
Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO III- No. 9
ABRIL, MAIO E JUNHO 2000

Editorial

O GBM entra na fase de consolidação de seus objetivos científicos, e, em breve serão publicados os primeiros trabalhos referentes aos dados obtidos através do protocolo simplificado. Agradecemos aos colegas que enviaram e continuam enviando estes protocolos, sendo que no momento contamos com cerca de 2.000 casos protocolados.

Outra boa notícia é que após um ano de trabalho, a Comissão de Elaboração do Protocolo Completo está na fase final de implantação do Programa Nacional de Registro do Melanoma Cutâneo.

Quanto às atividades científicas nos vários estados, os dados são animadores demonstrando que em Oncologia é fundamental o aspecto multidisciplinar. Recentemente na cidade de Salvador ocorreu uma Reunião com o apoio do Hospital São Rafael, com a presença de autoridades de renome mundial no estudo do melanoma cutâneo, tais como Martin Mihm, Natale Cascinelli, Alexander Erggermont, John Kirkwood, Alessandro Testori e Antônio Carlos Buzaid. Muitas idéias foram trocadas e o saldo foi bastante positivo.

No dia 23 de agosto próximo teremos na sede do INCA a Reunião denominada Melanoma Rio 2000. A IV Conferência Nacional do Melanoma, sob a presidência do Dr. Francisco Belfort será realizada em São Paulo no Hotel Meliá, em agosto de 2001, onde esperamos contar com a presença de aproximadamente 1.000 colegas.

Dr. Fernando A. Almeida

Avaliação Ultra-Sonográfica de Linfonodos

Luis Fernando Tovo

A abordagem da doença linfonodal no melanoma vem incorporando maiores indicações na área de diagnóstico por imagem. O mapeamento linfático através da linfocintigrafia utilizado na técnica do linfonodo sentinela, ou a angiografia digital orientando a perfusão isolada de membros para o tratamento do melanoma metastático, são exemplos dos recentes avanços na aplicação destes recursos no diagnóstico e tratamento do melanoma.

Outra técnica radiológica, a ultra-sonografia de alta resolução, vem sendo considerada útil no diagnóstico diferencial entre linfadenopatias inflamatórias e metastáticas. Os aspectos morfológicos dos linfonodos através do ultra-som (US), permitem um aumento da sensibilidade e da positividade na detecção de metástases ganglionares, quando comparado à palpação no exame clínico. Este exame é também um excelente coadjuvante na biopsia aspirativa por agulha fina (BAAF), indicando quais os linfonodos com sinais sugestivos de metástase. Ainda como coadjuvante da BAAF o US orienta a biópsia "guiando" a agulha durante a punção.

O linfonodo metastático geralmente apresenta aspecto globoso ao US, é "hipoecogênico" (imagem mais escura), de superfície bosselada, muitas vezes com ausência ou alterações na localização do hilo, além de um aumento do volume em metástases não recentes. Por outro lado os linfonodos inflamatórios apresentam ao exame ultra-sonográfico formato elíptico, superfície regular, presença de hilo e um

aspecto “hiperecogênico” (mais claro ao US). Estas imagens, como todo exame ultra-sonográfico, não são critérios absolutos, porém sugestivos de metástases, que associados ao quadro clínico poderão indicar uma BAAF guiada por US, para confirmação diagnóstica através da citologia oncológica.

Alguns autores questionam o excesso de exames na investigação por imagem do melanoma, porém a maioria dos trabalhos relacionam-se com a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, que quando excessivamente solicitados podem onerar e aumentar o “stress” de um paciente já desgastado pela morbidade de sua doença. Em uma comparação genérica o US apresenta o custo e o desgaste emocional equivalente à uma dermatoscopia, que é utilizada rotineiramente no seguimento de pacientes com melanoma.

É importante lembrar que a ultra-sonografia de bases linfonodais é operador dependente, seus resultados são úteis quando realizados por especialistas familiarizados com a técnica, assim como a BAAF, a técnica do linfonodo sentinela e outros procedimentos relacionados com a habilidade do executor.

