

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO IX – NÚMERO 33 – ABRIL, MAIO E JUNHO DE 2006

Editorial

A Ultra-sonografia (US) tem ajudado no acompanhamento dos pacientes de melanoma, tanto na procura de metástases como, mais recentemente, temos utilizado para o acompanhamento linfonodal. O estudo de Garbe *et cols* (Cancer. 2000 Jun 25;34-9) mostrou que é válido no seguimento dos pacientes submetidos à pesquisa do linfonodo sentinela que foi negativa, podendo ser seguidos simultaneamente com exame físico e US da cadeia linfonodal sob suspeita. Dr. Joel Schmillevitch mostra para o clínico, nesta edição do Boletim, quais são os dados que devemos procurar no exame de nossos pacientes. O artigo do Dr. Marcus Maia traz um dilema interessante do dia a dia de quem orienta o paciente com melanoma: a fotoproteção. O sol não poderia ser benéfico e necessário para evitar baixos índices de Vitamina D? Qual a quantidade mínima de sol necessária para nossa saúde. O artigo do Dr. Fernando Almeida mostra uma apresentação da Academia Americana de Dermatologia em que o Dr. Garbe aborda o estado atual da técnica do linfonodo sentinela e suas recomendações. É importante neste texto verificar que o tema é bem atual e com grande espaço nas discussões de hoje em dia. Há alguns pesquisadores que sugerem a possibilidade de não se realizar a linfadenectomia radical após sentinela positivo com micrometástase, e isto realmente deve ser analisado como pesquisa. É importante ressaltar que fora de protocolo de pesquisas não se pode tomar a atitude de não realizar a linfadenectomia no paciente com micrometástase, seja qual for o seu tamanho. O fato de realizarmos a linfadenectomia e não encontrarmos outro sentinela positivo significa que pela técnica utilizada não encontramos metástase e não que ela não existe.

João Duprat

DEBATES CRÍTICOS



Fotoproteção e vitamina D

Marcus Maia (Dermatologista)
e Sergio Maeda (Endocrinologista)

A proteção solar tornou-se uma prática muito utilizada nos dias atuais, principalmente pelos pacientes que sofreram algum tipo de câncer da pele, no sentido de evitar uma nova lesão, e da mesma maneira, como prevenção primária, ou seja, aplicada às pessoas de risco para câncer da pele.

Contudo, alguns estudos têm sugerido que a fotoproteção para prevenir o câncer da pele poderia colocar esta população em risco para desenvolver deficiência de vitamina D e, como resultado, os pacientes estariam sujeitos a futuras alterações na mineralização óssea. Além disto, diversos estudos evidenciaram que um status adequado de vitamina D protegeria contra várias formas de câncer.

É inquestionável a importância da vitamina D para o tecido ósseo. Sua deficiência está associada a um quadro clássico de hiperparatireoidismo secundário e osteomalácia/raquitismo, que se relaciona a um risco aumentado de deformidades e fraturas.

A vitamina D tem sua síntese estimulada pela exposição cutânea à radiação ultravioleta B, o que a torna dependente de um fator externo, pois as fontes naturais dietéticas são limitadas. A 25 hidroxivitamina D (25OHD) é considerada o principal metabólito circulante, cuja mensuração plasmática é utilizada na avaliação do seu status nutricional.

A radiação ultravioleta B (290-320 nm) é considerada o fator biologicamente mais ativo na carcinogênese da pele. Coincidentemente, este também é o espectro de ultravioleta que fotolisa a pró-vitamina D (7-desidrocolesterol) para pré-vitamina D na pele.

Os dermatologistas sempre tiveram como conhecimento que, para obtenção da quantidade necessária de vitamina D, bastaria a exposição da pele a pequenas quantidades de sol do cotidiano (ultravioleta B) e têm recomendado a fotoproteção com um bom lastro de segurança.

