
Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO IV- No. 14
JULHO, AGOSTO E SETEMBRO 2001

Editorial

Após quatro anos na presidência do GBM, este é meu último editorial como Presidente. Este cargo muito honrou-me. O objetivo da Diretoria atual e passada foi a consolidação no Brasil de um grupo multidisciplinar de estudo e pesquisa do melanoma cutâneo. Agradeço o apoio, a cooperação, a dedicação e o entusiasmo dos colegas das várias especialidades. Procurei exercer meu cargo de uma maneira democrática, trabalhando em equipe, sempre ouvindo e acatando as decisões da Diretoria e dos associados. Hoje, o nome GBM é reconhecido e respeitado no meio científico nacional e também internacionalmente.

O quadro associativo do GBM é constituído de 523 colegas, tendo Delegados na maioria dos estados brasileiros. Nestes são realizados Encontros Regionais que em muito contribuem para o desenvolvimento científico do GBM. O boletim Melanoma com uma tiragem de 9.000 exemplares está na sua décima quarta edição e o site www.gbm.org.br está sendo atualizado.

Os protocolos simplificados, os quais continuam a chegar; contribuíram para o levantamento dos dados e as características clínicas dos principais tipos de melanoma do país. Mais recentemente a implantação do protocolo completo, via 'web', viabilizará um banco nacional de dados sobre melanoma.

As Conferências Nacionais atraíram colegas de todo o Brasil e os convidados estrangeiros que aqui estiveram ficaram impressionados com a estrutura do GBM e o tipo de trabalho que está sendo desenvolvido.

Despedir nem sempre é fácil! Gostaria de agradecer a importante parceria e apoio da Indústria Farmacêutica: Galderma, Stiefel, Schering Plough e La Roche Posay. Muito importante também foi o apoio de secretaria da firma In Time na pessoa de Rosângela D. Botelho, o da Adriana Mello da MedNews e da Intec na pessoa do Dr. Chao Lung Wen. Desejo sucesso à nova Diretoria, a qual será eleita por ocasião da Assembléia Geral durante a IV Conferência.

Fernando Augusto de Almeida

Melanoníquia estriada e melanoma subungueal

Sérgio Henrique Hirata, Sérgio Yamada, Fernando Augusto de Almeida

Melanoníquia estriada é o termo utilizado para designar qualquer hiperchromia linear marrom ou enegrecida do leito ungueal. É causada por depósito de melanina na lâmina ungueal, sendo mimetizada pela presença de sangue ou cromógenos. Pode ser de origem neoplásica (nevus melanocíticos e melanoma) ou não neoplásica (constitucional, medicamentos, onicomicose, entre outras) (1). Nos casos de melanoma subungueal, a melanoníquia estriada pode ser um sinal precoce de sua manifestação e o exame histopatológico implica na realização de biópsia, que pode deixar seqüela permanente na lâmina ungueal. Constitui, portanto, um dilema diagnóstico para os dermatologistas pois freqüentemente é impossível a identificação da sua causa apenas através do exame clínico, o que toma o exame histopatológico fundamental para a exclusão de melanoma (2,3).

A falta do hábito da realização de biópsias da matriz ungueal contribui para que o diagnóstico de melanoma subungueal seja feito tardiamente, com conseqüente piora do prognóstico. Apesar de freqüentemente indistinguíveis, alguns critérios clínicos podem ser utilizados para a diferenciação entre a

melanoníquia estriada decorrente de melanoma e a de outras causas.

Saida e cols (4) propõem:

1. Melanoníquia estriada do melanoma aparece durante a meia idade.
2. Faixa de pigmentação em geral maior que 6 mm de largura.
3. Pigmentação em diversos tons de marrom e negro.
4. Pigmentação da dobra ungueal é freqüentemente observada (sinal de Hutchinson).
5. Pode haver pequeno grau de deformidade ungueal.