As vantagens desta técnica são: a possibilidade de detecção de linfonodos não palpáveis no seguimento de pacientes portadores de melanoma, baixo custo e praticidade de realização.

Ainda nesta edição:

Tratamento Sistêmico com Quimioterapia

Vacinas em Câncer

Tratamento Sistêmico com Quimioterapia

Aplicação em pacientes com melanoma metastático

Auro del Giglio

A quimioterapia para pacientes com melanoma metastático é paliativa e, portanto, o médico assistente deve ter em mente uma visão clara dos fatores prognósticos da doença que se vai tratar e considerar também a toxicidade da quimioterapia, bem como seu possível impacto na qualidade de vida do paciente. Tais considerações são fundamentais pois não há evidência de que a quimioterapia prolongue a sobrevida destes pacientes (1).

Os principais fatores prognósticos para o sucesso do tratamento da doença metastática com quimioterapia são: “performance status” e idade do pacientes, bem como número e localização das metástases. Pacientes com doença restrita a nódulos subcutâneos, linfonodos à distância do foco de acometimento inicial e com nódulos pulmonares evoluem melhor do que aqueles com doença cerebral, hepática ou óssea. Da mesma maneira, pacientes com doença oligometastática sobrevivem mais do que aqueles que albergam múltiplas metástases (2,3).

A atividade antineoplásica de agentes quimioterápicos administrados isoladamente para pacientes com melanoma metastático é baixa. Destaca-se o DTIC que produz uma taxa de resposta de 10 a 20% com 1 a 2% de respostas completas. A duração das respostas com esta droga é geralmente inferior a 6 meses. Várias outras drogas foram estudadas nesta doença, com taxas de resposta inferiores a 20% como, por exemplo, os taxanos (Docetaxel), alcalóides da vinca (Vinblastina). Mais recentemente, duas novas drogas, a Fetomustina e Temozolamida, foram estudadas nesta neoplasia atingindo taxas de resposta objetiva de 20 a 30%. É interessante que ambas medicações produziram também respostas a nível do

SNC em alguns pacientes com metástases cerebrais, que são muito comuns nesta doença (4,5).

A Tabela ilustra a atividade de vários regimes de poliquimioterapia utilizados em pacientes com melanoma metastático com suas respectivas doses e atividade antineoplásica. A adição de Tamoxifeno a alguns destes regimes em alguns estudos mostrou benefício que, entretanto, não se confirmou em estudos subsequentes (1). Da mesma maneira, a adição de agentes biológicos a estes esquemas quimioterápicos ou suas variações, apesar de resultados iniciais não controlados muito encorajadores, não demonstrou vantagem de maneira inequívoca quando submetida ao teste de estudos randomizados (6).

A quimioterapia, associada ou não a hormônios ou agentes biológicos para pacientes com melanoma metastático, ainda produz resultados aquém de nossas expectativas e daquelas de nossos pacientes e suas famílias. O desafio continua.

Tabela

Regimes de poliquimioterapia para tratamento de pacientes com melanoma metastático.

Regime	Doses	Taxa de resposta
BOLD	Beomicina, 15U dia 1, 4 Vincristina, 1mg/m ² dia 1, 4 CNNU, 80mg/m ² dia 1 DTIC, 200mg/m ² dias 1-5 a cada 21 dias	9-40%
CVD	Cisplatina, 20mg/m ² dias 2-5 Vinblastina, 1,6mg/m ² dias 1-5 DTIC, 800mg/m ² dia 1 a cada 21 dias	24-45%
CBDT (Dartmouth)	Cisplatina, 25mg/m ² dias 1-3 BCNU, 150mg/m ² dia 1 (dado em ciclos alternados) DTIC, 220mg/m ² dia 1-3 Tamoxifeno, 20mg/dia a cada 21 dias	19-55%

Adaptado de Green R.J. (1).

