origem a partir dos melanócitos, fazem parte de um grande grupo conhecido por “lesões melanocíticas”.

Com base em suas características clínicas e histológicas, podem ser subdivididos em quatro classes principais: melanoma nodular, lentigo maligno melanoma, melanoma acral e extensivo superficial. O extensivo superficial é, em tese, o com melhor prognóstico, pois tende a crescer por mais tempo na horizontal, com invasão de tecido tardia. O lentigo maligno melanoma ocorre em pacientes de terceira idade com pele clara e em áreas expostas ao sol; apresenta crescimento horizontal por longo período antes de invadir o tecido. O melanoma acral geralmente se localiza nas palmas das mãos, plantas dos pés e sob as unhas; é mais prevalente em negros, pardos e orientais. Já o melanoma nodular tende a ter pior prognóstico, pois invade rapidamente os tecidos mais profundos e provoca metástases precocemente.

Até o momento, o nível de Breslow – tamanho, em milímetros, da invasão vertical do tumor – é considerado o mais importante fator prognóstico para melanomas. Quanto menor o nível de Breslow espera-se melhor prognóstico. Porém, é relatado que pacientes com tumores espessos podem ter sobrevida maior que o esperado e que tumores finos podem evoluir com crescimento agressivo e tendência à metástase. Portanto, especula-se que marcadores de expressão

tumoral, pró-apoptose e antiapoptose, possam ser indicadores de agressividade e, conseqüentemente, de prognóstico.

Pesquisadores da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) desenvolveram o projeto Lesões melanocíticas benignas e malignas: estudo de marcadores imunoistoquímicos de progressão tumoral a fim de estudar a expressão clínica e de dados demográficos dos pacientes com diferentes subtipos de lesões melanocíticas. Na segunda fase, estudaram a expressão de proteínas de identificação de melanócitos – pró e antiapoptose – em diferentes tipos de lesões melanocíticas. O engenheiro Felipe Kesrouani Lemos ficou responsável pela análise estatística dos dados.

### O ESTUDO

Foram estudados prontuários de pacientes com diagnóstico de melanoma e que tiveram a lesão excisada entre 2000 e 2010. Foram 195 casos, sendo 96 (49,23%) em homens, 98 em mulheres (50,25%) e um em que o prontuário não especificava o sexo. Não é possível afirmar que há diferença estatística significativa entre o acometimento de homens e mulheres nesse estudo ( $p > 0,05$ ). Entre os subtipos, nota-se a franca prevalência do extensivo superficial (47%), havendo diferença estatística significativa em relação a qualquer dos outros três subtipos em um nível de significância de 0,01.

A média de idade de ocorrência de melanoma foi de 60,7 anos, com desvio padrão de 18,6 anos. A média etária dos pacientes ao diagnóstico foi maior

\* Prof. adjunto do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp

\*\* Profª adjunta do Departamento de Patologia da FMB/Unesp

\*\*\* Médica-residente de Dermatologia do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB/Unesp

do que a apresentada pela literatura clássica, o que pode sugerir diagnóstico mais tardio e, em consequência, pior curso clínico. O menor tempo de evolução da lesão foi de um mês, e o maior, 15 anos, sendo a média de 4,04 anos. Quanto ao índice de Breslow, 56,41% tiveram índice considerado não fino (mais que 0,75mm de invasão). O longo tempo entre o aparecimento da lesão e o diagnóstico (refletindo-se em nível de invasão maior) se relaciona a um pior prognóstico. Do ponto de vista social, alerta-nos para as dificuldades de acesso aos serviços de saúde e, em muitos casos, ao desconhecimento de médicos não dermatologistas sobre as características clínicas de lesões suspeitas de melanoma.

Na segunda parte do trabalho, lâminas com lesões melanocíticas benignas e malignas foram imunomarcadas com os anticorpos anti-p53, anti-BCL-2, anti-KI67 e anti-HMB-45.

A proteína BCL-2 tem papel importante na apoptose. Quando está mutada nos cânceres, ocorre acúmulo de células neoplásicas, que têm maior tempo de vida e maior taxa de divisão. O gene p53 é considerado guardião do genoma e é o alvo mais comum para alterações genéticas nos tumores. Quando sofre mutação, deixa de executar seu papel, havendo acúmulo de células geneticamente modificadas. HMB (Human Melanoma Black) se liga a uma proteína presente em melanócitos imaturos; logo, provém uma marcação positiva em células de melanoma. Por fim, o KI-67 é um anticorpo que faz marcação de células em proliferação.

