

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO X – NÚMERO 39 – OUTUBRO, NOVEMBRO E DEZEMBRO DE 2007

Editorial

Dentre os fatores que elevam o risco do indivíduo apresentar melanoma ao longo da vida, o único que podemos de certa forma controlar é a exposição aos raios ultravioleta. Comprovadamente, uma pessoa cuja pele se queima facilmente, pouco se bronzeia e apresentou pelo menos um episódio de queimadura solar antes dos 18 anos de idade apresenta 2-3 vezes mais chance de ter melanoma. Apesar da relação entre a exposição solar e a incidência do melanoma não parecer ser tão substancial quanto a relação do melanoma com outros fatores de risco, como a síndrome do nevo displásico ou o melanoma familiar, a parcela da população exposta a esse fator de risco modificável é muito grande. Justifica-se, portanto, a adoção de medidas que visem uma maior conscientização da população em relação à fotoproteção, como a campanha educacional Ação Verão realizada pelo GBM em 2007. Como medidas de fotoproteção compreendemos: a não exposição ao sol, a exposição ao sol antes das 10h ou após as 16h, uso de vestuário adequado, de chapéus e de filtros solares de amplo espectro. Especificamente em relação ao melanoma, enfocamos as medidas físicas de fotoproteção uma vez que não há no momento evidências científicas que o uso de filtro solar previna o aparecimento do melanoma, como ocorre com outros cânceres da pele.

Nessa edição, aproveitamos o ensejo do verão para publicarmos um artigo de revisão sobre filtros solares, contamos ainda com um resumo de trabalho apresentado no último congresso da Academia Americana de Dermatologia sobre interferon alfa no melanoma metastático e outro trabalho destacado publicado no New England Journal of Medicine sobre biópsia do linfonodo sentinela.

Carlos Barcaui
cbarcaui@cliderma.com.br

O QUE FAZER



Interferon-alfa não deve ser usado no melanoma metastático

Material do Dr. G. M. Murphy apresentado no Meeting da AAD

O uso de interferon-alfa (INF-alfa) como terapia adjunta em altas doses após a excisão cirúrgica de melanoma maligno primário e linfonodos acometidos deixou de ser padrão no Reino Unido. Em baixas doses, INF-alfa não traz benefícios, mas alguns estudos indicam que ele pode aumentar a sobrevida em doses altas. Devido às evidências conflitantes obtidas nos estudos, foi realizada a meta-análise de doze trabalhos que incluíram populações de 1418 a 96 pacientes. Os resultados avaliados foram: sobrevida sem recorrência e sobrevida geral. Foi também realizada a análise de subgrupo por dosagem. Doze estudos incluindo 14 comparações entre INF-alfa e controles foram primeiramente identificados. A sobrevida sem recorrência mostrou-se aumentada com o uso de INF-alfa: índice de casualidade 0,83; intervalo de confiança de 95% 0,77 a 0,90; $p=0,000003$. O benefício sobre o índice de sobrevida geral foi menos claro (0,93; 0,85 a 1,02; $p=0,1$; não estatisticamente significativo). Houve certa evidência de relação entre dose e resposta, com tendência significativa de aumento do benefício quanto mais alta a dose de INF-alfa para o índice de sobrevida sem recorrência (teste de tendência: $p=0,02$), mas não para sobrevida geral (tendência: $p=0,8$). Mais recentemente, foi realizada uma segunda revisão de 37 estudos controlados e randomizados sobre terapia adjunta sistêmica (interferon, levamisol, vacina ou quimioterapia como terapia adjunta). Os resultados de 3 estudos randomizados sobre INF-alfa em altas doses foram reunidos e a meta-análise dos índices de óbito em 2 anos gerou um índice de risco de 0,85 (intervalo de confiança de 95%, 0,73-0,99; $p=0,03$). Cinco estudos