Outros autores chamam atenção para o aumento súbito de tamanho, mudança no padrão de pigmentação, história de trauma e aparecimento em um único dígito após a sexta década de vida (I). Levit e cols (5) sumarizaram estas e outras observações em um sistema (A B C D E F) que pode ser utilizado para a identificação do melanoma subungueal:

- A. "Age": pico entre a 5a e 7a década.
Raça: Afro-americana, Americana, Asiática.
- B. "Band": Pigmentação marrom ou negra
Breadth: Largura maior ou igual a 3 mm
Border: Bordas irregulares.
- C. "Change": Rápido aumento de tamanho
Lack of Change: Ausência de melhora da distrofia ungueal apesar do tratamento instituído.
- D. "Digit involved": Polegar > Hálux > Indicador
Acometimento de um único dedo mais frequente do que acometimento de múltiplos dedos.
"Dominant hand" -Mão dominante
- E. "Extension": Pigmentação envolvendo prega ungueal (sinal de Hutchinson) ou borda livre da lâmina
- F. "Family or personal history": Antecedentes de melanoma ou síndrome do nevo displásico.

Os critérios citados não necessitam estar todos presentes para que seja indicado o exame histopatológico, e serão de pouca valia se a lesão estiver em estágio muito inicial (6). O sinal de Hutchinson é um importante indicador porém não é patognomônico e sua ausência não afasta o diagnóstico (7). Glat e cols (8), propõem que a localização em apenas uma unha, nos pacientes de origem caucasiana, que não apresentam causa definida, é um achado anormal e portanto requer exame histopatológico para que o diagnóstico definitivo seja feito. Em pacientes não caucasianos a presença de melanoníquia estriada constitucional não é rara, podendo algumas lesões serem acompanhadas clinicamente mais de perto. Melanoníquia estriada acometendo mais de um dígito, provavelmente não é de causa neoplásica (8), a não ser que alguma das lesões tenha alguma das características descritas anteriormente. O diagnóstico precoce de melanoma subungueal não mostrou melhora significativa nos últimos anos, ao contrário dos melanomas cutâneos de outras localizações (5) e, apesar de todas as observações, a melanoníquia estriada continua sendo uma situação que para a maioria dos médicos causa dúvida em relação à conduta a ser tomada. Em alguns casos a dermatoscopia pode ser mais um critério a ser considerado, no entanto ainda não foram definidos padrões dermatoscópicos que indiquem com segurança a presença ou ausência de um melanoma subungueal em estágio inicial.

Referências bibliográficas

1. Longitudinal melanoníquia (melanonychia striata): Diagnosis and management. Baran R, Kechijian P. **J Am Acad Dermatol** 1989; **21**:1165-75.
2. Nail matrix nevi: A clinical and histopathologic study of twenty- two patients. Tosti A, Baran R, Piraccini B M, Cameli N, Fanti P A. **J Am Acad Dermatol** 1996; **34**:765- 71.
3. Detection of early lesions of ungueal malignant melanoma. Ishihara Y, Matsumoto K, Kawashi S, Saida T. **Int J Dermatol** 1993; **32**:44-47.
4. Clinical and histopathologic characteristics of early lesions of subungual malignant melanoma. Saida T, Oshima Y. **Cancer** 1989; **63**:556-560.
5. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. Levit E K, Kagen M H, Scher R K, Grossman M, Altman E. **J Am Acad Dermatol** 2000; **42**:269-74.

6. Early malignant melanoma manifested as longitudinal melanonychia: subungual melanoma may arise from suprabasal melanocytes. Tornizawa K. **Br J Dermatol** 2000; **143**:431-434.
 7. Hutchinson's sign: A reappraisal. Baran R, Kechijian P. **J Am Acad Dermatol** 1996; **34**:87-90.
 8. The management of pigmented lesions of the nail bed. Glat PM, Spector J A, Roses D F et al. **Ann Plast Surg** 1996; **37**:125-134.
-

Biologia Molecular e Celular dos Melanomas

Auro del Giglio, Israel Bendit e Fernando A. Almeida

(Parte III)

IV - Invasão e Metástases: Aspectos Moleculares

Em relação aos melanomas, descreveu-se que estes podem induzir à digestão do estroma pela produção de várias enzimas incluindo as metaloproteínas (colagenase tipo IV), proteases de serina (ativadores do plasminogênio) e proteases lisossomais (catepsinas). Estas enzimas podem ser produzidas diretamente pelos melanócitos malignos ou serem produzidas pelas células do estroma como fibroblastos estimulados, por sua vez, por mediadores liberados pelos melanócitos malignos (1).

