

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
MÉDICAS

**Avaliação da captação de ^{99m}Tc Tecnécio-sestamibi
em lesões primárias de melanoma cutâneo**

TESE DE DOUTORADO

Nathália Costaguta Matas Solés Masiero

Porto Alegre, 2014

Nathália Costaguta Matas Solés Masiero

**Avaliação da captação de ^{99m}Tc -sestamibi em lesões primárias de
melanoma cutâneo**

Orientador:

Lucio Bakos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação

em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS,

como requisito para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, 2014

CIP - Catalogação na Publicação

Masiero, Nathália Costaguta Matas Solés
Avaliação da captação de ^{99m}Tecnécio-sestamibi em
lesões primárias de melanoma cutâneo / Nathália
Costaguta Matas Solés Masiero. -- 2014.
74 f.

Orientadora: Lucio Bakos.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2014.

1. melanoma. 2. sestamibi. 3. Breslow. 4. gamma-
probe. I. Bakos, Lucio, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus estimados pais, João e Maria Berenice.

Ao meu amado marido, Paulo Ricardo.

Aos meus adorados filhos, Benício e Frederico.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, base da minha formação pessoal, que através do seu próprio exemplo me transmitiram seus ensinamentos: honestidade, empatia, justiça, amor ao próximo, perseverança e compaixão.

Ao meu marido, meu amor, por ter me ajudado na elaboração e execução deste projeto de pesquisa, e também pelo estímulo, carinho e auxílio em cuidar dos nossos filhos enquanto eu estava envolvida com o Doutorado.

Ao Prof. Dr. Lucio Bakos, pela importante influência que exerceu na minha formação profissional, transmitindo não só seus amplos conhecimentos em dermatologia e em pesquisa, mas também a habilidade em lidar com os pacientes de forma amável, dedicada e segura.

Aos meus irmãos, João Vicente, Gonçalo e Emiliano, meus grandes amigos e companheiros.

Aos meus sogros, Roberto e Nair Masiero, e aos meus cunhados, especialmente José Rodolfo e Luciana.

À minha grande amiga e sócia, Carolina Ribas do Nascimento, que é um exemplo para mim como pessoa e como médica.

À toda a equipe do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA, professores, contratados, residentes, secretárias e técnicas de radiologia, por estarem sempre disponíveis para me auxiliar e executar os exames da pesquisa.

Às Dras. Luciana Rosa Grando e Manuela Martins Costa, por selecionarem adequadamente os pacientes, acreditarem no projeto e estarem incansavelmente dispostas a participar de todas as etapas deste.

Ao Dr. Renato Bakos, pelo apoio e por auxiliar nas dermatoscopias dos pacientes. Ao Dr. André Cartell, pela competência em analisar os exames

anatomopatológicos. Ao Dr. Alceu Migliavacca por apoiar o estudo.

À toda a equipe do Serviço de Dermatologia do HCPA, especialmente professores, contratados e residentes, por participarem da minha formação profissional e auxiliarem na execução deste projeto de pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM) e ao Fundo de Incentivo à pesquisa e Ensino (FIPE)

Aos pacientes, por consentirem em participar desta pesquisa.

“Só o conhecimento traz o poder.”

(Sigmund Freud)

RESUMO

Introdução: A incidência do melanoma cutâneo (MC) está crescendo mais rapidamente que a de qualquer outro câncer. Devido ao seu potencial para metástases e à falta de terapias efetivas para a maioria dos pacientes em estágio avançado, o diagnóstico precoce do MC é crucial. Alguns dos fatores prognósticos mais importantes no MC são a espessura de Breslow e a presença de metástase linfonodal. O Tecnécio-99m-sestamibi (MIBI) é um radiofármaco usado rotineiramente em cintilografias miocárdicas e tem conhecidas propriedades para detecção de tumores malignos, incluindo câncer de mama, tumores cerebrais e melanomas primários e metastáticos.

Objetivo: Avaliar a correlação entre a espessura de Breslow e a intensidade da captação de MIBI (IC-MIBI) em lesões primárias de MC.

Métodos: Foram selecionados pacientes com lesões clínicas e dermatoscopicamente suspeitas de MC. Os pacientes receberam uma injeção intravenosa de 740 – 1110 MBq (20 mCi) de MIBI. Após 10 minutos, o equipamento *gamma-probe* foi usado para detectar a IC-MIBI na lesão cutânea e em 2 pontos equidistantes na pele normal. A razão entre as contagens radioativas na lesão e a média da pele normal foi considerada a IC-MIBI. A seguir, pacientes realizaram SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) do local da lesão e da região linfonodal correspondente. Exérese da lesão cutânea e exame anatomopatológico foram então realizados. Pacientes portadores de lesões com Breslow > 1 mm ou < 1mm com ulceração/regressão espontânea realizaram biópsia do linfonodo sentinela.

Resultados: Dezesesseis pacientes com 20 lesões foram estudados (8 homens, 8 mulheres, de 34 – 81 anos, média 61 anos). Quatorze lesões eram melanomas e 6 eram nevos melanocíticos (NM). Cinco lesões eram melanomas *in situ*. A média da espessura de Breslow foi de 0,45 mm (variação: 0,30 – 14,90 mm). A média da IC-MIBI foi 1,54 (± 0.58) contagens radioativas nos MC e 1,04 (± 0.10) nos NM ($P = 0.007$). Houve forte correlação positiva

entre a IC-MIBI e a espessura de Breslow ($r_s = 0.74$, $P = 0.003$). Analisando as lesões em categorias de Breslow, houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0.001$) entre as lesões com Breslow < 1 mm (IC-MIBI = 1.23 ± 0.28 contagens radioativas) e Breslow > 1 mm (IC-MIBI = 2.32 ± 0.32 contagens radioativas). Nenhum dos NM apareceu nas imagens de SPECT. Dos MC, 4 lesões, que apresentavam Breslow > 1 mm, apareceram nas imagens de SPECT.

Conclusão: Neste estudo, embora tenha demonstrado uma diferença significativa entre melanomas finos (< 1 mm) e espessos (> 1 mm), a IC-MIBI no local da lesão não foi diferente entre NM e melanomas finos ou *in situ*. Por isso, MIBI parece ser útil principalmente em melanomas espessos, o que também foi confirmado pela positividade do SPECT apenas nestes casos. Entretanto, a possibilidade de correlacionar a IC-MIBI com categorias de Breslow pode facilitar os procedimentos cirúrgicos, permitindo a remoção de melanomas com margens cirúrgicas adequadas e a realização ou não de biópsia de linfonodo sentinela em um mesmo momento cirúrgico, reduzindo morbidade e custos.

Palavras-chave: melanoma, sestamibi, Breslow, *gamma-probe*

ABSTRACT

Introduction: Given its propensity to metastasize, and lack of effective therapies for most patients with advanced disease, early detection of melanoma is a clinical imperative. The most important prognostic factors are Breslow thickness and nodal metastases. Technetium-99m-sestamibi (MIBI) is a radiopharmaceutical used routinely for cardiologic scintigraphy and has also well-known tumor-seeking properties. It has been used successfully to detect various tumors, including breast cancer, brain tumors, and primary and metastatic melanoma.

Objective: This study has been designed in order to evaluate the correlation between Breslow thickness and MIBI uptake by primary CM lesions.

Methods: Patients were recruited by a dermatologist on the grounds of a clinically and dermoscopically suspicious melanocytic lesion. Patients received intravenous injection of 740 – 1110 MBq (20 mCi) of MIBI. After 10 minutes, gamma-probe was used to detect the intensity of MIBI uptake by the cutaneous lesion and at two equidistant points on normal skin. The ratio number of radioactive counts at cutaneous lesion / mean of radioactive counts at normal skin was considered to determinate the MIBI uptake intensity (MIBI-UI). Then, SPECT imaging of the lesion site and respective lymph node region was obtained. After scintigraphy, exeresis of the cutaneous lesion and histological analysis were performed. Lesions with Breslow thickness > 1 mm or < 1 mm with ulceration/spontaneous regression underwent sentinel lymph node biopsy.

Results: Sixteen patients with 20 lesions were investigated (8 males, 8 females, age range 34 – 81 years, mean 61 years). Fourteen lesions were CM and 6 were melanocytic nevi (MN). Five lesions were melanoma *in situ*. Breslow thickness median was 0.45 mm (range 0.30 - 14,9 mm). The mean MIBI-UI was 1.54 (± 0.58) radioactive counts in CM and 1.04 (± 0.10) radioactive counts in MN ($P = 0.007$). There was strong positive correlation between MIBI-UI and Breslow thickness ($r_s = 0.74$, $P = 0.003$). Grouping the lesions on Breslow categories,

there was a statistically significant difference ($P < 0.001$) between lesions with Breslow thickness < 1 mm (MIBI-UI = 1.23 ± 0.28 radioactive counts) and Breslow thickness > 1 mm (MIBI-UI = 2.32 ± 0.32 radioactive counts). None of the MN appeared at SPECT images. Of melanomas, 4 (28,6%) were SPECT positive at cutaneous site. All those were Breslow thickness > 1 mm.

Conclusion: On this study, although there is a significant difference between thin (< 1 mm) and thick (> 1 mm) melanomas, MIBI intensity at the lesion site is not different between benign nevus and in situ or thin melanomas. Then, MIBI seems to be useful mainly in thick melanomas, as also confirmed by the positivity of the SPECT image only in these cases. However, the possibility of correlating MIBI uptake intensity with Breslow categories may facilitate surgical procedures, allowing to remove melanomas with appropriated surgical margins and to perform or not sentinel lymph node biopsy in the same surgical time, reducing morbidity and cost.

Key-words: melanoma, sestamibi, Breslow, *gamma-probe*

LISTA DE TABELAS:

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA:

Tabela 1. Margens cirúrgicas recomendadas no melanoma 27

ARTIGO 1:

Table 1. Lesions locations and findings 47

LISTA DE FIGURAS:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

Figura 1. Dermatoscópico manual	22
Figura 2. Dermatoscópico digital	22
Figura 3. Imagem dermatoscópica	22
Figura 4. Câmara cintilográfica (SPECT)	30
Figura 5. <i>Gamma-probe</i>	30

ARTIGO 1:

Figure 1. Mean MIBI uptake intensity in melanomas and melanocytic nevi	49
Figure 2. Mean MIBI uptake intensity in melanomas Breslow < 1mm and > 1 mm	50
Figure 3. Clinical presentation and SPECT images	51

ARTIGO 2:

Figure 1. Clinical presentation, dermoscopy and SPECT images
(retroauricular lesion) 58

Figure 2. Clinical presentation, dermoscopy and SPECT images
(right foot lesion) 59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

AJCC = Sigla derivada do inglês para *American Joint Committee on Cancer*

BLS = Biópsia do linfonodo sentinela

FDA = Sigla derivada do inglês para *Food and Drug Administration*

HMG = Hemograma

IC-MIBI = Índice de captação de sestamibi

IFN- α = Interferon-alfa

INCA = Instituto Nacional do Câncer

LDH = Desidrogenase láctica

MBq = Mili Becquerel

MC = Melanoma cutâneo

mCi = Mili curie

MIBI = ^{99m}Tc Tecnécio-sestamibi

mm = Milímetros

NM = Nevo melanocítico

PET-CT = Sigla derivada do inglês para *Positron Emission Tomography-Computed Tomography*

PFH = Provas de função hepática

r_s = Índice de correlação de Spearman

SPECT = Sigla derivada do inglês para *Single Photon Emission Computed Tomography*

TC = Tomografía computadorizada

UV = Ultra-violeta

SUMÁRIO:

1. Introdução	17
2. Revisão da literatura	20
2.1. Melanoma Cutâneo – Aspectos Gerais.....	20
2.2. Melanoma Cutâneo - Diagnóstico	21
2.3. Melanoma Cutâneo – Prognóstico	24
2.4. Melanoma Cutâneo – Tratamento	26
2.5. ^{99m} Tecnécio-sestamibi – Aspectos Gerais.....	29
2.6. ^{99m} Tecnécio-sestamibi e Melanoma	31
3. Objetivos	33
3.1. Objetivo principal	33
3.2. Objetivos secundários	33
4. Referências bibliográficas da introdução e da revisão da literatura.....	34
5. Artigos em inglês	42
5.1. Artigo 1	42
5.2. Artigo 2	56
6. Considerações finais	64
7. Anexos	65
7.1. Anexo I – Classificação TNM do melanoma	65
7.2. Anexo II – Estadiamento do melanoma	68

7.3. Anexo III – Termo de consentimento livre e esclarecido	69
7.4. Anexo IV – Ficha de coleta de dados da pesquisa	72

INTRODUÇÃO:

O melanoma cutâneo (MC) corresponde a aproximadamente 1% dos tumores malignos, mas é a maior causa de morte por câncer de pele, devido à sua propensão para metástases.¹ Um aumento significativo da incidência de melanoma tem sido observado nas últimas décadas. Entretanto, os avanços na habilidade diagnóstica e no tratamento precoce do tumor têm contribuído para o aumento das taxas de sobrevida.² O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para 2012 uma incidência de 3.170 casos novos para cada 100 mil homens e 3.060 casos novos para cada 100 mil mulheres, sendo que as maiores taxas estimadas encontram-se na Região Sul. Nos países desenvolvidos, a sobrevida média estimada é de 73%, enquanto nos países subdesenvolvidos é de 56%.³ Estudo realizado em São Paulo revelou que o custo total por ano do tratamento de melanomas, em valores de 2007, era de R\$ 33.012.725,10 para o SUS e R\$ 76.133.662,80 para os convênios.⁴

O diagnóstico de melanoma baseia-se nos sinais e sintomas relatados pelo paciente (aumento de tamanho, alteração da cor, sangramento, prurido)⁵, na suspeita clínica feita pelo médico através da regra do ABCD (assimetria, bordas irregulares, coloração variegada, diâmetro >6mm) e, desde a década de 90, na análise de estruturas internas da lesão melanocítica pela dermatoscopia. Outras técnicas não-invasivas surgiram para tentar aumentar a acurácia diagnóstica do melanoma, como microscopia confocal, tomografia de coerência óptica e ultrasonografia de alta resolução.⁶ Entretanto, o diagnóstico definitivo do melanoma segue sendo realizado através da biópsia excisional com exame histológico.⁷

O estadiamento do melanoma, de acordo com o estabelecido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), leva em consideração os seguintes fatores: espessura em milímetros (Breslow), nível de invasão (Clark), ulceração epidérmica, presença de metástases em trânsito ou satélite, linfonodal e à distância.⁸

A espessura de Breslow, verificada no exame anatomopatológico da lesão primária, é fator importante para a classificação do melanoma, conduta terapêutica, risco de recidiva e prognóstico. Após a exérese da lesão primária de melanoma, está indicada a ampliação de margens cirúrgicas, de acordo com a espessura de Breslow. Para melanomas *in situ*, a margem cirúrgica de segurança preconizada é de 0,5 cm; para melanomas com Breslow < 1 mm é de 1 cm, entre 1,01 e 2 mm, de 1-2 cm, entre 2,01 e 4 mm, de 2-3 cm e para melanomas com Breslow > 4 mm a margem preconizada é de 3 cm.⁹

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS), primeiro linfonodo que drena o local do tumor primário, tem sido usada para verificar a presença de metástase linfonodal, fator prognóstico mais importante no estadiamento do melanoma.¹⁰ Pacientes que apresentam melanoma com Breslow > 1,0 mm ou < 1 mm com ulceração, elevado índice mitótico, regressão espontânea ou Clark IV ou V têm indicação de realizar a BLS, mas essas indicações ainda são controversas.¹⁰⁻¹³

O radioisótopo ^{99m}Tecnécio-sestamibi (MIBI), rotineiramente usado para exames de perfusão miocárdica, tem sido estudado para a avaliação de diversos tumores e é útil na detecção de lesões primárias e metastáticas não só de melanoma, mas também câncer de mama, pulmão e tireóide.¹⁴⁻¹⁹ Os mecanismos envolvidos na localização do MIBI estão provavelmente relacionados com a retenção do traçador nas mitocôndrias, devido ao potencial elétrico negativo nas membranas secundário ao intenso metabolismo das células malignas.^{20,21} Desde a década de 90, há relatos de casos de captação deste radiotraçador pelo melanoma primário e também por metástases linfonodais e à distância.^{14, 22-37}

O fato de tanto lesões primárias quanto metastáticas de melanoma captarem MIBI evidencia o potencial deste traçador no diagnóstico e prognóstico do melanoma, evitando cirurgias desnecessárias. Não há, até o momento, estudos com uma série de casos de melanoma para avaliação da utilidade do MIBI no diagnóstico da lesão primária e nem avaliação da intensidade da captação deste traçador com *gamma-probe* e sua correlação com a espessura de Breslow.

A justificativa para a realização deste estudo é a procura por um método que permita o diagnóstico da lesão primária de melanoma cutâneo de forma não-invasiva, evitando a exérese desnecessária de lesões benignas. Além disso, a avaliação da lesão em etapa única permitiria que a lesão fosse excisada já com as margens cirúrgicas adequadas para remoção completa com segurança, evitando que o paciente tenha que se submeter a nova cirurgia para ampliação de margens. Outra vantagem seria a realização do diagnóstico e do estadiamento em um único exame, permitindo um melhor planejamento terapêutico.

REVISÃO DA LITERATURA:

Melanoma Cutâneo – Aspectos Gerais:

O melanoma cutâneo (MC) é um tumor maligno que se origina dos melanócitos, células da pele produtoras de um pigmento denominado melanina, que lhes proporciona proteção contra os danos causados pela radiação ultravioleta (UV).³⁸ A sequência de eventos que leva um melanócito normal a se transformar em células de melanoma ainda não está completamente elucidada. Provavelmente envolva vários estágios de mutações gênicas progressivas que alteram a proliferação, diferenciação e morte celular. Soma-se a isso o efeito carcinogênico da radiação ultravioleta.³⁸ Embora de menor ocorrência em relação aos demais cânceres de pele, é o mais agressivo, pois pode facilmente disseminar para linfonodos e órgãos internos.¹

O número de casos novos de MC tem aumentado mais rápido que o de todos os outros cânceres.³⁹ As maiores taxas de incidência estão na Nova Zelândia,⁴⁰ país situado em latitude semelhante à de Porto Alegre, região sul do Brasil. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para 2012 uma incidência de 3.170 casos novos para cada 100 mil homens e 3.060 casos novos para cada 100 mil mulheres, sendo que as maiores taxas estimadas encontram-se na região sul.³

O melanoma é uma doença de origem multifatorial e surge pela interação entre fatores genéticos e exposição ambiental. Entre os principais fatores de risco para o surgimento do MC estão: pele e olhos claros, dificuldade para bronzear, presença de múltiplos nevos melanocíticos, história pessoal ou familiar de melanoma, exposição solar intermitente e cumulativa e história de queimaduras solares.^{5,41}

Outros fatores de risco são: imunossupressão crônica, bronzamento artificial e doenças genéticas, como xeroderma pigmentoso.⁵ Além disso, recentemente

tem-se estudado muito a respeito dos fatores genéticos que predisõem ao MC, como mutações no gene CDKN2A, por exemplo.^{42,1}

A exposição solar é o fator de risco ambiental mais importante para o MC e o único que é potencialmente modificável. Entretanto, apesar dos esforços da prevenção primária em alertar sobre fotoproteção e auto-exame, os pacientes em geral procuram atendimento quando o tumor já está avançado. Além disso, modificações de comportamento necessitam de décadas para que seja possível observar um impacto na mortalidade. Diferentemente disso, a detecção precoce do tumor pode potencialmente reduzir a mortalidade de forma mais imediata.⁵

Melanoma – Diagnóstico:

O melanoma geralmente apresenta-se como uma mancha castanho-enebecida e o seu diagnóstico baseia-se nos sinais e sintomas relatados pelo paciente (aumento de tamanho, alteração da cor, sangramento, prurido)⁵, na suspeita clínica feita pelo médico através da regra do ABCD (assimetria, bordas irregulares, coloração variegada, diâmetro >6mm) e, mais recentemente, na análise de estruturas internas da lesão melanocítica pela dermatoscopia.⁶

A dermatoscopia, tecnologia utilizada desde os anos 90 na prática clínica, tem auxiliado na detecção precoce do MC. Em uma metanálise de 22 trabalhos com 9.004 lesões cutâneas pigmentadas, especialistas em dermatoscopia alcançaram um aumento de 35% na acurácia diagnóstica em comparação com a avaliação clínica, o que significou uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 79%. A análise dermatoscópica leva em consideração a assimetria, o término abrupto do pigmento nas bordas, a presença de múltiplas cores e diferentes estruturas dermatoscópicas (rede pigmentar, áreas sem estruturas, pontos, glóbulos e estrias ramificadas). Vários métodos são utilizados para analisar esses achados, sendo que, no método de Stolz, esses achados são multiplicados por coeficientes e resultam em um escore dermatoscópico total, que auxilia na diferenciação entre lesões benignas e malignas.

Para escores de 1,0 a 4,75 a interpretação é de lesão melanocítica benigna; de 4,75 a 5,75, de lesão suspeita de melanoma e para $>5,75$ de lesão altamente suspeita de melanoma.⁴³ Atualmente, estão disponíveis tanto dermatoscópios manuais portáteis (Figura 1) quanto dermatoscópicos digitais (Figura 2), que permitem a análise e acompanhamento de lesões melanocíticas suspeitas de melanoma. A Figura 3 exemplifica a magnificação da imagem e a possibilidade de melhor análise das estruturas internas das lesões cutâneas através da dermatoscopia.



Fig 1



Fig 2

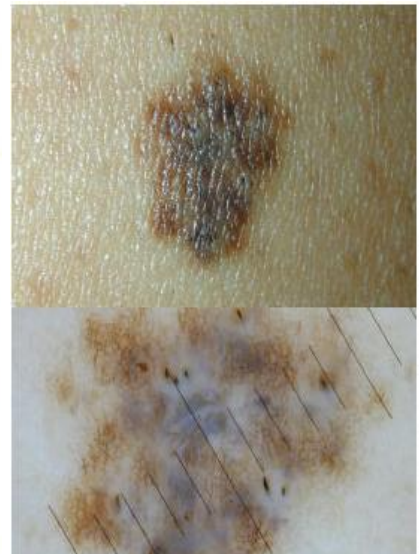


Fig 3

Fig 1. Dermatoscópio manual**Fig 2. Dermatoscópio digital****Fig 3. Imagem de lesão melanocítica ao dermatoscópio**

Além da dermatoscopia, outras técnicas não-invasivas surgiram para tentar aumentar a acurácia diagnóstica do MC, como microscopia confocal, tomografia de coerência óptica e ultrasonografia de alta resolução.⁶ Entretanto, o diagnóstico

definitivo do melanoma segue sendo realizado através da biópsia excisional com exame histológico.⁷

Dessa forma, diante de uma lesão melanocítica suspeita de MC ao exame clínico e dermatoscópico, estão indicadas a exérese completa da lesão e sua análise histológica. O exame histológico do MC revelará detalhes da lesão, como: tipo de melanoma, espessura tumoral (Breslow), nível de invasão (Clark), presença de regressão ou ulceração e índice mitótico. Todos esses dados contribuem para a avaliação da agressividade do tumor e seu prognóstico. Quando há dúvidas sobre a origem do tumor cutâneo, as técnicas imunohistoquímicas auxiliam no diagnóstico, sendo que a coloração das células pelos marcadores S-100, Melan-A, Mart-1, HMB-45 e SOX-10 sugerem o diagnóstico de melanoma.⁴⁴

O MC apresenta quatro principais subtipos histológicos, que se refletem em diferentes comportamentos clínicos e biológicos. São eles: melanoma de espalhamento superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma e melanoma lentiginoso acral.⁴⁵ Estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre revelou que, também no nosso meio, o subtipo histológico predominante é o melanoma de espalhamento superficial (61,2%), seguido do melanoma nodular (24%), lentigo maligno melanoma (12,6%) e melanoma lentiginoso acral (2,9%).⁴¹

O melanoma de espalhamento superficial é o mais frequente na população branca. Ocorre principalmente no tronco de homens e nas extremidades inferiores de mulheres. A idade média de início encontra-se entre 30 e 50 anos e sua manifestação clínica mais habitual é a de uma mancha com várias cores, usualmente assimétrica e de bordas irregulares.⁴⁵

O melanoma nodular usualmente é o mais espesso e de crescimento mais rápido. As localizações mais comuns são extremidade inferior e tronco. Caracteriza-se por pápula ou nódulo com tonalidade marrom-escura ou negra, que pode ulcerar e sangrar. Algumas vezes manifesta-se como nódulo amelanótico, tornando seu diagnóstico mais difícil.⁴⁶

O lentigo maligno melanoma tipicamente ocorre em locais de exposição solar crônica, como: cabeça, pescoço e braços. Seu crescimento é lento e usualmente acomete indivíduos idosos.⁴⁷

O melanoma lentiginoso acral é mais freqüente em negros e asiáticos. Ocorre na região palmoplantar e no aparelho ungueal. Manifesta-se habitualmente como uma lesão de várias cores ou enegrecida, bordas irregulares e frequentemente ulcerada. No aparelho ungueal, caracteriza-se pelo surgimento de uma estria longitudinal acastanhada (melanoníquia). O local mais acometido é o hálux. O sinal de Hutchinson (área cutânea acastanhada ou negra na região da cutícula ou periungueal) é de grande valor no diagnóstico. O sol não parece desempenhar papel importante na etiopatogenia desse subtipo de melanoma. O prognóstico é ruim pelo fato de habitualmente o paciente demorar a buscar atendimento médico.⁴⁵⁻⁴⁷

Os demais achados do exame histológico são importantes para o prognóstico do MC e serão descritos a seguir.