randomizados comparando INF-alfa em baixas doses à observação isolada após cirurgia não detectaram melhora estatisticamente significativa na sobrevida geral. Uma meta-análise de 4 estudos sobre levamisol não demonstrou benefício significativo de sobrevida entre o grupo de tratamento e o controle; da mesma forma, não foi demonstrado benefício de sobrevida a partir dos dados dos estudos controlados e randomizados envolvendo vacinas (9 estudos) ou quimioterapia (10 estudos). Na revisão da literatura disponível, não foram identificadas terapias adjuntas que conferissem benefícios significativos na sobrevida geral de pacientes portadores de melanoma primário ressecado de alto risco. Até que os resultados de estudos em andamento estejam disponíveis, os autores não podem afirmar com certeza se esta terapia beneficia pacientes com doença positiva em linfonodo sentinela detectada microscopicamente. A meta-análise fornece a síntese mais confiável dos dados atualmente disponíveis. O uso de INF-alfa como adjuvante produz reduções claras na recorrência de melanoma de alto risco, com alguma evidência de influência da dose, que na melhor das hipóteses se traduz no possível aumento da sobrevida em 2 anos, mas não da sobrevida geral. Dados os efeitos adversos do tratamento e o custo tanto para o paciente como para o provedor de saúde, os autores não consideram haver dados suficientes para a promoção do uso indiscriminado de INF-alfa no melanoma metastático.

MURPHY G.M. Interferon-alfa não deve ser usado no tratamento do melanoma metastático – Meeting da AAD 2007
Departamento de Dermatologia,
Hospital Beaumont, Dublin, Irlanda.

VEJA NESTA EDIÇÃO:

- Fotoprotetores: diferenças e indicações
- Biópsia de linfonodo sentinela



Fotoprotetores: diferenças e indicações

Clarissa Prati e Tania Cestari

A radiação solar ultravioleta (UV) constitui o fator ambiental mais importante envolvido na patogênese dos cânceres da pele, que devem o aumento de sua incidência, ao menos em parte, ao comportamento da população. A Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer de Pele da Sociedade Brasileira de Dermatologia de 2006, por exemplo, revelou que ao redor de 76% dos homens e 62% das mulheres se expõem ao sol sem proteção. Além disso, parece que a idéia do bronzeado como indicativo de saúde ainda faz parte da cultura do país. Assim, no Brasil, a fotoeducação permanece um desafio. Os pacientes com diagnóstico de melanoma e seus familiares devem ser adequadamente orientados neste sentido.

Filtros solares são agentes que atenuam a ação do UV por mecanismos de absorção, reflexão ou dispersão da radiação. Estes produtos são necessários, pois evitar a exposição direta ao sol de toda a pele é quase inviável. Na década de 60, a primeira substância utilizada foi o éster do ácido paminobenzóico (PABA, hoje excluído pela alta incidência de reações de hipersensibilidade) e, em 1978, o Food and Drugs Administration (FDA) adotou o conceito de Fator de Proteção Solar (FPS). Este indica o tempo que o indivíduo pode permanecer ao sol de maneira mais segura com relação ao UVB, definido como a dose eritematosa mínima (DEM) da pele protegida dividida pela DEM da pele não protegida.

O objetivo inicial dos fotoprotetores era evitar o eritema solar, primariamente induzido pelo UVB. Porém, a pele humana parece proteger-se de modo mais eficaz contra lesões de DNA induzidas por este espectro, enquanto a proteção natural contra o UVA, gerador de um importante estresse oxidativo, tende a ser menor. Assim, além da necessidade de fotoproteção ao UVB, a adição de filtros para o UVA torna-se cada vez mais frequente e necessária. A medida da capacidade protetora no comprimento de onda UVA é baseada no nível de prevenção contra a pigmentação. Há uma tendência das agências regulatórias internacionais em optar pelo *Persistent Pigment Darkening* (PPD), medido 2h após a aplicação de doses entre 6 e 25J/cm² de UVA. Sua escala refere-se a baixa (2 a 4), moderada (4 a 8) e alta proteção (8 ou +).

Os filtros solares podem ser físicos (dióxido de titânio, óxido de zinco), com propriedades de reflexão e dispersão da radiação em todos os comprimentos de

onda, ou químicos (cinamatos, salicilatos, octocrilenos, avobenzonas, benzofenonas, tinosorb, mexoryl...) substâncias que absorvem o UV em faixas restritas do espectro e, por reação fotoquímica, diminuem seus níveis energéticos. O fator desejado é obtido pela combinação dos filtros existentes, cujo sucesso dependerá do equilíbrio entre suas diversas características. Potencializadores da eficácia fotoprotetora podem ser adicionados, como agentes filmógenos, emulsificantes e de emoliência. Os antioxidantes parecem não aumentar a fotoproteção, mas podem melhorar o fotodano, sendo o tocoferol o com maior nível de evidência.

A recomendação geral é de um FPS 15. Para exposição recreacional ou laboral, o valor deve ser maior.