Em função desta divergência, os pacientes estão recebendo, por parte dos médicos, orientações de saúde antagônicas; a fotoproteção para prevenção ao câncer da pele e, ao mesmo tempo, a necessidade de exposição solar para garantir um bom status de vitamina D.

Desta forma, objetivamos pesquisar em pacientes orientados para uma intensa proteção solar, o estado atual do seu estoque de vitamina D. Os participantes foram avaliados se a orientação para uma proteção solar absoluta foi feita com prejuízo ou não da síntese cutânea da vitamina D e comparados com indivíduos que não praticam a fotoproteção; e também se isto estaria associado ou não a um hiperparatireoidismo secundário.

Foram recrutados 63 voluntários e, destes, 13 foram excluídos por falta de pareamento no processo de seleção. Os cinquenta pacientes restantes foram divididos em 2 grupos pareados para idade e sexo: 25 indivíduos que praticam a fotoproteção por orientação médica dermatológica, designados fotoprotetidos; e 25 que se expõem ao sol regularmente sem nenhuma atitude de fotoproteção, chamados de fotoexpostos.

Os critérios de inclusão foram: ter idade entre 35 e 60 anos; residir há pelo menos 6 meses na Grande São Paulo e apresentar fototipo III (classificação de Fitzpatrick) ou menos, ou seja, pacientes de pele clara. Os fotoprotetidos foram aqueles que não se expuseram ao sol entre 9 e 15 horas nos últimos 6 meses ou o fizeram sempre com forte proteção solar (roupas e/ou filtro solar aplicado corretamente) e os fotoexpostos foram aqueles que se expuseram regularmente ao sol nos últimos 6 meses e não utilizaram nenhum mecanismo de fotoproteção. Os critérios de exclusão foram: apresentar fototipo acima de III (pele mais escura; mediterrâneo, parda

VEJA NESTA EDIÇÃO:

■ Recomendações sobre biópsia de LNS ■ US nas metástases viscerais e linfonodais



ou negra); relato de doença clínica relevante (doença gastrointestinal, doença renal ou hepática, diabetes, ou outra) e relato de uso atual ou recente (6 meses) de estrógeno, corticosteróide, bifosfonatos, anticonvulsivantes e suplementos de cálcio ou outros suplementos vitamínicos. Em todos foram dosadas no sangue as concentrações de 25 hidróxi-vitamina D (25OHD) e foram considerados valores normais acima de 20ng/mL (21). O paratormônio (PTH) foi mensurado por método eletroquimioluminescência (Valor de referência: 10-70 pg/mL).

Foi encontrada diferença significativa entre as concentrações de 25 OHD entre o grupo de fotoexpostos (mediana de 35,40 [21,86-72,20] ng/mL); em relação às dos fotoprotetidos (mediana: 29,20 [23,10-45,80] ng/mL).

Também foi detectada diferença significativa com relação às concentrações de PTH entre fotoexpostos (mediana: 29,80 [18,98-73,94] pg/mL) e fotoprotetidos (mediana: 19,24 [8,06-66,18] pg/mL).

Observamos que a prática da proteção solar esteve associada a concentrações mais baixas de 25OHD, com significância estatística, quando comparados com indivíduos fotoexpostos; mas não o suficiente para causar deficiência de 25 OHD, com conseqüente hiperparatiroidismo secundário. Esta é uma diferença esperada, porém, sem repercussão, de modo que os fotoprotetidos, apesar de apresentarem valores médios mais baixos na sua concentração de 25OHD, ainda permanecem dentro dos valores da normalidade e, portanto, não são deficientes de vitamina D.

Encontramos diferença estatística entre os grupos quanto ao PTH, com uma média maior no grupo fotoexposto, o que pode ser considerado um dado inesperado. Entretanto, esta diferença não tem significado clínico, pois não foram constatados pacientes deficientes de 25OHD nesta amostra. Além disto, em ambos os grupos, os valores de PTH

estavam dentro da normalidade

É importante ressaltar que esta avaliação foi realizada durante os meses de julho e agosto, que correspondem à época de menor insolação e, portanto, de menor produção de vitamina D.