Melanoma – Prognóstico:

Vários fatores contribuem para a avaliação do prognóstico do MC. De acordo com a última publicação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), os fatores prognósticos mais relevantes na avaliação do MC são: espessura de Breslow e biópsia do linfonodo sentinela.⁸

Independentemente do subtipo histológico, a espessura de Breslow, ou seja, a profundidade da lesão medida em milímetros do topo da camada granulosa da epiderme até a célula neoplásica mais profunda no derma subjacente, é o fator prognóstico mais importante da lesão primária do MC.⁴⁶ Os melanomas podem ser classificados em finos (< 1 mm), intermediários (1 a 4 mm) ou espessos (> 4mm).⁴⁹

O nível de invasão do melanoma (nível de Clark) é dividido em: nível I - neoplasia confinada à epiderme; nível II – invasão do derma papilar; nível III –

preenchimento de todo o derma papilar; nível IV - penetração do derma reticular e nível V – invasão do hipoderma.⁵⁰ Embora anteriormente tenha sido considerado de grande relevância, o nível de Clark não é tão objetivo e é menos reprodutível entre diferentes observadores do que a espessura de Breslow. Por isso, de acordo com a última publicação da AJCC, o nível de invasão deve ser considerado apenas quando o índice mitótico não puder ser classificado.^{8,51}

Outros achados histopatológicos descritos como fator prognóstico desfavorável no MC são: presença de ulceração, alto índice mitótico, ausência de infiltrado invadindo o tumor, presença de áreas de regressão espontânea, satelitose, angiotropismo, invasão vascular e linfática.^{52,53}

A biópsia do primeiro linfonodo que drena a região do tumor, chamada biópsia do linfonodo sentinela (BLS), é uma técnica que permite a remoção de determinados linfonodos, que têm maior chance de conter metástases de MC. Isso evita complicações como linfedema, trombose venosa profunda e tromboflebite, que costumavam ocorrer quando era realizada a dissecação completa dos linfonodos regionais.⁵⁴ A BLS baseia-se na hipótese de que a disseminação hematogênica ocorre após a disseminação linfática, embora existam controvérsias a respeito disso.⁵⁵ Acredita-se que, se o linfonodo sentinela é negativo para metástases, então também ainda não deverá haver metástases em outros linfonodos regionais.⁵⁶

Pacientes que apresentam MC com Breslow > 1 mm ou < 1 mm com ulceração, alto índice mitótico, regressão espontânea ou Clark IV ou V têm indicação de realizar a BLS.⁵⁷ A técnica utilizada hoje consiste na injeção intradérmica de ^{99m}Tecnécio-coloidal ou corante azul patente ao redor da lesão cutânea e, 10 minutos após a injeção, realização de imagens de linfocintilografia para obter com precisão o local de drenagem do linfonodo sentinela. Durante a cirurgia, utiliza-se o equipamento *gamma-probe* para verificar o local de maior captação do radiofármaco e, com isso, limitar o tamanho da incisão necessária para remover o linfonodo sentinela. Os linfonodos são então analisados histologicamente para verificar a presença ou não de metástase.⁵⁸ Entretanto, resultados falso-negativos são encontrados em 16 a 38% dos casos, o que pode ocorrer pelo fato de o conceito de disseminação sequencial não se

aplicar em todos os pacientes ou por as células tumorais estarem ainda em trânsito no momento da BLS.⁵⁹ A taxa de positividade para metástases da BLS é, em média, de 15 - 24%, sendo de 4 - 5% para melanomas finos (<1mm) e 32 - 35% para melanomas espessos (>4mm).⁶⁰

Nos países desenvolvidos, a sobrevida média estimada é de 73%, enquanto nos países subdesenvolvidos é de 56%.³ Os anexos I e II contém os critérios para a classificação TNM e o estadiamento do melanoma. A sobrevida em 5 anos dos pacientes com MC estágio I é de 92 – 97%, para estágio II é de 53 – 81%, para estágio III é de 40 – 78% e para estágio IV é de 15 a 20%.⁶¹

Melanoma – Tratamento:

Todas as lesões cutâneas pigmentadas nas quais o melanoma está entre as hipóteses diagnósticas devem, sempre que possível, ser completamente removidas através de biópsia excisional com margens mínimas de pele normal adjacente.⁶² Exérese tangencial (shaving) deve ser desencorajada, pois pode subestimar a verdadeira espessura tumoral e confundir as decisões terapêuticas subseqüentes, que são baseadas na espessura, ulceração e atividade mitótica da lesão. O MC pode ser fatal; por isso, todas as lesões cutâneas que o incluem no diagnóstico diferencial devem ser biopsiadas e analisadas histologicamente.

A espessura de Breslow determinará as margens cirúrgicas definitivas. Ou seja, após a biópsia excisional e exame anatomopatológico, o paciente deve ser submetido a uma nova cirurgia para ampliação de margens. A Tabela 1 mostra as margens recomendadas.⁶³ O propósito da margem cirúrgica é garantir a completa remoção da lesão primária e qualquer célula residual de melanoma que pode ter se espalhado pela pele ao redor, reduzindo a chance de recorrência local.

Tabela 1. Margens cirúrgicas recomendadas no melanoma baseadas na espessura de Breslow.

Espessura de Breslow	Margens cirúrgicas
<i>In situ</i>	0,5 cm
<1 mm	1 cm
1,01 – 2 mm	1-2 cm
2,01 – 4 mm	2-3 cm
>4 mm	3 cm

Pacientes que apresentam melanoma com Breslow > 1 mm ou < 1 mm com achados de alto risco (ulceração, elevado índice mitótico, regressão espontânea ou Clark IV ou V) têm indicação de realizar a BLS.¹⁰⁻¹³ Todos os pacientes com BLS positiva e em bom estado geral devem realizar dissecação nodal completa. A presença de metástase em outros linfonodos, além do linfonodo sentinela, é um indicador de mau prognóstico.⁵⁷

O seguimento dos pacientes com MC deve ser feito da seguinte forma:⁶⁴

- Estádio I: exame dermatológico (trimestral no primeiro ano após o diagnóstico, semestral no segundo ano, anual a partir do terceiro ano.
- Estádio II: exame dermatológico (trimestral do primeiro ao terceiro ano, semestral no quarto e quinto anos e anual até o fim da vida) e exames laboratoriais (hemograma (HMG), provas de função hepática (PFH) e desidrogenase láctica (LDH).

- Estádio III: exame dermatológico (mesmo que Estádio II), exames laboratoriais (HMG, PFH e LDH) e exames de imagem (tomografia computadorizada (TC) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)).
- Estádio IV: exame dermatológico (trimestral), exames laboratoriais (HMG, PFH e LDH) e exames de imagem (TC ou PET-CT trimestral até o quinto ano e anual até o fim da vida).

Intervenções cirúrgicas seletivas devem ser realizadas para erradicar recorrências locorregionais. Metástases em trânsito, definidas como aquelas que surgem na pele ou tecidos moles entre o local primário e seu local anatômico de drenagem linfática, são formas frequentes de recorrência locorregional. O sucesso da retirada de lesões metastáticas depende da compreensão do comportamento biológico do MC e do curso da doença naquele paciente em particular. Recorrências isoladas em tecidos moles ou pulmões podem ser ressecadas com excelentes resultados. A retirada de metástases cerebrais ou hepáticas costumam ter resultados mais modestos.^{65,66}

A imunoterapia tem sido avaliada para tratar pacientes com MC metastático. Várias citocinas foram estudadas e o Interferon-alfa (IFN- α) foi o primeiro a demonstrar atividade antitumoral. Em 1995, o IFN- α 2 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento adjuvante do melanoma Estádio IIB/III.⁶⁷ Terapias sistêmicas atuais incluem a administração de citocinas imuno-estimulantes, imunização com células cancerosas, transferência de células T, inibidores de oncogenes do melanoma e anticorpos bloqueadores contra moléculas imuno-inibitórias.⁶⁸

Mais recentemente, agentes biológicos têm sido estudados no tratamento do melanoma. Terapia para MC metastático usando agentes biológicos, como vemurafenib (PLX4032) para MC associado a mutação do gene BRAF V600, resulta em regressão tumoral parcial ou completa na maioria dos pacientes, com estimativa média de sobrevida maior que 7 meses. Os efeitos colaterais incluem artralgia, rash, náusea, fotossensibilidade, fadiga e prurido.⁶⁹

^{99m}Tecnécio-sestamibi – Aspectos Gerais

Os radiotraçadores, utilizados nos exames de diagnóstico por imagem, são materiais radioativos produzidos por fissão ou bombardeamento de partículas, que alteram a razão nêutron/próton do núcleo do átomo e assim geram isótopos instáveis. A quantidade de radioatividade presente (número de desintegrações por segundo) é referida como atividade. Antigamente, a unidade de radioatividade utilizada era o curie (Ci), que é $3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo. Como era uma unidade pouco prática, foi substituída por uma unidade internacional chamada becquerel (Bq), que representa 1 desintegração por segundo.⁷⁰

O ^{99m}Tecnécio preenche a maioria dos critérios de um radionuclídeo ideal e é usado em mais de 70% dos exames de imagem da Medicina Nuclear nos Estados Unidos. Ele é obtido pela irradiação do molibdênio e sua meia-vida é de 6 horas. Este radioisótopo deixa o plasma em segundos, distribui-se no fluido extracelular e rapidamente concentra-se nas glândulas salivares, plexo coróide, tireóide, mucosa gástrica e tecido mamário funcionante. É capaz de cruzar a placenta de gestantes. Sua excreção é feita pelos sistemas renal e gastrointestinal.⁷⁰

Os radioisótopos podem se acumular em neoplasias, sendo que os mais utilizados em exames de imagem para detecção de tumores são: ⁶⁷Gálio, ²⁰¹Tálio, ^{99m}Tecnécio-sestamibi (MIBI) e ¹⁸flúor-desoxiglicose. As imagens podem ser obtidas através de equipamentos tradicionais (gamma-câmera) ou PET-CT.

O MIBI é uma isonitrila catiônica e, após sua injeção intravenosa, distribui-se pelo fluxo sanguíneo e localiza-se no miocárdio, tireóide, glândulas salivares, baço, rins, bexiga, pulmões, músculo esquelético, fígado, vesícula biliar e intestino. É muito utilizado em exames cardiológicos, pois liga-se em mitocôndrias citoplasmáticas do miocárdio e permite que a perfusão miocárdica seja avaliada através do exame de imagem (cintilografia). Além disso, o MIBI é capaz de se concentrar em diversos tumores. Embora o exato mecanismo da captação do MIBI pelos tumores seja incerto,

fatores importantes neste processo incluem sua lipofilidade, que permite seu transporte passivo através das membranas celulares tumorais, e sua captação ativa pelas mitocôndrias.⁷⁰

A maioria dos exames de imagem que utilizam radioisótopos são feitos através de equipamentos modernos, que são as câmaras de cintilação tomográficas (Figura 3), também chamadas de tomografia por emissão de fóton único (SPECT, do inglês: *Single Photon Emission Computed Tomography*). Diferentemente dos exames radiológicos, as imagens de Medicina Nuclear fornecem informações funcionais ou metabólicas. As imagens tradicionais são formadas pela detecção dos fótons emitidos pelo radiofármaco. Os exames têm alta sensibilidade e especificidade e fornecem, de forma não-invasiva, imagens contendo informações qualitativas e quantitativas de processos biológicos normais e patológicos.⁷¹

Outro equipamento utilizado para detectar a captação de radiofármacos pelos diferentes órgãos é o *gamma-probe* (Figura 4). Este equipamento portátil possui um contador de radiação (tubo Geiger-Muller), que permite a contagem da emissão radioativa por determinado local anatômico após a injeção de radioisótopos. Tem sido amplamente utilizado em cirurgias de câncer de mama e paratireóide e também durante a BLS.⁷²



Figura 3. Câmara cintilográfica (SPECT)