De um modo geral, a recomendação é de um FPS 15, sendo a razão entre este e o PPD, entre 1 e 3. Para exposição recreacional ou laboral, o valor do FPS deve ser maior, associando-se propriedades de resistência à água e suor, definida como manutenção de atividade após 40 a 80 minutos de imersão. A alguns grupos, como os transplantados e os indivíduos com história pessoal ou familiar de neoplasias cutâneas, recomenda-se o uso de altos índices de proteção UVB. Há evidências de que a ausência de orientação dermatológica possa ser responsável pelos baixos níveis de conhecimento e fotoproteção nestes grupos. Como episódios de queimadura solar na infância parecem constituir fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer de pele no adulto, a fotoproteção deve ser estimulada desde cedo. Até os 6 meses de idade, porém, a exposição direta ao sol, que implique na obrigatoriedade do uso de fotoprotetores não é recomendada, sendo a proteção à radiação feita pelo uso de roupas, bonés, materiais especiais e sombra. Os fotoprotetores estão disponíveis em diversas apresentações. As emulsões são as que melhor se distribuem, com bons resultados cosméticos, eficiência e aceitabilidade. Os géis possuem menor fotoestabilidade e resistência à água e ao suor. A escolha do melhor veículo passa pela análise adequada do tipo de pele do paciente. Para aqueles com pele seca, a preferência recai em emulsões. Os com tendência à oleosidade devem utilizar preparados em gel ou loções menos espessos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou os filtros solares em 2002. O órgão os considera cosméticos de categoria 2, isto é, devem ser registrados antes da comercialização, pela apresentação dos estudos de eficácia fotoprotetora, resistência à água e demais características. Os produtos manipulados não têm esta obrigatoriedade. A eficácia dos fotoprotetores, contudo, está relacionada diretamente com seu uso correto. A fotoproteção diária demonstrou interferir na formação de *sunburn cells* e prevenir a redução de células de Langerhans, ambos marcadores de dano solar. Há evidências de que seu uso regular diminui a incidência de sinais de fotoenvelhecimento e lesões pré-neoplásicas.

A intensidade da proteção depende da formação de um filme regular sobre a pele. Teoricamente, a porção ideal é de 2mg/cm² para o corpo inteiro, chegando ao redor de 35ml por aplicação. Na prática, a quantidade total aplicada pela média da população costuma ficar aquém do necessário, conferindo proteção de até um terço daquela descrita no rótulo. O produto não deve ser friccionado na pele, pois isso diminui a camada superficial. Ele deve ser aplicado em todas as áreas que não estejam protegidas por roupas. O tempo adequado é de 20 a 45 minutos antes da exposição, sendo repassado 20 a 30 minutos após o início e depois a cada 2 horas. Novas tecnologias trouxeram substâncias com amplo espectro de absorção, elevadas fotoestabilidade e substantividade (capacidade de manter sua eficácia em condições ambientais diversas), pouca sensibilidade e excelente cosmética. No entanto, os futuros fotoprotetores devem melhorar sua substantividade, o que reduzirá a necessidade de reaplicações e com isso o custo desta importante ferramenta no cuidado da pele.

Bibliografia:

1. Haywood R. Relevance of sunscreen application method, visible light and sunlight intensity to free-radical protection: A study of ex vivo human skin. **Photochem Photobiol.** 2006 Jul-Aug;82(4):1123-31.
2. Verschooten L et al. New strategies of photoprotection. **Photochem Photobiol.** 2006 Jul-Aug;82(4):1016-23.
3. Ivry GB et al. Role of sun exposure in melanoma. **Dermatol Surg.** 2006 Apr;32(4):481-92. Review. Erratum in: **Dermatol Surg.** 2006 Jun;32(6);preceding 773.
4. Moloney FJ et al. Sunscreens: safety, efficacy and appropriate use. **Am J Clin Dermatol** 2002; 3 (3): 185-191
5. Kullavanijaya P et al. Photoprotection. **J Am Acad Dermatol** 2005;2(6): 937



Biópsia de linfonodo sentinela ou observação nodal no melanoma

HISTÓRICO: Os autores avaliaram a contribuição da biópsia de linfonodo sentinela para os resultados em pacientes com diagnóstico recente de melanoma. **METODOLOGIA:** Pacientes portadores de melanoma cutâneo primário foram distribuídos aleatoriamente em grupos submetidos a excisão ampla e observação pós-operatória dos linfonodos regionais com linfadenectomia em caso de recidiva, ou excisão ampla e biópsia de linfonodo sentinela com linfadenectomia imediata em caso de detecção de micrometástases nodais na biópsia. **RESULTADOS:** Nos 1.269 pacientes com melanoma primário de espessura intermediária, a média (+/- desvio padrão) estimada para o índice de sobrevida livre de doença em 5 anos na população foi de 78,3+/-1,6% no grupo de biópsia e 73,1+/-2,1% no grupo de observação (índice de casualidade para óbito, 0,74; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,59 a 0,93; P=0,009). Os índices de sobrevida em 5 anos específicos para melanoma mostraram-se semelhantes nos dois