A fotoproteção, considerando-se a localização geográfica (cidade de São Paulo) onde a observação foi realizada, a cor da pele (fototipo III ou menos), a faixa etária, as boas condições de saúde e a época do ano, não causou deficiência de vitamina D. Concluímos que a radiação UV solar do cotidiano foi suficiente para promover síntese adequada de 25OHD.

A proteção solar absoluta, em um país tropical como o nosso, é impossível de ser praticada.

É evidente que o bloqueio completo da radiação ultravioleta B causaria uma diminuição significativa na produção de vitamina D (24,25). Entretanto, a fotoproteção, no sentido estrito, e a sua real prática são situações diferentes, ou seja, é bem provável que pequenas exposições ocorram e isto parece ser a explicação dos nossos resultados. Podemos inferir diante destes resultados que a proteção solar absoluta, em um país tropical como o nosso, é impossível de ser praticada.

A necessidade de fotoproteção é reservada principalmente para indivíduos de pele clara e que são sensíveis à radiação ultravioleta e, provavelmente, também são capazes de uma produção eficiente de vitamina D com pequenas exposições, razão pela qual, dificilmente teremos deficiência de vitamina D como conseqüência da fotoproteção.

Os resultados deste trabalho (realizado com pessoas claras) demonstraram a capacidade de produzir vitamina D com

pequenas exposições. Assim sendo, é possível especular que indivíduos mais jovens do que o grupo estudado, ou mesmo crianças de pele clara (fototipo III ou menos), também possam boa capacidade em produzir vitamina D. Isto oferece ao médico uma segurança para indicar fotoproteção em indivíduos de risco para câncer da pele nestas faixas etárias.

São Paulo (23°S) é uma cidade com uma insolação muito menor do que a maioria das cidades brasileiras; de modo que é possível dizer que os resultados deste trabalho, com as devidas cautelas, poderá ser extrapolado para cidades de menor latitude.

A discussão destes resultados foi baseada em indivíduos saudáveis e, desta forma, sempre que houver a necessidade de indicar a fotoproteção é importante avaliar as condições clínicas do paciente principalmente em relação a indivíduos idosos, quanto aos possíveis fatores que poderiam provocar alterações do metabolismo da vitamina D como alterações de absorção intestinal, das funções hepática e renal, alterações actínicas cutâneas intensas, uso de medicações que interfiram no metabolismo do cálcio e da vitamina D, entre outras, pois a necessidade de suplementação vitamínica pode ser necessária.

Uma observação detalhada para melhores conclusões a respeito da indicação da fotoproteção em pacientes idosos (acima de 60 anos) é necessária, pois a possibilidade da existência de fatores que prejudiquem o status de vitamina D é maior. Isto é importante ser observado, pois o câncer da pele, em geral, é mais comum em indivíduos desta faixa etária.

Em resumo, de acordo com os resultados deste trabalho, em indivíduos adultos saudáveis que necessitem de fotoproteção, podemos dizer que devemos ter maior preocupação em proteger a pele do sol, do que temer o prejuízo ósseo.

AGENDA

Calendário de Reuniões Científicas do GBM

SÃO PAULO

Local: APM – Associação Paulista de Medicina – Av. Brig. Luis Antônio, 278 – 10º andar - SP

Horário: 12h00 às 13h00

Data: dia 25 de agosto

Serviço: Hospital das Clínicas

Data: dia 22 de setembro

Serviço: Hosp. Servidor Público Estadual

Data: dia 26 de outubro

Serviço: Hospital do Câncer

BLUMENAU

E FLORIANÓPOLIS

Locais:

Blumenau – Centro de Treinamento do Hospital Santa Catarina.