Figura 4. *Gamma-probe*

^{99m}Tecnécio-sestamibi e Melanoma

O MIBI tem sido estudado em diversos tumores e é útil na detecção de lesões primárias e metastáticas.¹⁴⁻¹⁹ Os mecanismos envolvidos na localização do MIBI estão provavelmente relacionados com a retenção do traçador nas mitocôndrias, devido ao potencial elétrico negativo nas membranas secundário ao intenso metabolismo das células malignas.^{20,21} Desde a década de 90, há relatos de casos de captação deste radiotraçador pelo melanoma.^{14,23-37} Alonso e colegas verificaram a captação de MIBI pela lesão primária de melanoma em 2 casos. Para isto, injetaram intravenosamente 740 MBq (20 mCi) do traçador e, 10 minutos após a injeção, obtiveram imagens planares das lesões que, ao exame histológico, confirmadamente eram melanomas.²⁴ O mesmo autor, estudando tumores oculares, avaliou a captação de MIBI em 16 lesões (8 melanomas, 2 carcinomas epidermóides, 1 linfoma, 1 metástase de câncer de mama, 2 nevos, 1 calcificação ocular e 1 inflamação uveal). Todas as lesões cancerosas captaram o traçador (exceto um caso de melanoma, que foi falso-negativo), enquanto as lesões benignas (calcificação e nevos) foram negativas ao SPECT e a inflamação uveal foi um falso-positivo. Com este estudo, o SPECT com MIBI mostrou-se uma técnica altamente sensível (sensibilidade de 92%) na detecção de tumores oculares.³⁰ Em 2002, Jang Kim e colegas relataram a detecção de melanoma primário e metastático na pele do membro inferior de um paciente utilizando este mesmo radiotraçador.³⁴ Além da utilidade diagnóstica em lesões primárias de melanoma cutâneo e ocular, há relatos também de detecção de melanoma de leptomeninges com MIBI.^{25,31}

Estudos foram realizados para avaliar a utilidade do MIBI também na identificação de metástase de melanoma em linfonodos. Soler e colegas analisaram 30 pacientes com suspeita de metástase linfonodal e, destes, 17 casos confirmadamente apresentavam metástase, sendo que a captação de MIBI foi positiva em 16 casos.¹⁴ Outro estudo, utilizando cintilografia de corpo inteiro com MIBI foi capaz de identificar corretamente 68 (92%) das 74 lesões metastáticas localizadas em diferentes sítios: linfonodos regionais (n=23), linfonodos não-regionais (n=10), pele (n=16), cérebro

(n=6), pulmão (n=8), osso (n=4) e mama (n=1).²⁶ Um relato de caso publicado em 2010 revelou a identificação de uma lesão clinicamente oculta de metástase de melanoma subcutâneo utilizando MIBI e *gamma-probe*.³⁷ Comparação entre a sensibilidade da BLS e do MIBI mostrou especificidade de 93% e sensibilidade de 83% na detecção de metástase linfonodal com MIBI, concluindo que, apesar da sensibilidade da BLS ser maior, o MIBI é útil como procedimento alternativo no estadiamento de pacientes que não são bons candidatos a BLS.³⁶

O fato de tanto lesões primárias quanto metastáticas de melanoma captarem MIBI evidencia o potencial deste traçador no diagnóstico do melanoma. Não há, até o momento, estudos com uma série de casos de melanoma para avaliação da utilidade do MIBI no diagnóstico da lesão primária e nem avaliação da intensidade da captação deste traçador com *gamma-probe* e sua correlação com a espessura de Breslow.

O diagnóstico da lesão primária de melanoma cutâneo de forma não-invasiva evitaria a exérese desnecessária de lesões benignas. A avaliação da lesão em etapa única permitiria que a lesão fosse excisada já com as margens necessárias para remoção completa com segurança, evitando que o paciente tenha que se submeter a nova cirurgia para ampliação de margens. Além disso, a realização do diagnóstico e do estadiamento em um único exame permitiria um melhor planejamento terapêutico.

OBJETIVOS:**Objetivo principal:**

- Avaliar a correlação entre a intensidade de captação de MIBI pelo melanoma cutâneo e a espessura de Breslow.

Objetivos secundários:

- Comparar a média de captação de MIBI entre as lesões melanocíticas benignas e malignas.
- Verificar a captação do radiotraçador pelos linfonodos regionais.
- Verificar a ocorrência de captação pelos linfonodos com o resultado do exame anatomopatológico da biópsia do linfonodo sentinela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA:

1. Ashton-Prolla P, Bakos L, Junqueira G Jr, Giugliani R, Azevedo SJ, Hogg D. Clinical and molecular characterization of patients at risk for hereditary melanoma in southern Brazil. *J Invest Dermatol*. 2008 Feb;128(2):421-5.
2. Landi G, Polverelli M, Moscatelli G, Morelli R, Landi C, Fiscelli O, Erbazzi A. Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Jan;14(1):35-45.
3. Instituto Nacional do Câncer: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.html>. Acessado em 23 de janeiro de 2013.
4. Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa Mde P, Duarte EM. An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo - Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul;84(3):237-43.
5. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol*. 2010 Apr;49(4):362-76.
6. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep-Oct;60(5):301-16.
7. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2009 May;60(5):719-35.
8. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20 Suppl 6:vi14-21.
9. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*

2010;63(9):1401-1419.

10. Ross MI. Sentinel node biopsy for melanoma: an update after two decades of experience. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Dec;29(4):238-48.

11. Pettitt M, Allison A, Shimoni T, Uchida T, Raimer S, Kelly B. Lymphatic invasion detected by D2-40/S-100 dual immunohistochemistry does not predict sentinel lymph node status in melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Nov;61(5):819-28.

12. Sekula-Gibbs SA, Shearer MA. Sentinel node biopsy should be offered in thin melanoma with mitotic rate greater than one. *Dermatol Surg*. 2011 Aug;37(8):1080-8.

13. Phan GQ, Messina JL, Sondak VK, Zager JS. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control*. 2009 Jul;16(3):234-9.

14. Soler C, Perrot JL, Thiffet O, et al: The role of technetium-99m sestamibi single photon emission tomography in the follow-up of malignant melanoma and the detection of lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 24:1522, 1997.

15. Kao CH, Wang SJ, Chen CY, et al: Detection of esophageal carcinoma using Tc-99m MIBI SPECT imaging. *Clin Nucl Med* 19:1069, 1994.

16. Baillet G, Albuquerque L, Chen Q, et al: Evaluation of single-photon emission tomography imaging of supratentorial brain gliomas with technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 21:1061, 1994.

17. Alam MS, Kasagi K, Misaki T, et al: Diagnostic value of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in detecting thyroid cancer metastases: a critical evaluation. *Thyroid* 8:1091, 1998.

18. Moka D, Voth E, Dietlein M, et al: Technetium 99m-MIBISPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 128:29, 2000.

19. Kim SJ, Kim IJ, Kim YK, et al: Technetium-99m tetrofosmin scintimammography in suspected breast cancer patients: a comparison with technetium-

99m MIBI. *Medical Principles and Practice* 9:282, 2000.

20. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Kronauge JF, et al: Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells: Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 77:491, 1990.

21. Chen LB: Mitochondrial membrane potential in living cells. *Annu Rev Cell Biol* 4:155, 1988.

22. Park HM: Demonstration of metastatic melanoma by Tc-99m sestamibi imaging. *Clin Nucl Med*. 1996 Jan;21(1):63-4.

23. Alonso O, Martinez M, Delgado L, Lago G: 99Tcm-sestamibi uptake by malignant melanoma lesions. *Nucl Med Commun*. 1996 Jun;17(6):542-3.

24. Alonso O, Martinez M, Lago G, Bazzano C, Saadoun A, Mut F, Delgado L, Espasandin J, Touya E. Scintigraphic detection of invasive cutaneous malignant melanoma with Tc-99m MIBI. *Clin Nucl Med*. 1996 Jul;21(7):557-9.

25. Soler C, Beauchesne P, Moncet M, Perrot JL, Mosnier JF, Fotso MJ, Antoine JC, Brunon J, Dubois F. 99mTc-MIBI uptake in a primitive leptomeningeal melanoma. *Eur J Dermatol*. 1998 Apr-May;8(3):169-72.

26. Alonso O, Martinez M, Mut F, Delgado L, Lago G, De Boni D, Bazzano C, Núñez M, Garcés M, Muse IM, Roca R, Touya E, Espasandín J, Priario J. Detection of recurrent malignant melanoma with 99mTc-MIBI scintigraphy. *Melanoma Res*. 1998 Aug;8(4):355-60.

27. Perrot JL, Soler C, Tiffer O. Cutaneous malignant melanoma: scintigraphic detection of recurrent disease with Tc 99m MIBI. *Eur J Dermatol*. 1998 Mar;8(2):138.

28. Sarikaya I, Ibiş E, Günalp I, Aras G: Ocular malignant melanoma detected with Tc-99m MIBI and Tc-99m HMPAO. *Clin Nucl Med*. 1999 Aug;24(8):624-5.

29. Partap VA, Hickeson M, Joshi U. Metastatic melanoma detected by Tc-99m

sestamibi during routine cardiac imaging. *Clin Nucl Med*. 1999 Dec;24(12):975-6.

30. Alonso O, Núñez M, Cánepa J, Guisoli P, Mut F, Lago G, Touya E. Evaluation of ocular tumors with technetium-99m-MIBI: planar pinhole technique or SPECT? *J Nucl Med Technol*. 2000 Jun;28(2):85-7.

31. Tosaka M, Tamura M, Oriuchi N, Horikoshi M, Joshita T, Sugawara K, Kobayashi S, Kohga H, Yoshida T, Sasaki T. Cerebrospinal fluid immunocytochemical analysis and neuroimaging in the diagnosis of primary leptomeningeal melanoma. Case report. *J Neurosurg*. 2001 Mar;94(3):528-32.

32. Augusseau-Caillet A, Soler C, Teyssier F, Perrot JL, Tiffet O, Cambazard F, Cuilleret J, Dumollard JM. Interest of PS100 assay when (99m)Tc sestamibi scintigraphy failed to identify lymph node metastases of melanoma. *Eur J Dermatol*. 2001 Sep-Oct;11(5):432-5.

33. Alonso O, Martínez M, Lago G, Espasandin J. Preoperative evaluation of sentinel lymph node status in melanoma by means of (99m)Tc-MIBI and lymphoscintigraphy: a case report. *J Nucl Med Technol*. 2001 Sep;29(3):152-3.

34. Jang Kim S, Won Seok J, Ju Kim I, Ki Kim Y. Tc-99m MIBI scintigraphy in a patient with primary and metastatic malignant melanoma. *Clin Nucl Med*. 2002 May;27(5):351-3.

35. Alonso O, Martínez M, Delgado L, De León A, De Boni D, Lago G, Garcés M, Fontes F, Espasandín J, Priario J. Staging of regional lymph nodes in melanoma patients by means of 99mTc-MIBI scintigraphy. *J Nucl Med*. 2003 Oct;44(10):1561-5.

36. Alonso O, Martínez M, Delgado L, Lago G, Juri C, Borges AL, Lopes de Amorim MC, de Boni D, Espasandín J, Priario J. Comparison of 99mTc-MIBI scintigraphy and sentinel node biopsy in the detection of occult lymph node metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol*. 2003 Sep-Oct;13(5):449-54.

37. Probst S, Lee J, Tu T, Berman R, Friedman K. Tc-99m sestamibi SPECT/CT with volumetric reconstruction for radioguided occult lesion localization and surgical

excision of melanoma metastasis. *Clin Nucl Med*. 2010 Mar;35(3):165-7.

38. Liu ZJ, Herlyn M. Molecular biology of cutaneous melanoma. Em: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: principle and practice of oncology*. 7ª edição. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 1746-53.

39. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150:179-85.

40. Jones WO, Harman CR, Ng AK, Shaw JH. Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world. *World J Surg* 1999;23:732-5.

41. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhake CL, Dzekaniak KS, Gleisner AL. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002 Sep;41(9):557-62.

42. Bakos RM, Besch R, Zoratto GG, Godinho JM, et al. The CDKN2A p.A148T variant is associated with cutaneous melanoma in Southern Brazil. *Exp Dermatol*. 2011 Nov;20(11):890-3.

43. STOLZ, Wilhelm. *Color atlas of dermatoscopy*. 2nd ed. Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2002.

44. Wong CY, Helm MA, Kalb RE, Helm TN, Zeitouni NC. The Presentation, Pathology, and Current Management Strategies of Cutaneous Metastasis. *N Am J Med Sci*. 2013 Sep;5(9):499-504.

45. Langley RGB, Barnhill RL, Jr. Mihm MC, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Neoplasms: Cutaneous Melanoma. In: Freedberg IM EA, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, editores. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6a ed. Estados Unidos da América: Mc Graw-Hill; 2003. p. 917-47.

46. Thompson JK , Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005;365(9460):687-701.

47. Miller JA, Mihm Jr. MC. Melanoma. *N Eng J Med* 2006;355(1):51-65.
48. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
49. McClain SE, Shada AL, Barry M, Patterson JW, Slingluff CL Jr. Outcome of sentinel lymph node biopsy and prognostic implications of regression in thin malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2012 Aug;22(4):302-9.
50. Clark W, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-27.
51. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol.* 2009 December 20; 27(36): 6199–6206.
52. Barnhill RL. *Pathology of Malignant Melanoma.* 1a ed. New York: Springer; 2004.
53. Lomuto M, Calabrese P, Giuliani A. Prognostic signs in melanoma: state of the art. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 May;18(3):291-300.
54. Thompson JF, Stretch JR, Uren RF, Ka VS, Scolyer RA. Sentinel node biopsy for melanoma: Where have we been and where are we going? *Ann Surg Oncol* 2004;11:147S- 151S.
55. Huang CL, Provost N, Marghoob AA, Kopf AW, Levin L, Bart RS. Laboratory tests and imaging studies in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:451-463.
56. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-767.
57. Silva E. Adjunct primer for the use of national comprehensive cancer network

guidelines for the surgical management of cutaneous malignant melanoma patients. *World J Surg Oncol*. 2012 Apr 6;10:54.