Adicionalmente, células malignas podem alterar a sua adesão em relação às demais células tumorais e em relação ao estroma pela modulação da expressão de moléculas que são importantes no processo de citoadesão como, por exemplo, colágeno tipo IV; ICAM-I, laminina e integrinas. A molécula ICAM-I, atuante no processo de adesão intercelular, é uma glicoproteína que se liga às integrinas e também desempenha um papel de invasividade tumoral por afetar a imunogenicidade das células tumorais. Demonstrou-se, por exemplo, que melanócitos malignos têm receptores para interleucina-2, e que podem também secretar esta substância, o que diminui a expressão de ICAM-I (1). O contato de melanócitos malignos com a matriz extracelular, por sua vez, pode aumentar ou diminuir a expressão de vários genes. A interação de melanócitos malignos com componentes da matriz extracelular via receptor alfa 3, da família das integrinas, provoca um aumento da expressão do gene que codifica a enzima colagenase IV nas células tumorais, o que acarreta um aumento na sua capacidade de invasão. Similarmente, uma outra substância que pode ser produzida pelos melanócitos tumorais, induzidos pelo seu contato com a matriz extracelular, é o fator de crescimento e transformação beta² (TGF-beta²) que por sua vez diminui a resposta imune celular do hospedeiro, mediado por linfócitos T. Uma outra razão responsável pelo sucesso do processo de metastatização consiste que as células tumorais também conseguem evadir-se do estímulo inibitório de várias substâncias secretadas pelos fibroblastos dérmicos, como interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e fator de crescimento e transformação beta (TGF-beta) (1). Os melanócitos malignos podem ainda, na evolução do processo de metastatização, secretar várias outras citocinas que podem inclusive atuar de maneira autócrina, estimulando a sua própria proliferação. Exemplos destas citocinas incluem IL-1, IL-6, IL-8, fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF), TGF-alfa e substância com atividade estimulatória de melanomas (MGSa). As alterações de expressão dos genes responsáveis pela secreção destas substâncias ocorreriam no plano transcricional, talvez em parte, pelo aumento da atividade de fatores transcricionais como c-jun e c-fos. Uma outra alteração molecular importante nos melanócitos malignos é a alteração da expressão de proteínas com atividade tirosino-quinase. Estas proteínas, integrantes fundamentais de vias bioquímicas complexas que mediam a transmissão de sinais oriundos do meio extracelular, ao se alterarem podem afetar vias regulatórias importantes e alterar assim os processos de divisão celular e de carcinogênese (1,6). Um dos processos mais importantes para o sucesso da instalação de metástase em outros órgãos é a estimulação de angiogênese tumoral. Melanócitos malignos podem secretar substâncias com atividade angiogênica como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), TGF-beta 1, TNF-alfa e bFGF. O bFGF pode também ser secretado por mastócitos presentes na pele (1). (Fig.4)

V - Genética dos melanomas

Através de estudos de famílias onde havia um número grande de casos de melanoma e/ou de nevus displásicos, chegou-se à conclusão que o tipo de padrão de herança envolvido é o autossômico dominante. Identificaram-se algumas regiões cromossômicas que parecem albergar genes responsáveis pela predisposição a contrair melanoma como a região 1p36, 9p21 e 12q14.

Como discutimos anteriormente, a região 9p21 contém o gene p16INK4 e a região 12p4 ou gene CDK4,

ambos importantes para a regulação do processo de divisão celular.

Ainda não se identificou o gene localizado na região lp36, responsável pela susceptibilidade a nevus displásicos e melanomas (7) .

VI - Implicação para tratamento sistêmico dos melanoma.

Como foi discutido anteriormente, o melanoma consegue evadir-se da supervisão do sistema imune e, graças à atividade biológica das citoquinas liberadas pelos melanócitos malignos, vários outros processos cruciais são desencadeados, como invasão e angiogênese.

A interferência com estes processos através, por exemplo, da ativação do sistema imune pela modificação genética de melanócitos malignos, com o intuito de aumentar

a sua imunogenicidade (Fig. 5), tem sido ativamente estudada (8). A interferência com o processo de angiogênese tumoral, através de inibidores de angiogênese, e de fatores angiogênicos também é uma linha de investigação que poderá trazer dividendos terapêuticos em um futuro próximo por inibir o crescimento de metástases (9).