Florianópolis – IDAP - Hospital de Caridade

Datas

09/08/06 - Blumenau

14/09/06 - Florianópolis

04/10/06 - Blumenau

RIO DE JANEIRO

Datas: 2 de agosto e 4 de outubro

Local: Anfiteatro do Pavilhão São Miguel (IDPA) – Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Rua Santa Luzia, 206 - Centro

Horário: 12h00

Coordenadores:

Prof. Dr. Carlos Barcaui e

Prof. Dr. Francisco Burnier C. Pereira.



Biópsia do linfonodo sentinela: consenso e recomendações na atualidade

Artigo do Dr. Garbe selecionado pelo Dr. Fernando A. Almeida durante o 64º Meeting da Academia Americana de Dermatologia

O primeiro linfonodo a receber a drenagem regional de um tumor é o chamado linfonodo sentinela (LNS). A biópsia de LNS é tida como um procedimento diagnóstico sensível de estadiamento, com morbidade mínima. Ela possibilita a identificação de micro-metástases subclínicas linfonodais ainda impossíveis de serem detectadas através de exames de imagem. As micro-metástases são detectadas por exame histopatológico, envolvendo técnicas de imunohistoquímica com marcadores específicos de linhagens melanocíticas, utilizando anticorpos contra proteína S-100 e anticorpos monoclonais HMB-45 e MelanAIMART1.

A identificação do LNS é realizada através de mapeamento linfático que envolve uma "técnica tripla" composta por linfocintilografia, linfografia com injeção de corante azul *patent blue* e o uso intra-operatório de uma sonda de detecção de raios gama. Assim, o LNS é identificado com sucesso em 90-95% dos pacientes. A identificação do LNS é mais difícil em algumas regiões anatómicas, principalmente na região da cabeça e pescoço, onde o índice de sucesso é inferior a 80%.

A biópsia de LNS é realizada em pacientes que apresentam um risco elevado de desenvolvimento de metástases, ou seja, nos casos em que a espessura do tumor, de acordo com o índice de Breslow, é igual ou superior a 1mm (*). Neste subgrupo de portadores de melanoma que apresentam um tumor primário, a biópsia de LNS revela micro-metástases em 15-25% das amostras. A detecção de micro-metástases constitui o fator prognóstico mais importante neste subgrupo após o índice de Breslow, portanto, esta técnica de diagnóstico foi introduzida no sistema de estadiamento TNM (*tumor-node-metastasis*) e eleva o estadiamento da doença para III quando positivo. Os pacientes negativos para micro-metástases em LNS podem, ainda, desenvolver metástases em linfonodos regionais durante o

curso da doença. Isto de fato ocorre em cerca de 5% de todos os portadores de melanoma com espessura tumoral acima de 1mm. Portanto, o índice de falso-negativos em biópsias de LNS é de cerca de 25% do correto para índice positivo. Diversos estudos foram conduzidos a fim de aumentar a sensibilidade de detecção das micro-metástases aplicando-se técnicas de biologia molecular. Particularmente, os métodos baseados em PCR mostraram um aumento significativo no índice de detecção de micro-metástases. Entretanto, há resultados controversos a respeito do impacto prognóstico dos achados moleculares.

Pesquisadores enfatizam a hipótese de que as metástases de linfonodos regionais são mais indicadoras sistêmicas de disseminação da doença.

Alguns pesquisadores defendem a posição de que os pacientes considerados histopatologicamente negativos, mas positivos na detecção molecular, estariam numa posição menos favorável em termos prognósticos em comparação aos pacientes negativos para linfonodo sentinela. Isto ainda não é uma posição unânime e é provável que a detecção de algumas células tumorais não contribua realmente para a piora do prognóstico. Os pacientes positivos para micro-metástases nodulares costumam receber hoje, como conduta padrão, a linfadenectomia radical dos gânglios regionais. Desta forma, a doença tem seu estadiamento aumentado, considerando-se já a presença de metástase linfonodal regional, mas a manifestação futura acaba sendo prevenida na maioria dos casos. A biópsia de LNS é indicada, portanto, para prolongar a sobrevida livre de doença em pacientes tratados, o que foi demonstrado em uma série de estudos. Entretanto, apesar da utilização

desta técnica diagnóstica e subsequente linfadenectomia radical nos casos positivos, cerca de 30% destes pacientes desenvolvem metástases nodais com o curso da doença.