Referências bibliográficas:

1. Green, RJ, Schuster, LM. – Systemic treatment of metastatic melanoma with chemotherapy – Hematology/ Oncology Clinics of North America 12(4): 863-875, 1998.
2. Balch, CM., Soong, J-J, Murad, TM. – A multifactorial analysis of melanoma: IV prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III) – J Clin Oncol 1: 126, 1983.
3. Barth, A., Wanek, LA., Morton, DL., Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases – J Am Coll Surg 181: 193-201, 1995.
4. Bleehen, NM., Newlands, SM., Thatcher, LN., et al – Cancer research campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma – J Clin Oncol 13: 910-913, 1995.

5. Jacquillat, C., Khayat, D., Banzet, P., et al – Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosurea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases – *Cancer* 66: 1873-1878, 1990.
 6. Dorval, T., Negrier, S., Chevreau, C. – Results of a French multicentric randomized trial of chemoimmunotherapy with or without interferon in metastatic malignant melanoma – *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:A1347, 1994.
-

Vacinas em Câncer

Débora Castanheira P. Silva

Parte I

O termo vacina, derivado da palavra latina *vacca*, foi originalmente usado quando da administração de vírus vivos da varíola da vaca (*cowpox*) por via intradérmica, como profilaxia da varíola humana (também chamada de *vaccínia*). O significado do termo vacina, no entanto, aumentou amplamente incluindo atualmente o uso de microorganismos vivos, atenuados ou mortos, bem como derivados de microorganismos administrados por qualquer via para prevenir o desenvolvimento de doenças infecciosas. Recentemente o termo tem incluído também qualquer antígeno, fragmentos de antígenos ou qualquer associação de antígenos usados sozinhos ou com um adjuvante para modular a resposta imunológica. Vacinas experimentais estão sendo desenvolvidas com intenções não somente de prevenção de doença mas também de tratamento de doença já estabelecida como no caso do câncer de pele (melanoma), câncer colo-retal, mama e ovário, colo do útero, carcinoma de células renais e câncer de próstata. A noção de que células cancerosas poderiam ser reconhecidas pelo sistema imunológico tem sido objeto de investigação científica por mais de 100 anos, iniciando-se no século passado com um cirurgião chamado William Coley. Atualmente vários protocolos de tratamento investigacional em câncer, principalmente em melanoma maligno cutâneo metastático estão sendo realizados, especialmente, na América do Norte e Europa. Estes protocolos incluem vacinas celulares autólogas e alogênicas atenuadas, células tumorais geneticamente modificadas com citocinas tais como Interleucinas 2, 4, Interferon-g (IFN-g), Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF) e moléculas co-estimuladoras B7-1 e B7-2. Todas estas tentativas estão sendo feitas com o objetivo de desenvolvimento de vacinas anticâncer que aumentem o reconhecimento das células cancerosas pelo sistema imunológico humano. Desde o início da década de 90, inúmeros ensaios clínicos de vacinação em câncer vêm sendo desenvolvidos. Vários fatores parecem ser responsáveis pela constante expansão das pesquisas clínicas de vacinas em câncer:

1. Um maior entendimento sobre apresentação antigênica e ativação das células T
2. Uma maior compreensão à respeito dos elementos importantes na resposta imune anti-câncer.

A facilidade com que atualmente genes podem ser introduzidos em células cancerosas para modular a imunogenicidade destas células. Avanços em ambas as áreas, imunologia e biologia molecular, permitem a construção de vacinas com antígenos definidos. Talvez o fato mais importante no desenvolvimento de vacinas em câncer tenha sido o reconhecimento do papel crítico que os linfócitos T desempenham na resposta imune anti-tumoral.

Vacinas em melanoma

A grande maioria de ensaios clínicos de vacina em câncer tem sido conduzida em pacientes portadores de melanoma.