58. Landi G, Polverelli M, Moscatelli G, Morelli R, Landi C, Fiscelli O, Erbazzi A. Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Jan;14(1):35-45.

59. Nieweg OE. False-negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2089-91.

60. Pettitt M, Allison A, Shimoni T, Uchida T, Raimer S, Kelly B. Lymphatic invasion detected by D2-40/S-100 dual immunohistochemistry does not predict sentinel lymph node status in melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Nov;61(5):819-28.

61. Shenenberger DW. Cutaneous malignant melanoma: a primary care perspective. *Am Fam Physician*. 2012 Jan;85(2):161-68.

62. Balch CM, Milton GW, Shaw H, Soong S: Surgical Management of Primary Melanoma *in* Cutaneous Melanoma J B Lippincott Co; 1985, 74-78.

63. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163 (2): 238-256.

64. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al.; Melanoma Study Group of Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(4):490–513.

65. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL: Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004, 139:961-966, discussion 966-967.

66. Rose DM, Essner R, Hughes MD, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, Thompson JF, Morton DL: Surgical resection for metastatic melanoma to the liver. *Arch Surg* 2001, 136:950-955.

67. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol*. 2001;19:2370-2380.

68. Sapoznik S, Hammer O, Ortenberg R, et al. Novel anti-melanoma immunotherapies: disarming tumor escape mechanisms. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:818214.

69. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:809–19

70. METTLER, Fred A. *Essentials of nuclear medicine imaging*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998.

71. RAMOS, Celso Darío. *PET e PET/CT em oncologia*. 1ª. ed. São Paulo, Editora Atheneu, 2011.

72. Bitencourt AG, Lima EN, Pinto PN, Martins EB, Chojniak R. New applications of radioguided surgery in oncology. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009 May;64(5):397-402.

ARTIGO 1 EM INGLÊS**Investigative Report****Correlation between Breslow thickness and Technetium-99m-sestamibi uptake in cutaneous melanoma**

¹ Nathália MASIERO

¹ Manuela MARTINS COSTA

² Paulo Ricardo MASIERO

¹ Luciana ROSA

¹ Renato BAKOS

³ Andre CARTELL

⁴ Alceu MIGLIAVACCA

¹ Lucio BAKOS

1 Department of Dermatology

2 Department of Nuclear Medicine

3 Department of Pathology

4 Department of Surgery

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90035-903 Porto Alegre

Brazil

Reprints

Nathália Masiero

nasoles@hotmail.com

ABSTRACT

Background Technetium-99m-sestamibi (MIBI) is a radiopharmaceutical that has well-known tumor- seeking properties. We evaluated the correlation between Breslow thickness and MIBI uptake by cutaneous melanoma (CM).

Material and Methods Patients with suspicious melanocytic lesions received intravenous injections of 740 – 1110 Mbq of MIBI. Using a gamma probe, the number of radioactive counts at the skin was considered to determinate the MIBI uptake intensity. SPECT imaging of the lesion site and respective lymph node region was obtained.

Results There was a strong positive correlation between MIBI uptake intensity and Breslow thickness ($r_s = 0.74$, $P = 0.003$). There was a statistically significant difference ($P < 0.001$) between lesions with Breslow thickness < 1 mm (MIBI uptake intensity = 1.23 ± 0.28 radioactive counts) and Breslow thickness > 1 mm (MIBI uptake intensity = 2.32 ± 0.32 radioactive counts).

Discussion The possibility of correlating MIBI uptake intensity with Breslow categories may facilitate surgical procedures, reducing morbidity and costs.

Keywords: Breslow, gamma-probe, melanoma, sestamibi, SPECT

Introduction

The incidence of cutaneous melanoma (CM) is increasing more rapidly than any other cancer [1]. The highest reported incidence has been in New Zealand [2], country situated at a latitude similar to Rio Grande do Sul, Southern Brazil. For the year 2012, in Brazil, the estimative is the occurrence of 7,830 new cases of CM [3]. Despite all the advances in melanoma diagnosis during recent years [4] and although melanoma is amenable to early detection, there has been no decline in the mortality rates from this disease [5]. Given its propensity to metastasize and lack of effective therapies for most patients with advanced disease, early detection of melanoma is a clinical imperative. A variety of new technologies, such as dermoscopy, confocal microscopy and optical coherence tomography, have been used to facilitate early CM diagnosis. Dermoscopy, introduced into clinical practice in the 1990s, improved the sensitivity and specificity of clinical diagnosis of melanoma from 71 to 90% [4]. However, there are no non-invasive techniques for definitive diagnosis of melanoma and the “gold standard” remains biopsy with histologic examination [6].

A key new feature of the current 2009 American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system, when compared with the previous 1997 system, includes tumor thickness rather than level of invasion as a primary determinant for staging.

Technetium-99m-sestamibi (MIBI) is a radiopharmaceutical used routinely for cardiologic scintigraphy, which also has well-known tumor-seeking properties. It has been used successfully to detect various tumors, including lung cancer, brain tumors, breast cancer and primary and metastatic melanoma [7 -12]. The mechanisms involved in MIBI uptake in tumor cells are probably related to intracellular retention of the tracer due to strongly negative potentials across the membrane bilayers secondary to

increased metabolic requirements of these cells [13]. Furthermore, the low expression of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein observed on plasma membranes from melanoma cells could also contribute to the tumor retention of this tracer, as MIBI has been validated as a transport substrate of both proteins [14 -16].

This study was designed to evaluate the correlation between Breslow thickness and MIBI uptake by primary CM lesions. No studies exist that evaluate the intensity of MIBI uptake by cutaneous lesions using a gamma-probe.

Materials and Methods

We conducted a prospective clinical research study according to a protocol approved by the local ethics committee. Patients were recruited by a dermatologist on the grounds of a clinically and dermoscopically suspicious melanocytic lesion.

After giving their informed consent, patients received intravenous injections of 740 – 1110 Mbq of MIBI. The radiopharmaceutical was injected into an antecubital vein contralateral to the lesion, in order to avoid non-specific accidental tracer accumulation in regional lymph nodes due to extravasation at the injection site. After 10 minutes, gamma-probe was used to detect the intensity of MIBI uptake by the cutaneous lesion and at two equidistant points on normal skin. The ratio number of radioactive counts in the cutaneous lesion /mean of radioactive counts in normal skin was considered to determinate the MIBI uptake intensity. Planar or Single-photon emission computed tomography (SPECT) scintigraphic imaging of the lesion site and respective lymph node region was obtained from all patients. The equipment consists of a large-field-of-view rectangular gamma camera (General Electrical, Infinia, Chicago, USA) fitted with a low energy, high resolution collimator. Images were acquired over 360° in 64 angular steps, using a 128 x 128 matrix and an acquisition time of 20 s per frame. A lesion was defined as a focus of increased MIBI uptake at the local site and/or in a lymph node basin compared with the intensity of surrounding activity. Images were interpreted by a well- trained nuclear medicine physician and classified as positive or

negative to MIBI uptake. Images were interpreted as true-positive when malignant melanoma was confirmed by histopathology.

After scintigraphy, excision of the cutaneous lesion and histological analysis were performed. Lesions with Breslow thickness >1 mm, Breslow thickness <1mm with ulceration/regression and/or scintigraphic increased uptake of MIBI at lymph node regions underwent sentinel lymph node biopsy.

Data were analyzed using SPSS version 18.0. Sample characteristics are given as frequencies, means, standard deviations and ranges. Quantitative variables were compared using the Student's t test and were associated using Spearman's correlation coefficient. When the P value was less than 0.5, the association was considered statistically significant.

Results

Sixteen consecutive adult patients with 20 suspicious melanocytic lesions were investigated (8 males, 8 females, age range 34 – 81 years, mean 61 years). Nine (56.3%) patients were skin phototype II.

From 20 selected lesions, 14 were melanoma and 6 were melanocytic nevi. Eight (57.1%) were superficial spreading melanoma, 4 (28.6%) were lentigo maligna melanoma, 1 (7.1%) was nodular and 1 (7.1%) was acral lentiginous melanoma. Five lesions (35.7%) were non-invasive (in situ). Median Breslow thickness was 0.45 mm (range 0.30 – 14.9 mm). Only one lesion presented ulceration (7.1%) and 3 (21.4%) presented regression.

Table 1 shows the study findings for each lesion.

Table 1. Lesions locations and findings:

Lesion no.	Cutaneous lesion site	MIBI intensity	SPECT lesion	SPECT lymph node	Histology	Breslow mm	Sentinel lymph node
1	Trunk	0.9	-	-	Nevus	NA	NP
2	Trunk	0.9	-	-	Nevus	NA	NP
3	Trunk	1.0	-	-	Nevus	NA	NP
4	Trunk	1.0	-	-	Nevus	NA	NP
5	Trunk	1.1	-	-	Nevus	NA	NP
6	Trunk	1.2	-	-	Nevus	NA	NP
7	Trunk	0.9	-	-	Melanoma <i>in situ</i>		NP
8	Trunk	1.0	-	-	Melanoma <i>in situ</i>		NP
9	Upper extremity	1.0	-	-	Melanoma <i>in situ</i>		NP
10	Upper extremity	1.3	-	-	Melanoma <i>in situ</i>		NP
11	Upper extremity	1.5	-	-	Melanoma <i>in situ</i>		NP
12	Trunk	1.7	-	-	Melanoma	0.3	NP

13	Trunk	1.0	-	-	Melanoma	0.4	-
14	Trunk	1.0	-	-	Melanoma	0.5	NP
15	Upper extremity	1.5	-	-	Melanoma	0.5	NP
16	Trunk	1.3	-	-	Melanoma	0.6	NP
17	Upper extremity	2.8	+	-	Melanoma	2.6	-
18	Lower extremity	2.2	+	+	Melanoma	3.8	-
19	Lower extremity	2.2	+	+	Melanoma	11.5	+
20	Head	2.1	+	-	Melanoma	14.9	-

MIBI = Technetium-99m-sestamibi, NP = not performed, NA = not applicable, SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography

The mean MIBI uptake intensity was 1.54 (\pm 0.58) radioactive counts in melanomas and 1.04 (\pm 0.10) radioactive counts in melanocytic nevi ($P = 0.007$) (*Fig 1*).

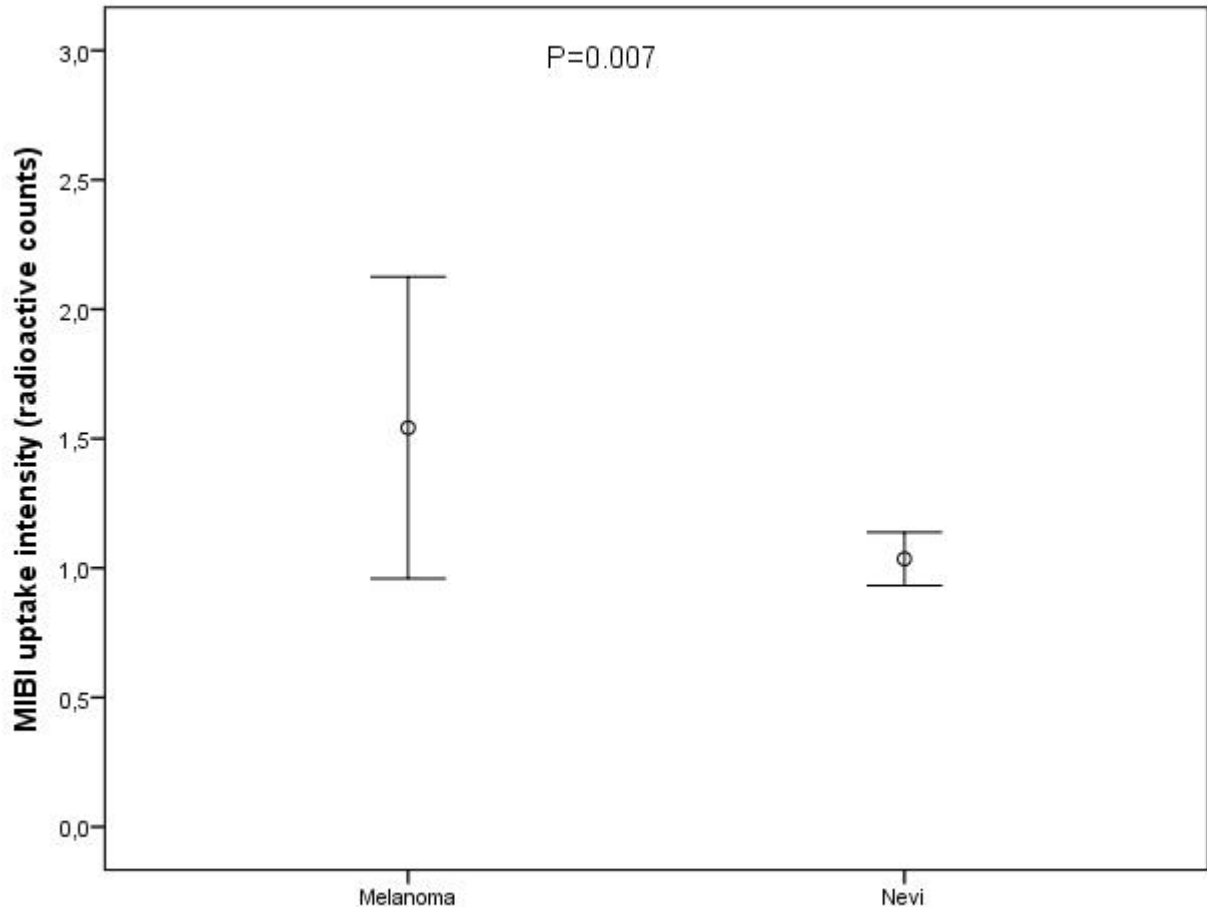


Fig 1. Mean MIBI uptake intensity in melanomas and melanocytic nevi.