grupos (87,1+/-1,3% e 86,6+/-1,6%, respectivamente). No grupo de biópsia, a presença de metástases no linfonodo sentinela constituiu o fator prognóstico mais importante; o índice de sobrevida em 5 anos foi de 72,3+/-4,6% entre os pacientes que apresentavam linfonodo sentinela positivo para tumor e 90,2+/-1,3% entre os pacientes com linfonodo sentinela negativo (índice de casualidade para óbito, 2,48; IC de 95%, 1,54 a 3,98; P<0,001). A incidência de micrometástases em linfonodo sentinela foi de 16,0% (122 de 764 pacientes) e o índice de recidiva nodal no grupo de observação foi de 15,6% (78 de 500 pacientes). O número médio correspondente de linfonodos envolvidos com tumoração foi 1,4 no grupo de biópsia e 3,3 no grupo de observação (P<0,001), indicando progressão da doença durante a observação. Entre os pacientes com metástase nodal, o índice de sobrevida em 5 anos foi mais alto entre os pacientes imediatamente submetidos a linfadenectomia em comparação àqueles em que o procedimen-

to foi adiado (72,3+/-4,6% versus 52,4+/-5,9%; índice de casualidade para óbito, 0,51; IC de 95%, 0,32 a 0,81; P=0,004). **CONCLUSÃO:** O estadiamento do melanoma primário de espessura intermediária (1,2 a 3,5mm) de acordo com os resultados da biópsia de linfonodo sentinela fornece informações importantes de prognóstico e identifica os pacientes com metástase nodal cuja sobrevida pode ser prolongada por linfadenectomia imediata. MORTON, D.L.; THOMPSON, J.F.; COCHRAN, A.J.; MOZZILLO, N.; ELASHOFF, R.; ESSNER, R.; NIEWEG, O.E.; ROSES, D.F.; HOEKSTRA, H.J.; KARAKOUSIS, C.P.; REINTGEN, D.S.; COVENTRY, B.J.; GLASS, E.C.; WANG, H.J.; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma – **N Engl J Med.**;355(13):1307-17, 2006 (Sep28). Departamento de Cirurgia Oncológica, John Wayne Cancer Institute, E.U.A. Tipo de Publicação: Estudo Multicêntrico Randomizado e Controlado

Vacina epigenética na prevenção e tratamento do melanoma

HISTÓRICO: Numerosos genes imunes são silenciados epigeneticamente em células tumorais e agentes como inibidores da histona deacetilase (HDACi), os quais, revertidos estes efeitos, poderiam ser potencialmente usados para desenvolver vacinas terapêuticas. A conversão de células cancerosas em células apresentadoras de antígenos (APCs) através do tratamento por HDACi poderia conferir um caminho adicional potencial, junto com a apresentação cruzada dos antígenos tumorais pelas APCs hospedeiras, para estabelecer a imunidade tumoral. **MÉTODOS:** Foram usadas células B16 de melanoma tratadas com HDACi em um modelo de vacina em murinos, depleção do *subset* de linfócitos, análises ELISpot e de citotoxicidade foram empregadas para avaliar a imunidade. Análises de apre-

sentação de antígeno, vacinação com preparações apoptóticas isoladas e tumorigênese em ratos MHC-deficientes e quimeras por radiação foram realizadas para elucidar os mecanismos de imunidade induzida pela vacina. **RESULTADOS:** O tratamento com HDACi aumentou a expressão de MHC classe II, CD40 e B7-1/2 em células B16 e a vacinação com células de melanoma HDACi-tratadas produziram imunidade tumor-específica tanto nos modelos de prevenção quanto de tratamento. Células citotóxicas e produtoras de IFN-gama foram identificadas em esplenócitos e células T CD4+, CD8+ e células NK estavam todas envolvidas na indução da imunidade. Células apoptóticas derivadas de tratamentos HDACi, mas não de H2O2, aumentaram significativamente a eficiência da vacina. Cé-

lulas B16 HDACi-tratadas se tornam APCs *in vitro* e estudos em quimeras defeituosas na apresentação cruzada demonstram apresentação direta *in vivo* e a curto prazo mas não respostas memorizadas e imunidade a longo prazo. **CONCLUSÃO:** A eficácia desta vacina deriva principalmente da apresentação cruzada, a qual é aumentada pela apoptose HDACi-induzida. Além disso, a ativação epigenética de genes imunes pode contribuir para a apresentação direta do antígeno pelas células tumorais. Células cancerosas epigeneticamente alteradas devem ser exploradas mais a fundo como uma estratégia de vacina. KHAN AN, MAGNER WJ, TOMASI TB. – An epigenetic vaccine model active in the prevention and treatment of melanoma. - **J Transl Med.** 2007 Dec 10;5(1):64 [Epub ahead of print]