Modalidades de vacinas em melanoma

Células tumorais autólogas

Este tipo de vacina é preparada com espécimes cirúrgicos de metástases do tumor do próprio paciente que irá receber a vacinação. As células tumorais são isoladas de tumores frescos ou através de uma linhagem celular tumoral estabelecida em cultura. As células são irradiadas ou atenuadas com um quimioterápico em estufa antes de serem injetadas no paciente. Estas células podem ser modificadas em cultura através da introdução de genes que codificam para antígenos tumorais já conhecidos ou, então, expostas à tratamento por Interferon-g que amplifica a apresentação das moléculas do complexo maior de histocompatibilidade dos tipos I e II, expondo desta maneira uma maior quantidade de antígenos sobre a superfície da membrana celular. Os proponentes de vacinas celulares autólogas argumentam que os tumores contêm muitas mutações que são únicas e potencialmente imunogênicas e que não poderiam ser produzidas individualmente para cada paciente. Além disso a resposta imune anti-tumoral teria maior chance de sucesso devido à grande diversidade de antígenos contidos nas células tumorais. Por outro lado há o problema da escassez de moléculas co-estimuladoras presentes na célula tumoral e que são as responsáveis pelo chamado "segundo sinal" da resposta imunológica. Sem elas não há resposta imunológica efetiva. Também poderá haver a produção de substâncias imunossupressoras pelas células tumorais dificultando a resposta imunológica adequada.

Melanoma Rio-2000

25 de agosto

INCa – Instituto Nacional do Câncer – RJ
9º Encontro Estadual do GBM-RJ

Organização: Dr. José Francisco Rezende, Dr. Carlos Eduardo Alves dos Santos,
Dr. Juan Piñeiro-Maceira, Dr. Roberto Calmon

Programa

- . Dermatoscopia no melanoma
- . Invasão vascular e angiogênese no melanoma
- . Experiência do Hospital do Câncer – SP no estudo dos linfonodos sentinela de melanomas cutâneos
- . Tratamento do melanoma metastático
- . Vacinas em melanoma/protocolo experimental
- . Histopatologia dos melanomas – conduta nos casos difíceis
- . Conduta nos melanomas acrais
- . Melanoma. Dados atuais do GBM

Informações e inscrições:

Coordenação de Ensino e Divulgação Científica - INCA
R. do Resende, 128 - Rio de Janeiro
Fone: (21) 2421122 ramal 2406
Fax: (21) 2217983
Responsável: Marisol ou Valdemir
Valor: médicos = R\$ 60; estudantes/residentes = R\$ 40

CALENDÁRIO DAS REUNIÕES CIENTÍFICAS MENSAIS DO GBM

São Paulo

Novo Horário: 12:00 às 13:00 h

Dia 5 de Setembro – Terça Feira

Coordenador: Dr. Francisco Belfort

Assunto: Discussão de Casos Clínicos do Instituto Brasileiro do Câncer –IBCC

Local: Associação Paulista de Medicina

Dia 03 de Outubro – Terça Feira

Coord. Dr. Darwin Pinheiro Machado Zacarias

Assunto: Discussão de Casos Clínicos – Fundação Oncocentro de São Paulo

Local: Associação Paulista de Medicina

Dia 07 de Novembro – Terça Feira

Coordenadores: Dr. Yassunobu Utiyama

Assunto: Discussão de Casos Clínicos do Serviço de Dermatologia- HSPM –SP

Local: Associação Paulista de Medicina

Rio de Janeiro

Coord. : Juan Piñeiro-Maceira

20 de agosto de 2000 – “Melanoma – Rio”

11 de novembro – Faculdade de Medicina de Campos - RJ

Taubaté - SP

Coord. : Samuel Henrique Mandelbaum

Local : Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté (UNITAU) – Av. Tiradentes 500

18 de novembro de 2000 - III Jornada Valeparaibana do Câncer da Pele / Melanoma

Porto Alegre - RS

4ª feiras – 10:30h às 12:00h

19 de Julho

Local: Hospital de Clínicas

Coordenador: Dr. Lúcio Bakos

16 de Agosto

Local: Ambulatório de Dermatologia Sanitária

Coordenador: Dra. Cecília Cassal Correa

20 de Setembro

Local: Hospital Santa Rita – Serviço de Cirurgia Oncológica (3º Andar)

Coordenador: Dr. Gerson Junqueira Jr.