The sensitivity and specificity of MIBI intensity for detecting melanoma were 64.3% and 66.7% respectively, considering a cutoff value of 1.1 radioactive counts. There was strong positive correlation between MIBI uptake intensity and Breslow thickness ($r_s = 0.74$, $P = 0.003$). When grouping the lesions for Breslow categories, there was a statistically significant difference ($P < 0.001$) between lesions with Breslow thickness < 1 mm (MIBI uptake intensity = 1.23 ± 0.28 radioactive counts) and Breslow thickness > 1 mm (MIBI uptake intensity = 2.32 ± 0.32 radioactive counts) (*Figure 2*).

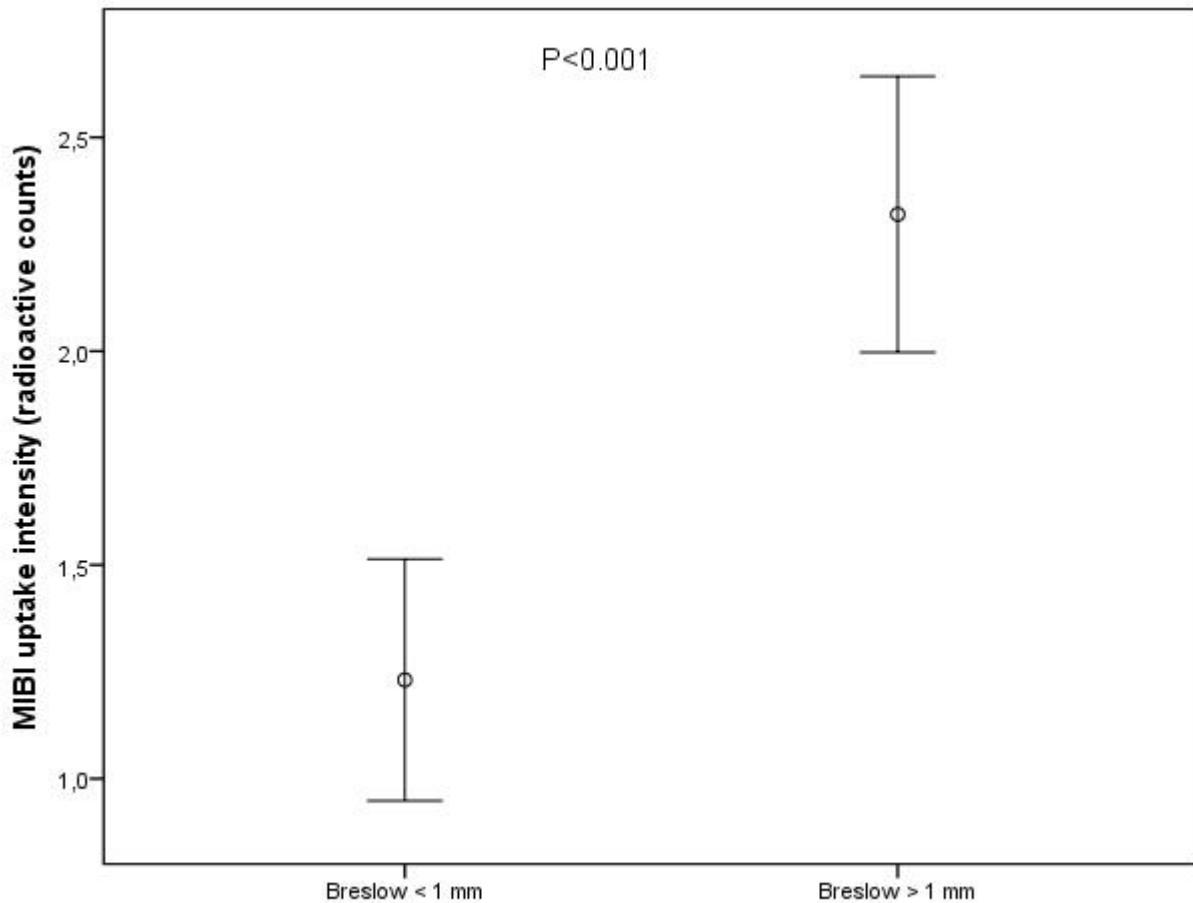


Fig 2. Mean MIBI uptake intensity in lesions Breslow < 1 mm and > 1 mm.

None of the nevi appeared on SPECT images. Of melanomas, 4 (28.6%) were SPECT positive at the cutaneous site. All presented Breslow thickness >1 mm. Probably due to the small sample and high number of nevi and in situ or thin melanomas, the sensibility of SPECT to detect cutaneous melanoma lesions was 28.6%, but its specificity was 100%. Five (37.5%) patients underwent sentinel lymph node (SLN) biopsy; 1 (20%) was positive for micrometastasis and 4 (80%) were negative. SPECT was positive at lymphatic regions in 2 (40%) patients; histology of SLN demonstrated that one of them had metastases (lesion 19) and the other (lesion 18) presented a false-positive reaction (due to lymphoid hyperplasia). The other 2 patients were SPECT-

negative at lymphatic regions; their SLN was also negative for metastases, confirming MIBI result. Lesion 20 had a Breslow thickness of 14.9 mm, MIBI uptake intensity 2.1 radioactive count, SPECT- positive at the cutaneous site. Although SPECT-negative at lymph node regions, which was confirmed by a sentinel node biopsy negative for metastasis, the patient was SPECT-positive at the thorax. Chest X-ray confirmed secondary implantations, suggestive of melanoma metastases (*Figure 3*).

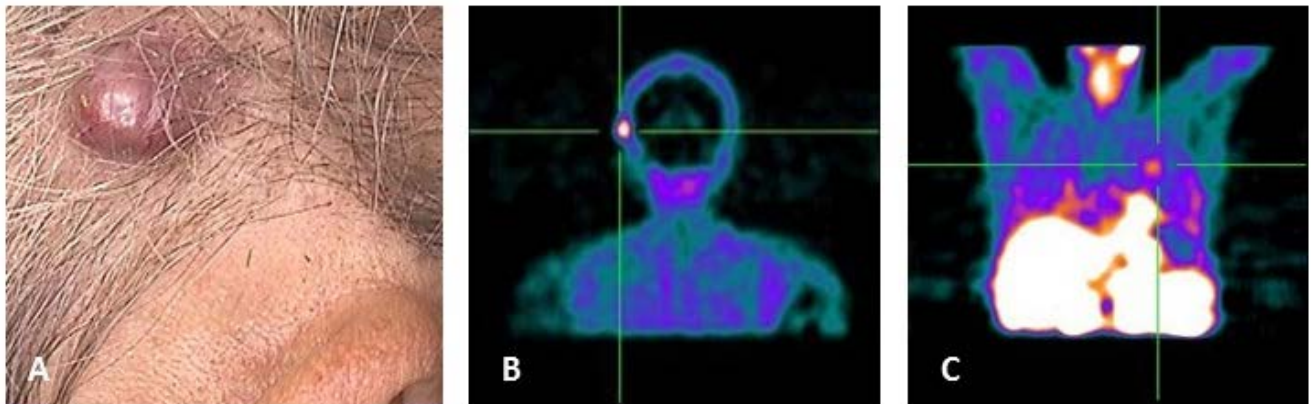


Fig 3. (A) Clinical presentation of nodular melanoma on right temporal region (B) SPECT image from cutaneous site showing increased MIBI uptake on right temporal region (C) SPECT image from lymph node region showing increased MIBI uptake on thorax .

Discussion

In our study, MIBI uptake intensity, analyzed by using a gamma-probe to count radiation emission at the cutaneous suspect lesion, was statistically different when comparing melanocytic nevi and melanoma ($P = 0.007$). Furthermore, there was a strong positive correlation between MIBI uptake intensity and Breslow thickness ($r_s = 0.74$, $P = 0.003$). This difference was also present when we grouped the lesions for Breslow categories ($P < 0.001$ for Breslow thickness < 1 mm *versus* Breslow thickness > 1 mm).

Reports suggest that MIBI scintigraphy is an accurate technique for the

detection of cutaneous melanoma and its lymph node and/or visceral metastasis [12, 13, 18-20]. In 1996, Alonso et al. reported the detection of cutaneous and metastatic melanoma in two cases of CM with Clark V and Breslow >4mm [20]. The same authors, evaluating the capability of MIBI to detect recurrent melanoma, reported that this radiopharmaceutical correctly identified 69 of 75 metastatic lesions (diagnostic accuracy 94%) in the following sites: regional lymph nodes (n = 24), non-regional lymph nodes (n = 10), skin or subcutaneous tissues (n = 16), brain/cerebellum (n = 6), lung (n = 8), bone (n = 4) and breast (n = 1) [21]. This group also studied ocular tumors and detected SPECT positivity on ocular melanomas and negativity on nevi [11]. Soler et al. studied the role of MIBI in the follow-up of melanoma and detection of lymph node metastasis and found diagnostic specificity of 100% and diagnostic sensitivity of 94% [13].

Until now, there have been no studies evaluating MIBI uptake intensity using a gamma-probe to detect cutaneous melanoma at its primary site. MIBI is a low-cost, readily available radiopharmaceutical and the imaging procedure can be performed using current nuclear equipment. In this study, although there is a significant difference between thin (<1 mm) and thick (>1 mm) melanomas, MIBI intensity at the lesion site is not different between benign nevus and in situ or thin melanomas. Then, MIBI seems to be useful mainly in thick (>1 mm) melanomas, as also confirmed by the positivity of the SPECT image only in these cases. The small sample size was a limitation of our study. However, the possibility of correlating MIBI uptake intensity with Breslow categories may facilitate surgical procedures, allowing the removal of melanomas with appropriate surgical margins and the performance or not of sentinel lymph node biopsy at the same surgical time, reducing morbidity and cost.

Conflict of interest: none

References:

1. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150:179-85.
2. Jones WO, Harman CR, Ng AK, Shaw JH. Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world. *World J Surg* 1999;23:732-5.
3. Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>. Accessed October 26, 2012.
4. Rigel DS, Russak J, Friedman R. 25 years beyond the ABCDs. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:301- 316.
5. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010;49:362-376.
6. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5):719-738.
7. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;20(6):14–21.
8. Chiti A, Maffioli LS, Infante M, et al. Assessment of mediastinal involvement in lung cancer with technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med* 1996;37:938-942.
9. Albuquerque L, Baillet G, Delattre JY, et al. Technetium MIBI SPECT imaging of brain tumors increased uptake in high grade gliomas. *Eur J Nucl Med* 1992;19:728-32.
10. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. Scintimammography with technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile: results of prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med* 1998;25:375-85.
11. Alonso O, Núñez M, Cánepa J, et al. Evaluation of ocular tumors with

technetium-99m-MIBI: planar pinhole technique or SPECT?. *J Nucl Med Technol* 2000;28(2):85-7.

12. Alonso O, Martínez M, Mut F, et al. Detection of recurrent malignant melanoma with 99mTc- MIBI scintigraphy. *Melanoma Res* 1998;8:355-60.

13. Soler C, Perrot JL, Thiffet O, et al. The role of technetium-99m sestamibi single photon emission tomography in the follow-up of malignant melanoma and the detection of lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 1997;24(12):1522-25.

14. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu JL. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutylisocyanide) technetium (I): mitochondrial plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990;82:1826-38.

15. Tan B, Piwnica-Worms D, Ratner L. Multidrug resistance transporters and modulation. *Curr Opin Oncol* 2000;12:450-8.

16. Molinari A, Calcabrini A, Meschini S, et al. Detection of P-glycoprotein in the Golgi apparatus of drug-untreated human melanoma cells. *In J Cancer* 1998;75:885-93.