NOVO NOME

ANTHELIOS
Hélioblock

Fluide Extrême FPS 30

Com Água Termal da La Roche-Posay

A Ultra proteção UVA.

A mais leve textura, agora no FPS 30

La Roche-Posay. A exigência dermatológica.



Ultra-som na detecção precoce de metástases

Centros médicos especializados realizam ultra-som de alta resolução de linfonodos em pacientes com melanoma para detectar metástases precocemente. O ultra-som representa um método altamente efetivo para a discriminação das metástases de linfonodos e de tecidos moles de outras lesões ocupando tais espaços. Exames freqüentes de acompanhamento com ultra-som permitem a detecção precoce de recorrência de tumores e parecem levar a uma sobrevida geral prolongada. Os achados do ultra-som são validados por citologia com aspiração por agulha fina. As metástases apontadas e verificadas devem ser removidas o quanto antes. Os autores recomendam a realização do ultra-som antes de todas as dissecações de linfonodos sentinelas para evitar operações desnecessárias.

SCHÄFER-HESTERBERG G, SCHOENGEN A, STERRY W, VOIT C. – Use of ultrasound to early identify, diagnose and localize metastases in melanoma patients. – **Expert Rev Anticancer Ther.** 2007 Dec;7(12): 1707-16.

Atualize seu cadastro no site www.gbm.org.br, principalmente dados como e-mail, telefone e endereço.



Calendário de Reuniões científicas do GBM – 2008 São Paulo

Dia 15 de fevereiro
Serviço: Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Dia 14 de março
Serviço: IBCC

Dia 18 de abril
Serviço: Faculdade de Medicina do ABC

Dia 16 de maio
Serviço: UNISA

Dia 20 de junho
Serviço: UNIFESP / EPM

Dia 22 de agosto
Serviço: Hospital das Clínicas da FMUSP

Dia 19 de setembro
Serviço: Hospital do Servidor Público Estadual

Dia 17 de outubro
Serviço: Hospital do Câncer

Fique por dentro do GBM

Internet e Informática

A Comissão de Estratégias ligadas à Informática está desenvolvendo formas de esclarecer a população sobre o melanoma, incluindo a sua identificação e busca por cuidados médicos, lançando mão de recursos estratégicos, cumprindo esta finalidade educativa, como, por exemplo, o uso do Homem Virtual. Buscando aumentar o conteúdo do site (www.gbm.org.br), nas áreas de acesso exclusivo aos sócios do GBM, serão disponibilizados os assuntos abordados nas reuniões mensais, os boletins, o "Homem Virtual".

Boletim

A próxima edição deste Boletim estará de cara nova, colorida, privilegiando a inserção de fotos que auxiliem o diagnóstico.

Conferência

Já estamos trabalhando para proporcionar o melhor em atualização e troca de experiências sobre o melanoma para a 8ª Conferência Brasileira sobre Melanoma, que será realizada em 2009, em São Paulo, sob a presidência do Dr. João Duprat.

Protocolo simplificado

Notifique sempre os casos de melanoma pelo protocolo simplificado disponível no site www.gbm.org.br

DIRETORIA GBM

Presidente: Mauro Yoshiaki Enokihara
1º vice-pres.: João Pedreira Duprat Neto
2º vice-presidente: Alberto Julius Alves Wainstein
Secretário geral: Bianca Costa Soares de Sá
1º secretário: Felice Riccardi
Tesoureiro: Maurício Mendonça do Nascimento
1º tesoureiro: Neusa Sakai Valente
Diretor Científico: Francisco Aparecido Belfort
Diretor de Informática: Maurício Pedreira Paixão
Editor do Boletim: Carlos Baptista Barcaui

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM
Jornalista Responsável: Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992
Secretaria Executiva e Cartas:
Rua 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: Informmedical Publicações Médicas
Tiragem: 11.000 exemplares

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