Até hoje, ainda se discute se o procedimento de biópsia de LNS deve ser usado para prolongar a sobrevida total nos portadores de melanoma. Um amplo estudo sobre a questão e que envolveu 2.000 pacientes com melanoma ainda não chegou a uma conclusão final. Diversos pesquisadores enfatizam a hipótese de que as metástases de linfonodos regionais são mais indicadoras sistêmicas de disseminação da doença do que uma etapa no processo de desenvolvimento tardio da doença à distância. Assim, é possível que a biópsia de LNS não contribua para o prolongamento da sobrevida total, caso em que não haveria sentido algum realizar a linfadenectomia radical em pacientes positivos para micro-metástases. Diversos estudos foram iniciados a fim de avaliar se a linfadenectomia radical subsequente à biópsia positiva de LNS contribui de fato para prolongar a sobrevida total do paciente.

A biópsia de LNS é atualmente recomendada como um procedimento de rotina para os pacientes portadores de melanoma que apresentam tumores primários segundo o índice de Breslow de 1mm(*) ou mais. A "técnica tripla" constitui o procedimento adequado para a identificação do LNS. Amplos estudos multicêntricos e randomizados ainda são necessários para que se estabeleça o significado terapêutico da biópsia de LNS.

(*) Lembramos que este valor é o adotado nos Estados Unidos. No Brasil, a recomendação do GBM é de que seja realizada pesquisa de linfonodo sentinela para índice de Breslow $\geq 0,76$ mm.

GARBE, C. Sentinel Node Biopsy: Current Status & Recommendations – MELANOMA UPDATE, Symposium 317. – 64th Meeting AAD

HÉLIOBLOCK®
ANTHÉLIOS
Fluide Extreme FPS 60
Com Água Termal da La Roche-Posay



**A maior proteção UVA
com a mais leve textura**

La Roche-Posay. A exigência dermatológica.



US nas Metástases Viscerais e Linfonodais

Joel Schmillevitch e Ana Gorski

A ultra-sonografia (US) abdominal vem sendo utilizada de rotina na avaliação de metástases viscerais do melanoma maligno, com resultados semelhantes à Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética, com custos menores, e sem radiação ionizante.

As metástases hepáticas em geral são hipoecóicas, com dimensões variadas. Com frequência, a ultra-sonografia abdominal evidencia metástases do melanoma maligno em outras vísceras, como baço, rins, adrenais, pelve, retroperitônio e nos linfonodos abdominais e pélvicos. A presença de ascite é bem demonstrada, e seu volume aproximado pode ser calculado.

A ultra-sonografia identifica linfonodos em todas as regiões de interesse, no estadiamento e seguimento de pacientes com melanoma.

O linfonodo benigno geralmente é bem delimitado, homogêneo, com hilo hiperecótico. O estudo com Doppler Colorido nos linfonodos benignos demonstra vascularização na região hilar; na maioria dos casos.

O linfonodo metastático geralmente é hipoecótico, heterogêneo e não apresenta o hilo hiperecótico. O estudo com Doppler Colorido demonstra vascularização periférica, ou no interior do nódulo, com vasos tortuosos, de grande calibre, podendo ser detectados *shunts*. Recentes avanços da ultra-sonografia são: ultra-som tridimensional e contrastes. A ultra-sonografia tridimensional permite a realização de cortes não possíveis no exame bidimensional e possibilita acentuado aumento nas imagens. O exame contribui no diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos e

evidencia mais detalhes em relação ao exame bidimensional, na avaliação de metástases viscerais e linfonodais.

A utilização de contrastes com ultra-som vem sendo utilizada principalmente no diagnóstico diferencial de nódulos hepáticos, com acuracidade semelhante à Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética. O exame é realizado com a administração de proteínas agregadas a bolhas gasosas, com diâmetros de 5 (cinco) micra, por veia periférica, que ultrapassam a barreira pulmonar e se dirigem a toda rede capilar do organismo. Não há efeito colateral.