17. Helmbach H, Sinha P, Schadendorf D. Human melanoma: drug resistance. *Recent Results Cancer Res* 2003;161:93-110.

18. Martínez MA, Alonso O, Delgado LB, et al. Cutaneous malignant melanoma: scintigraphic detection of recurrent disease with Tc-99m MIBI. *Eur J Dermatol* 1997;7:433-5.

19. Alonso O, Martínez M, Delgado L, et al. Comparison of 99mTc-MIBI scintigraphy and sentinel node biopsy in the detection of occult lymph node metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol* 2003; 13:449-54.

20. Alonso O, Martínez M, Lago G, et al. Scintigraphic detection of invasive cutaneous malignant melanoma with 99mTc-MIBI. *Clin Nucl Med* 1996; 21:557-559.

21. Alonso O, Mut F, Martínez M, et al. Evaluación centellográfica con 99mTc-

MIBI en pacientes con melanoma. Alabimn Journal 1998. Available at:
<http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/1/melanoma.htm>. Accessed August 11, 2012.

ARTIGO 2 EM INGLÊS

Case Report

One-step detection of cutaneous and metastatic achromic melanoma with Technetium-99m-sestamibi scintigraphy: report of 2 cases

¹ Nathália MASIERO

¹ Luciana ROSA

² Paulo Ricardo MASIERO

¹ Manuela MARTINS COSTA

¹ Renato BAKOS

³ Andre CARTELL

⁴ Alceu MIGLIAVACCA

¹ Lucio BAKOS

1 Department of Dermatology

2 Department of Nuclear Medicine

3 Department of Pathology

4 Department of Surgery

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90035-903 Porto Alegre

Brazil

Background:

Although melanoma is amenable to early detection, there has been no decline in the mortality rate of this disease.¹ As prognosis in melanoma is directly correlated to the depth of the neoplasm, detection of melanoma early in its evolution is of crucial importance in saving lives.² Technetium-99m-sestamibi (MIBI) is a radiopharmaceutical with well-known tumor-seeking properties.³⁻⁶

Case Report

The authors report two cases of suspected cutaneous melanoma imaged with MIBI. The patients are part of a group that entered a research protocol designed to investigate MIBI uptake in melanoma lesions.⁷ For this purpose, 740 MBq (20 mCi) was injected intravenously, and planar or SPECT imaging was performed 10 minutes after injection. The equipment used consists of a two-headed gamma camera (General Electric, Infinia, Chicago, USA) fitted with a low-energy, high-resolution collimator.

Case 1.

A 62-year-old man, skin phototype III, had a rapidly growing nodular achromic tumoral lesion, with a 3 cm² area, on the right retroauricular region (Fig. 1A). Dermoscopic examination showed polymorphic vascular pattern, characterized by

tortuous vessels and milky-red areas (Fig. 1B). Regional lymph nodes were not palpable. Relatives reported that the patient had sensorium impairment for the last few months. Radionuclide imaging showed intense accumulation on retroauricular region (Fig. 1C) and also on intracerebral area and on thorax (Fig. 1D). Histopathology revealed primary invasive cutaneous nodular melanoma, Clark V, Breslow 14.9 mm. Sentinel lymph node biopsy was negative for lymphatic metastasis. Chest X-ray showed bilateral multiple pulmonary nodules suggestive of secondary implantation. The patient died before performing cranial tomographic scan.

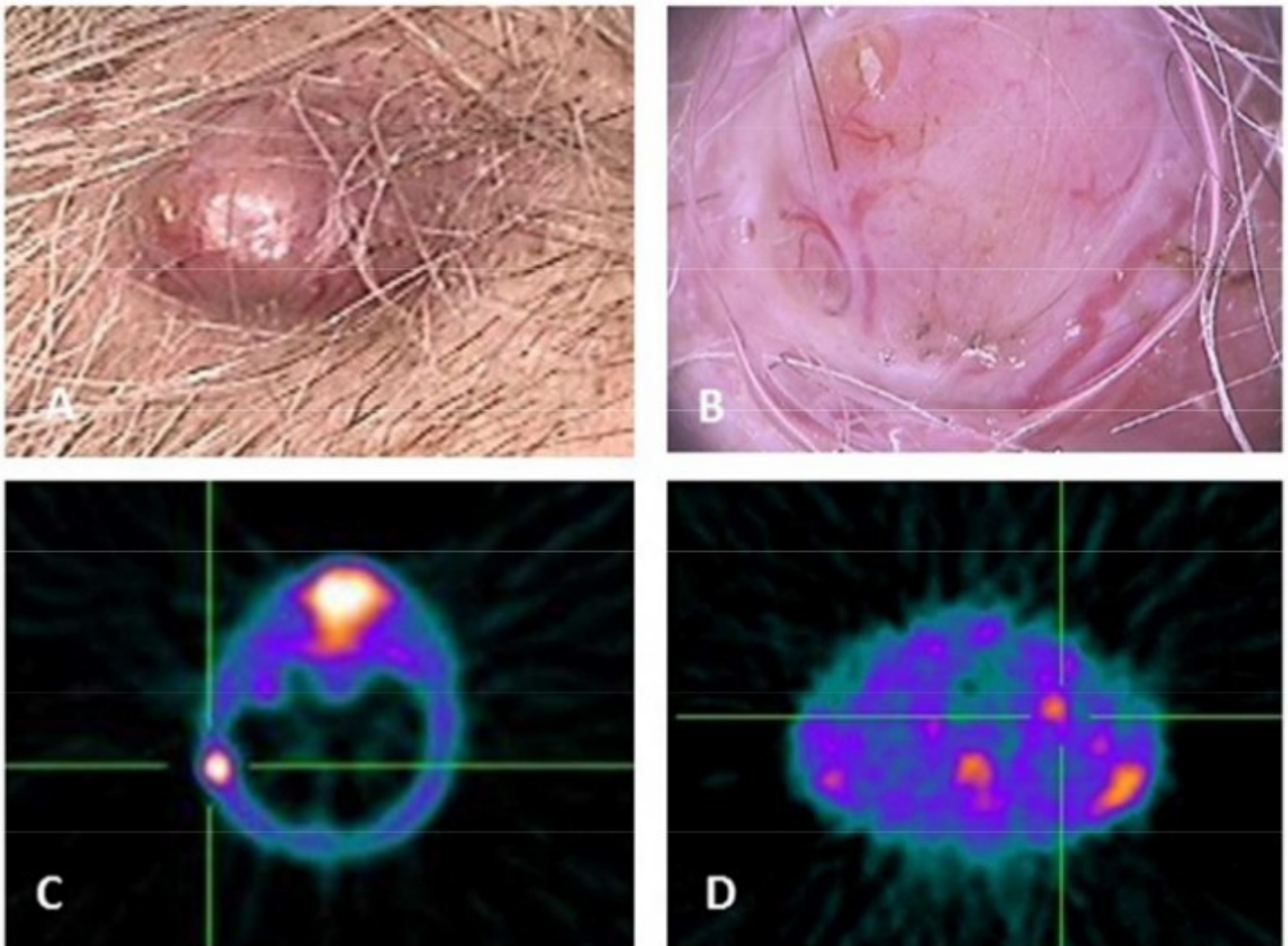


Fig 1. (A) Clinical presentation (B) Dermoscopy (C) SPECT showing MIBI uptake on retroauricular region (D) SPECT showing MIBI uptake on thorax.

Case 2.

An 81-year-old man, skin phototype III, had an ulcerated achromic tumoral lesion on the right plantar region (Fig. 2A). Dermoscopic examination showed polymorphic vascular pattern, characterized by glomerular and tortuous vessels (Fig. 2B). Regional lymph nodes were not palpable. Radionuclide imaging showed intense accumulation on right plantar region (Fig. 2C) and on right groin (Fig. 2D). Histopathology revealed an ulcerated acral lentiginous melanoma, Clark V, Breslow 11.5 mm. Sentinel lymph node biopsy was positive for lymphatic metastasis on the right groin region. Chest X-ray was normal.

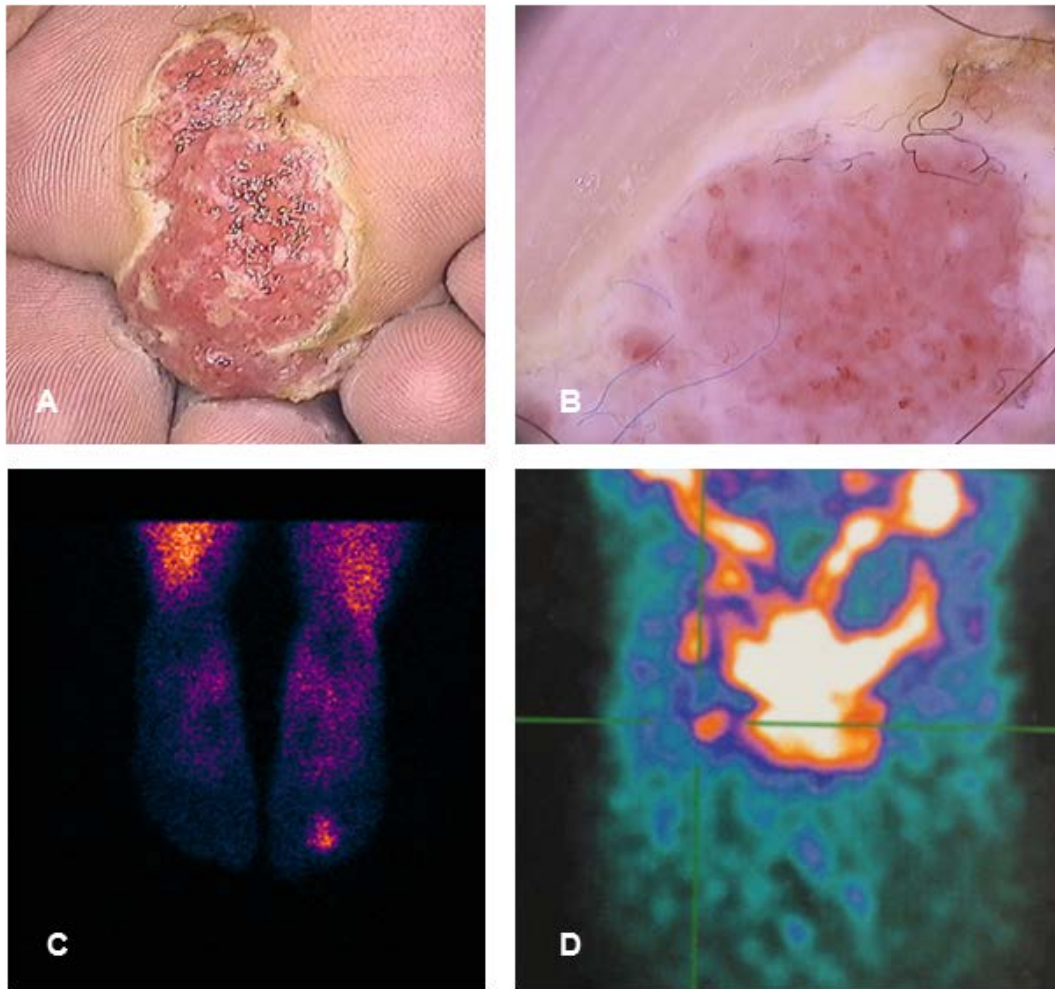


Fig 2. (A) Clinical presentation (B) Dermoscopy (C) Planar image showing MIBI uptake on right foot (D) SPECT showing MIBI uptake at lymph nodes on right groin.

Discussion:

Given its propensity to metastasize, and lack of effective therapies for most patients with advanced disease, early detection of melanoma is clinically imperative. Although there are no non-invasive techniques for definitive diagnosis of melanoma, and the “gold standard” remains biopsy with histologic examination, a variety of modalities may facilitate early melanoma diagnosis.⁸ Light-based visual technologies, as dermoscopy, have been adopted to increase the early diagnosis rates of melanoma.² The lack of pigmentation on visual inspection is the main difficulty encountered in clinical diagnosis of amelanotic melanoma. At dermoscopy, the combination of milky-red globules or areas and irregular linear vessels are most frequently observed in highly invasive or nodular hypo or amelanotic melanoma.⁹ Other new technologies for the diagnosis and follow-up of melanoma have been used, as positron emission tomography (PET) using 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), that has been shown to be effective in detecting regional and distant metastases in melanoma and other malignant diseases.¹⁰ However, in pre-treatment nodal staging of melanoma it has not proved to offer any significant advantage in diagnostic sensitivity.¹¹⁻¹⁴ In the last few years, some teams have used MIBI, a myocardial perfusion imaging agent, and the technique proved to be useful in the detection of various primary and metastatic tumors, including melanoma.¹⁵

Our two case reports showed MIBI accumulation in primary lesions, lymph node metastasis and widespread metastases. Preoperative cutaneous lymphoscintigraphy contributes to locate the position of the “sentinel” node in the lymphatic basin, but it cannot predict metastatic nodal involvement.¹⁶ In contrast, scintigraphic detection of metastatic involvement of regional lymph nodes with MIBI could be helpful for prognostic staging and treatment planning of patients with melanoma.⁶

The usefulness of MIBI imaging of patients with melanoma needs further investigation. The technique could be helpful to evaluate clinically suspicious cutaneous lesions and to detect lymphatic invasion and metastatic spread.