Para diminuir o risco de viés, cada lâmina foi avaliada pelos três pesquisadores. Em consonância com o esperado, houve maior imunomarcagem de KI-67 e HMB-45 nos melanomas do que nas lesões benignas.

Em relação ao BCL-2, esperava-se que, nos melanomas, houvesse imunomarcagem expressivamente elevada, já que são lesões com alto índice de proliferação. Porém, não foi isso o observado. Além disso, BCL-2 foi mais marcado nos melanomas extensivos superficiais. Esperava-se uma marcação muito mais importante no melanoma nodular.

Ainda não há explicação definitiva para o paradoxo da BCL-2, porém uma hipótese é que existam outras proteínas antiapoptose na família da BCL-2 que também desempenhem papel de "imortalizar" células modificadas geneticamente. Assim, essas outras proteínas poderiam estar superexpressas no melanoma, em vez da própria BCL-2.

## DESDOBRAMENTOS

Chama a atenção que, apesar de um painel de imunomarcadores tão amplo, ainda não se consiga fazer o diagnóstico de melanoma apenas por essas

técnicas. Os imunomarcadores são ferramentas que muito auxiliam no diagnóstico, especialmente em casos duvidosos, porém o diagnóstico definitivo ainda é baseado na expertise de clínicos e patologistas.

Segundo a lógica do sistema de saúde, pacientes com lesões melanocíticas são, em grande parte, examinados antes por um médico não dermatologista. Logo, é fundamental que esses profissionais tenham, durante sua formação médica e em cursos de atualização, capacitação para reconhecer os sinais de alerta nas lesões melanocíticas. Uma forma fácil e mnemônica de avaliação é conhecida como ABCDE, em que A se refere à assimetria da lesão (lesões benignas geralmente são simétricas); B, às bordas (lesões benignas, em geral, têm limites regulares); C, à cor (lesões benignas costumam ter cor homogênea); D, ao diâmetro (maior que 6 milímetros é sugestivo de malignidade); e E, à evolução (alteração no padrão de lesões pré-existentes sugere malignidade).

Os resultados do estudo foram apresentados na Reunião Anual dos Dermatologistas LatinoAmericanos (31ª Radla), em abril de 2013, no Uruguai, e está em fase de preparação para publicação, em forma de artigo. ■

## REFERÊNCIAS

1. Miller AJ, Mihm MC. *Melanoma*. N Engl J Med. 2006; 355: 51-65.
2. Reed RJ. *Acral lentiginous melanoma, Vol. 1*. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1976.
3. Slingluff CL, Vollmer R, Reintgen DS et al. *Lethal "thin" malignant melanoma*. Ann Surg. 1988; 208: 150-61.
4. Garbe C, Leiter U. *Melanoma epidemiology and trends*. Clinics in Dermatology (2009) 27, 3-9.
5. Crocetti E, Caldarella A, Chiarugi A et al. Does in situ melanoma really come before invasive melanoma? Descriptive epidemiology questions this relationship.
6. *Campanha de prevenção ao Câncer de Pele*. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em <http://www.sbd.org.br/campanha/cancer/default.aspx>, acessado em 20 de julho de 2011.
7. U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med. 2009; 150(3):188-193.
8. *NIH Consensus conference*. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA 1992; 268(10):1314-9.
9. VERONESE LA, et al. *Crítérios histopatológicos para diagnóstico de melanoma maligno cutâneo: análise comparativa de sua frequência em lesões benignas e melanomas de pequena espessura (< 2 mm)*. J Bras Patol Med Lab, v. 43, n. 5, p. 363-368, outubro 2007.
10. *Festa Neto C. Melanoma*. Boletim informativo do GBM, ano V, número 20, janeiro, fevereiro e março de 2003.
11. Cotran S., Kumar V., Robbins S.L.: *In Robbins Pathologie basis of disease, 5ª ed., W.B. Saunders Company, United States, 1994*.
12. Jung JE. *Expressão dos genes BRAF e c-KIT e sua correlação com fatores prognósticos em melanomas cutâneos*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.