O método demonstra o grau de angiogênese com maior sensibilidade em relação ao Doppler Colorido, e, portanto, apresenta potencial no diagnóstico e seguimento de tumores malignos, inclusive cutâneos.

ATUALIZAÇÃO



Importância prognóstica da biópsia do LNS

HISTÓRICO: A biópsia do linfonodo sentinela (LNS) é útil no prognóstico de pacientes com melanoma cutâneo com espessura de Breslow $> 1\text{mm}$. O objetivo deste estudo foi determinar se a histologia do LNS apresenta importância prognóstica similar em pacientes com melanomas de pequena espessura ($\leq 1\text{mm}$). **MÉTODOS:** Este foi um estudo retrospectivo de pacientes que foram submetidos a biópsia do LNS em melanoma clínico localizado no Centro Médico da Universidade de Indiana entre 1994 e 2003. Os resultados das biópsias de LNS e os indicadores prognósticos tradicionais de melanoma fo-

ram estudados em testes *log-rank* univariados. **RESULTADOS:** 184 pacientes com melanomas $\leq 1\text{mm}$ de espessura foram submetidos a biópsia do LNS. A biópsia do LNS foi positiva em 12 pacientes (6,5%). A análise univariada dos resultados das biópsias de LNS revelou que a espessura de Breslow, o nível de invasão determinado pelo valor de Clark e o índice mitótico foram associados com o status da biópsia do LNS. A positividade do tumor foi observada em taxas diferentes em subdivisões da espessura do tumor: $< 0,75\text{mm}$, 2,3%, e 0,75 a 1,0mm, 10,2% ($P=0,0372$). A sobrevida livre da doença e a sobrevida geral fo-

ram significativamente associadas com os resultados das biópsias de LNS em melanomas $\leq 1\text{mm}$ teste *log-rank*: $P < 0,0001$ e $P = 0,0125$, respectivamente) em um seguimento médio de 26,3 meses. **CONCLUSÕES:** A histologia da biópsia de LNS em melanomas $\leq 1,0\text{mm}$ de espessura é significativa para a previsão dos resultados. A biópsia do LNS deve ser considerada para pacientes selecionados com melanomas de 0,75 a 1,0mm. RANIERI JM, WAGNER JD, WENCK S, JOHNSON CS, COLEMAN JJ 3rd – The Prognostic Importance of Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma. – *Ann Surg Oncol*. 2006 May 22.

Atualize seu cadastro

Principalmente dados como e-mail, telefone e endereço, no site www.gbm.org.br



STIEFEL

Pesquisa em Dermatologia

DIRETORIA GBM

Presidente Gilles Landman

1^o vice-presidente: Marcus A. Maia de Olivas Ferreira

2^o vice-presidente: Miguel Angelo Rodrigues Brandão

Secretário geral: Mauro Y. Enokihara

1^o secretário: Gerson Junqueira Junior

Tesoureiro: Eduard René Brechtbühl

1^o tesoureiro: Lucia Miiko Yojo de Carvalho

Diretor Científico: Fernando Augusto de Almeida

Diretor de Informática: Marcelo Moreno

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM

Editor do Boletim: João Pedreira Duprat Neto

Colaboradores desta edição:

Ivan Dunshee O. Santos, Miguel Brandão e Lucio Bakos

Jornalista Responsável

Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992

Secretaria Executiva e Cart a s:

R. Joaquim Nabuco, 47- sl 103

Cep 04621-000 – São Paulo-SP

Tel (11) 5542.8216/Fax (11) 5543.1141

gbm@gbm.org.br – www.gbm.org.br

Coordenação editorial:

Informacional Publicações Médicas

Tiragem 11.500 exemplares

Mande seus comentários sobre o boletim para: boletim@gbm.org.br