References:

1. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010;49:362-376.
2. Rigel DS, Russak J, Friedman R. 25 years beyond the ABCDs. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:301-316.
3. Alonso O, Lago G, Mut F, et al. Thyroid imaging with Tc-99m MIBI in patients with solitary cold single nodules on pertechnetate imaging. *J Nucl Med* 1996;21:363-367.
4. Abdel-Dayem HM, Scott AM, Macapinlac HA, et al. Role of 201-Tl chloride and 99m-Tc sestamibi in tumor imaging. En: Freeman LM, ed. *Nuclear Medicine Annual*. New York: Raven Press; 1994:181-234.
5. Chiti A, Maffioli LS, Infante M, et al. Assessment of mediastinal involvement in lung cancer with technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med* 1996;37:938-942.
6. Alonso O, Martínez M, Lago G, et al. Scintigraphic detection of invasive cutaneous malignant melanoma with TC-99m MIBI. *Clin Nucl Med* 1996;21:557-559.
7. Masiero N, Costa MM, Masiero PR, Rosa L, Bakos R, Cartell A, Migliavacca A, Bakos L. Correlation between Breslow thickness and Technetium-99m-sestamibi uptake in cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol*. 2013 Jul-Aug;23(4):467-70.
8. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5):719-738.
9. Piccolo D, Lozzi GP, Altamura D, et al. Dermoscopic evolution of vascular pattern in two cases of amelanotic melanoma. *Acta Derm Venereol* 2010;90(1):83-85.
10. Stas M, Stroobants S, Dupont P, et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 2002;12:479-490.

11. Alonso O, Martínez M, Delgado L, et al. Comparison of 99m-Tc MIBI scintigraphy and sentinel node biopsy in the detection of occult lymph node metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol* 2003;13:449-454.
12. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999;17:1508-1515.
13. Acland KM, Healy C, Calonje E, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:2674-2678.
14. Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, et al. Staging of regional nodes in AJCC satge I and II melanoma: ¹⁸FDG PET imaging versus sentinel node detection. *The Oncologist* 2002;7:271-278.
15. Kim SJ, Seok JW, KIM IJ, et al. Tc-99m MIBI scintigraphy in a patient with primary and metastatic malignant melanoma. *Clin Nucl Med* 2002;27(5):351-353.
16. Bennett LR, Lago G: Cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. In Freeman LM, Blaufox MD (eds): *Seminars in Nuclear Medicine*. New York, Grune & Stratton, 1983, pp 61-69.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O Artigo 1 (*Correlation between Breslow thickness and Technetium-99m-sestamibi uptake in cutaneous melanoma*) foi submetido ao periódico internacional *European Journal of Dermatology* (Qualis Capes A2) em novembro de 2012, aceito para publicação em fevereiro de 2013 e publicado em julho de 2013.

Correlation between Breslow thickness and Technetium-99m-sestamibi uptake in cutaneous melanoma.

Masiero N, Costa MM, Masiero PR, Rosa L, Bakos R, Cartell A, Migliavacca A, Bakos L.

Eur J Dermatol. 2013 Jul-Aug;23(4):467-70. doi: 10.1684/ejd.2013.2029.

O Artigo 2 (*One-step detection of cutaneous and metastatic achromic melanoma with Technetium-99m-sestamibi scintigraphy: report of 2 cases*) foi submetido para publicação no periódico *Anais Brasileiros de Dermatologia* em outubro de 2013 e aguarda resposta.

Esse estudo aponta para a possibilidade de o MIBI ser um radiotraçador útil no planejamento terapêutico do melanoma. Novas pesquisas, com maior número de pacientes, poderão auxiliar na expansão desta ideia.

ANEXO I

CLASSIFICAÇÃO TNM PATOLÓGICA DO MELANOMA

pT - Tumor Primário (avaliado histologicamente após exérese cirúrgica)

pTX - O tumor primário não pode ser avaliado (inclui biópsia tipo shave e melanoma em regressão)

pT0 - 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

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

N - Linfonodos Regionais

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)

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

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)

Nota: Metástase satélite são ninhos ou nódulos tumorais (macro ou microscópicas) distando até 2 cm do tumor primário. A metástase em trânsito acomete a pele ou o tecido subcutâneo com distância maior que 2 cm do tumor primário, mas sem ultrapassar os linfonodos regionais.

M - Metástase à Distância

MX - A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 - Ausência de metástase à distância

M1 - Metástase à distância

M1a Pele, tecido subcutâneo ou linfonodo(s), além dos linfonodos regionais

M1b Pulmão

M1c Outros locais ou qualquer local com desidrogenase láctea (LDH) sérica elevada

Fonte: INCA

<http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/>

Acessado em 23 de janeiro de 2013.

ANEXO II - ESTADIAMENTO DO MELANOMA

ESTÁDIO	T	N	M
0	pTis	N0	M0
I	pT1	N0	M0
IA	pT1a	N0	M0
IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
III	Qualquer pT	N1, N2, N3	M0
IIIA	pT1a-4a	N1a, N2a	M0
IIIB	pT1a-4a	N1b, N2b, N2c	M0
IIIC	pT1b-4b	N1b, N2b	M0
	Qualquer pT	N3	M0
IV	Qualquer pT	Qualquer N	M1

Fonte: INCA: <http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/>

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Avaliação da captação de ^{99m}Tc-sestamibi em lesões primárias de melanoma cutâneo”

O senhor(a) está sendo convidado para participar do estudo: “Avaliação da captação de ^{99m}Tc-sestamibi em lesões primárias de melanoma cutâneo”.

Sua participação é voluntária. Caso não queira participar, isso não implicará em prejuízo no seu acompanhamento no HCPA.

A lesão que o senhor(a) apresenta na pele pode ser um sinal normal (benigno), mas há suspeita de que possa ser um câncer de pele, chamado melanoma. Só teremos certeza se a lesão é benigna ou não após a realização da biópsia de pele.

O melanoma é um tumor que surge, em geral, como uma mancha marrom-escura, irregular, que aumenta de tamanho. É um câncer de pele agressivo, que pode se espalhar para outros órgãos. O diagnóstico precoce é a melhor maneira de evitar complicações. Quando há suspeita de melanoma, o médico faz uma retirada completa da lesão para confirmação. Se o tumor estiver avançado, aumenta o risco de já ter se espalhado. Nestes casos, é recomendado realizar a remoção do primeira íngua que está associada à região da pele onde encontrava-se a mancha. Para isso, uma substância é injetada na pele para localizar esta íngua e removê-la.

Este estudo consiste em verificar se a própria lesão de pele é capaz de captar a substância sestamibi. Se isto for confirmado, as lesões suspeitas poderão ser diagnosticadas antes mesmo da retirada cirúrgica, evitando que lesões benignas sejam removidas desnecessariamente.

O estudo consistirá das seguintes etapas:

1º) Coleta de seus dados: nome, idade, sexo, tipo de pele

2º) Dermatoscopia: fotografia da mancha suspeita

3º) Comparecer no Serviço de Medicina Nuclear (2º andar do HCPA) para injeção intravenosa da substância sestamibi e realização de imagens do local da lesão e da área de ínguas. Esta substância é utilizada diariamente para exames de coração, não tem contra-indicações e é eliminada do organismo em 6 a 48 horas. Os possíveis efeitos colaterais são desconforto da picada da agulha e hematoma no local e há exposição a radiação. Por isso, GRÁVIDAS NÃO PODEM PARTICIPAR DO ESTUDO. O tempo necessário para a realização do exame é de 30 min a 1 hora. Após este exame, seu tratamento seguirá conforme a rotina médica estabelecida para o seu caso.

4º) Remoção da lesão de pele suspeita: procedimento que consiste em anestesia local, corte da pele para retirada da lesão, realização de pontos e curativo no local. O material removido será analisado para dar o diagnóstico definitivo, ou seja, dizer se a lesão era normal ou tumor de pele.

5º) Se a sua lesão for normal, sua participação no estudo está encerrada.

6º) Se a lesão for tumoral e já estiver em fase avançada, o senhor(a) será encaminhado para o Serviço de Cirurgia Geral para remoção da íngua mais próxima da lesão de pele. Este não é um procedimento simples, pois envolve injeção de substância na pele ao redor do tumor, realização de imagens da área de ínguas, anestesia geral, retirada cirúrgica de ínguas da axila ou da virilha, conseqüente cicatriz no local e análise das ínguas para verificar se existe ou não tumor. Como já existem estudos científicos comprovando a captação desta substância por melanoma em ínguas, se a sua lesão for tumoral e se existir captação da substância nas suas ínguas, o senhor(a) será encaminhado para a Cirurgia Geral, pois neste caso será importante que o senhor(a) realize a remoção desta íngua.

O principal benefício deste estudo para o senhor(a) é, caso a sua lesão seja

melanoma, que suas ínguas serão avaliadas mesmo que o exame não mostre tumor avançado. Outros possíveis benefícios deste estudo serão verificados futuramente e terão utilidade também para outros pacientes com melanoma.

Sua participação é voluntária e o senhor(a) não terá nenhum custo adicional. Seus dados pessoais ficarão em sigilo. O senhor(a) receberá informações detalhadas sobre todos os resultados dos seus exames. Se não quiser participar do estudo, o senhor(a) poderá desistir a qualquer momento e isso não resultará em nenhum prejuízo no seu tratamento e acompanhamento no HCPA. O método que será estudado é novo e apenas aumenta a possibilidade de se fazer um diagnóstico correto. A participação no estudo não altera a conduta do médico em relação à maneira padrão de se analisar a lesão de pele e nem o tratamento indicado.

Este termo de consentimento será feito em 2 vias, sendo que uma ficará com o senhor(a) e a outra ficará com o pesquisador responsável. Para mais esclarecimentos, por favor entrar em contato com a pesquisadora: Dra. Nathália Masiero – Serviço de Dermatologia (Zona 13 – 1º andar do HCPA) - telefone:(51) 9284.5358 ou 3359.8571. Se preferir, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – GPPG (2º andar do HCPA) – telefone: (51) 3359.8304.

Eu, _____ compreendi o termo acima, tive a oportunidade de esclarecer as minhas dúvidas e concordo em participar do estudo.

Assinatura: _____ Data: ____ / ____ / ____

Pesquisador: _____

ANEXO 4**FICHA DE COLETA DE DADOS****Código do paciente:** _____**DERMATOLOGIA****1. Prontuário:** _____ (iniciais do nome: _____)**2. Data de nascimento:** ___/___/___ **Idade:** _____ anos**3. Sexo:** (1) Feminino (2) Masculino**4. Fototipo:** (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) V (6) VI**5. Local da lesão cutânea:**

(1) Cabeça e pescoço (2) Membros Superiores (3) Tronco (4) Membros Inferiores

6. Área da lesão: _____mm²**7. Dermatoscopia:***- Assimetria (0-2):*

(1) zero (2) em um eixo (3) em dois eixos

- Borda pigmentar abrupta (0-8):

(1) 0 (2) 1 (3) 2 (4) 3 (5) 4 (6) 5 (7) 6 (8) 7 (9) 8

- Cor (1-6):

(1) branco (2) vermelho (3) marrom-claro

(4) marrom-escuro (5) cinza-azulado (6) preto

- *Estruturas (1-5):*

(1) rede pigmentar atípica (2) áreas sem estruturas

(3) pontos (4) glóbulos (5) estrias ramificadas

Escore dermatoscópico total:

(Assimetria x 1,3) + (Borda x 0,1) + (Cor x 0,5) + (Estruturas x 0,5) = escore total

_____ + _____ + _____ + _____ = _____

MEDICINA NUCLEAR

8. Captação de MIBI (linfonodos - SPECT): (1) Presente (2) Ausente

9. Captação de MIBI (lesão cutânea - SPECT): (1) Presente (2) Ausente

10. Intensidade da captação de MIBI (gamma-probe) em contagens radioativas:

Lesão: _____ Pele normal: 1. _____ 2. _____ média = _____

Intensidade (lesão/média) = _____

RESULTADOS:

11. Exame anatomopatológico da lesão cutânea:

(1) Melanoma (2) Nevo melanocítico (3) Outro: _____

12. Se melanoma:

- Tipo:

(1) Expansão superficial (2) Nodular (3) Lentigo maligno

(4) Acral lentiginoso (5) Outro: _____

- Breslow: _____ mm

- Clark: (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) V

- Ulceração: (1) Sim (2) Não

- Regressão: (1) Sim (2) Não

- Mitoses: _____/mm²

13. Exame anatomopatológico da biópsia do linfonodo sentinela:

(1) Não realizada

(2) Presença de metástase

(3) Ausência de metástase