Referências bibliográficas

1. Albino AP, Reed JÁ, McNutt NS, Malignant Melanoma. In De Vita, **Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th ed.**, Lippincott -Raven Publishers, 1997; 1935-1946
2. Nelson MA, Thompson FH, Emerson J., Aickin M., Adair L., Trent JM, Leong SP, Teatle R, Clinical implications of cytogenetic in melanoma, **Surg Clin North Am 1996; 76(6):** 1257-71.
3. Matsumura Y, Nishigori C, Yagy T, Imamura S, Takebe H, Mutations of 16 and p15 tumor suppressor genes and replication erros contribute independently to the pathogenesis of sporadic malignant melanoma. **Arch Dermatol Res 1998; 290(4):** 175-80.
4. Nojima H, Cell cycle checkpoints, chromosome stability and the progression of câncer, **Hum cell 1997; 10(4):** 221-30.
5. Dirks PB, Rutka JT, Current concepts in neuro-oncology: the cell-a review, **Neurosurgery 1997; 40(5):** 1000-13.
6. Brodland DG, Metastasis. A primer for dermatologist, **Dermatol Surg 1996; 22(3):** 228-33.
7. Greene MH. Genetics of cutaneous melanoma and nevi. **Mayo Clin Proc 1997; 72(5):** 467-74.
8. Johnson TM, Yahanda AM. Chang AE, Fader D J, Sondak VK. Advance in melanoma therapy. **J Am Acad Dermatol 1998; 38(5):** 731-41.
9. Gibaldi M, Regulating angiogenesis: a new therapeutic stragery **J Clin Pharmacol 1998; 38(10):** 898-903

Fotoproteção e Melanoma

**Bianca Costa Soares de Sá, Cláudia Z. Melloti de Moricz,
Gisele G. Rezze, Rogério Izar Neves**

Com o aumento da incidência do melanoma cutâneo em todo o mundo e suas altas taxas de mortalidade, grande atenção tem sido dada às formas de detecção precoce do câncer para chegar ao diagnóstico e tratamento em estágios "curáveis" da doença. A prevenção primária do melanoma, apesar de obtida a longo prazo, é o ponto mais importante no controle da doença. Para esta prevenção é necessário o conhecimento dos fatores carcinogênicos. Alguns estudos mostram a radiação solar. Em especial o espectro UV como um dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer da pele em geral. Os efeitos da exposição à radiação solar na pele são bem caracterizados através dos eventos ocorridos no DNA celular. O DNA pode absorver a radiação UV diretamente levando a mutações específicas no gene p53 que resultam em alterações na reparação do DNA. A radiação UVB mostrou potencial carcinogênico para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular. A faixa do espectro UV com potencial carcinogênico para carcinoma basocelular e melanoma ainda não está totalmente determinada. No momento, especial atenção tem sido dada à radiação UVA, já que em modelos animais esta se mostrou capaz de produzir melanoma. A radiação UVA pode alterar o DNA através de "quebras" em sua cadeia e oxidação de purinas dos ácidos nucléicos (adenina ou guanina), além de produzir peroxidação lipídica que tem como consequência à imunossupressão cutânea. Com a exposição à radiação UVA, os melanócitos adquirem um estado "pró-oxidativo", através do qual várias alterações podem ocorrer, inclusive dano ao DNA.

Além disso, a melanina produzida através do estímulo da radiação solar difere em suas características fotoprotetoras.

O pigmento melânico é composto por polímeros diferentes: a eumelanina (cor marrom) e a feomelanina (cor amarelo-alaranjada). A feomelanina parece ser mais susceptível às alterações descritas acima, em termos de fenômenos oxidativos, e a feomelanogênese está aumentada nos pacientes de pele tipo I e II (classificação de Fitzpatrick). Atualmente, a exposição à radiação UVA pode estar aumentada devido ao uso de protetores solares específicos para UVB e também ao uso de câmaras de bronzeamento artificial. A fotoproteção tem papel fundamental na prevenção primária do melanoma, já que irá minimizar o dano celular induzido pela radiação UVA e tem grande importância para os pacientes de pele tipo I e II e crianças. Deve ser efetuada durante todo o ano, já que o grau de UVA recebido varia muito pouco entre as estações, além deste espectro da radiação solar estar presente durante todo o dia. A fotoproteção baseia-se no uso de roupas e óculos escuros, chapéus de abas largas e sombra, evitar a exposição entre 10:00h e 16:00h no horário de verão, além do uso de protetores solares tópicos.

Os protetores solares são substâncias que absorvem ou refletem a radiação solar impedindo sua penetração na pele e seus efeitos deletérios. A maioria dos protetores solares disponíveis determinam proteção principalmente para o espectro UVB (290-320nm) e UVA2 (320-340nm), o que poderia aumentar a exposição seletiva à radiação UVA1 (340-400nm). O grau de proteção dos produtos é dado através do Fator de Proteção Solar (FPS) que se baseia na Dose Eritematosa Mínima (DEM), ou seja, na sua capacidade de prevenir o eritema induzido pela radiação UV. O espectro conhecidamente responsável por este eritema está na faixa de 290 a 330 nm. Não existe no momento um método eficaz para a determinação do grau de proteção para o espectro UVA dos protetores solares. Estudo recente propõe a determinação do comprimento de onda crítico para cada produto, que deve ser avaliado concomitantemente ao Fator de Proteção Solar (FPS) correspondente. O comprimento de onda crítico é uma medida realizada "in vitro" e determina o ponto correspondente àquele a partir do qual o produto deixa de apresentar absorção necessária para proteção eficiente. Este estudo mostrou que poucos produtos existentes no mercado atingiram comprimento de onda crítico acima de 370nm, demonstrando a deficiência de proteção em relação à UVA 1 (longa). Alguns autores propõem a utilização do termo fator de proteção espectral e/ou índice de onda longa. Este método mostrou-se mais fidedigno na determinação das características fotoprotetoras de um produto, em comparação com os métodos anteriormente propostos como pigmentação imediata (IPD) e pigmentação resistente (PPD). Os protetores solares podem ser classificados em químicos/orgânicos e físicos/inorgânicos. Os protetores químicos são geralmente compostos aromáticos e absorvem a radiação UV. Os protetores químicos conhecidos como específicos para UVA são benzofenona e derivados, que absorvem faixa de 320 a 350nm; Mexoryl XL -344nm, Mexoryl SX -345nm e Parsol 1789 (avobenzona-butilmetoxidibenzoilnietano) que absorve UVA em faixa um pouco mais alta mas não alcança 400 nm.

Os protetores físicos agem em geral, refletindo a radiação UV incluindo o espectro UVA, sendo conhecidos 2 compostos: dióxido de titânio e óxido de zinco. Ambos promovem proteção para os raios UV de 250 a 340nm, mas proteção para UVA 1 é estatisticamente superior com o uso do óxido de zinco (340-380nm).

As formulações conhecidas geralmente utilizam pelo menos dois protetores químicos e um físico, conjuntamente. Para obter-se proteção para os raios UVA 1 é necessário que a fórmula contenha Parsol 1789 e/ ou óxido de zinco. Para uma proteção efetiva os filtros solares devem ser de amplo espectro (UVB e UVA) e devem ser usados diariamente nas áreas expostas, pelo menos duas vezes ao dia (manhã e tarde); lembrando-se que o efeito destes produtos inicia-se após 15 a 30 minutos da aplicação. Quando a exposição for mais prolongada (praia ou piscina) esta aplicação deve ser feita a cada duas horas ou após permanência dentro d'água. Esta recomendação é de especial importância para os indivíduos de pele tipo I e II e crianças.

Referências bibliográficas

1. **Dermatology in General Medicine**, Text Book, Fitzpatrick, Fourth Edition, Vol I. 1993, Section22, Chapter **137**, pages 1689 -1716
2. **J Invest Dermatol**, 1998, **111 (4)** pags 678-82 (phea) Melanin Photosensitizes UVA - Induced DNA Damage in Cultured Human Melanocytes
3. **Photochem Photobiol**, 1998, **68(3)** pags. 243-56 A Review of Sunscreen Safety and Efficacy
4. **Eur J Dermatol** 1999 Jul-Aug; **9(5)** : 406-12 Photoprotection and prevention of melanoma
5. **J Am A Dermatol** 2000, **43 (6)** pags 1024-35 In vitro assessment of broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products

6. **Dermatologic Clinics** October 2000, **18(4)** pags 577-91 Modero Approaches to Photoprotection
7. **Eriviron Health Perspect** March 2000, **108(1)** pags 71-8 Sunscreens, Skin Photobiology, and Skin Cancer: The Need for UVA Protection and Evaluation of Efficacy
8. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 2000, **16** pags 250-55 UVA protection efficacy of susacreen can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method
9. **Photochem Photobiol** 1999, **69(6)** pags 686-93 The Human Melanocyte as a Particular Target for UVA radiation and an Endpoint for Photoprotection Assessment.