
Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO V - No. 18

JULHO, AGOSTO E SETEMBRO 2002

Editorial

O 20º Congresso Mundial de Dermatologia apresentou um número significativo de temas relacionados à oncologia cutânea. Foram oito simpósios e seis sessões interativas dedicados particularmente aos melanomas, cânceres cutâneos não melanomas e linfomas. As abordagens foram abrangentes e discorreram sobre epidemiologia, comportamento biológico, biologia molecular, terapêuticas usuais, experimentais e geneterapia.

Métodos diagnósticos por imagens, microscopia de epiluminescência, vacinoterapia, novas terapêuticas dos linfomas cutâneos de células T, cirurgia micrográfica e radioterapia foram discutidos em sete "workshops". Das sessões plenárias, três dedicaram-se aos avanços no conhecimento do reparo do DNA, na biologia dos cânceres cutâneos não melanoma e no reconhecimento de novos antígenos nos linfomas cutâneos. Os participantes tiveram a oportunidade de explorar 87 pôsteres relativos a linfomas, 113 de melanomas e 103 de câncer cutâneo não melanoma.

A maior relevância foi dada aos avanços terapêuticos na oncologia cutânea. Nos tumores epiteliais, o uso dos modificadores tópicos da resposta imune mostrou-se efetivo e, no futuro, lesões nodulares poderão ser tratadas através da oncólise viral. Nos melanomas, tratamentos biológicos com interferon, interleucinas, vacinas com antígenos tumorais específicos e diferentes vetores ou adjuvantes, terapia celular com uso de macrófagos e células apresentadoras de antígenos, têm provado sua eficácia e cada vez tornam-se mais tolerados. O uso da histamina como adjuvante no tratamento do melanoma com IL-2, prolonga a vida dos indivíduos portadores de metástases.

Nesta edição vamos mostrar alguns dos inúmeros temas relacionados aos melanomas.

Cyro Festa Neto
Editor chefe

Abordagens imunológicas

Stingl G.

A idéia de se usar as armas do sistema imune no combate ao melanoma baseia-se no alto índice de regressão tumoral espontânea em pacientes portadores de melanoma e na demonstração da existência de células T CD8+ citotóxicas específicas para o tumor nas lesões.

A expansão destas células T reativas fornece uma ferramenta importante para a caracterização funcional e, fundamentalmente, para a caracterização molecular dos antígenos associados ao melanoma (MAA). Muitas vezes, a imunidade antitumoral não é suficientemente eficaz para resultar em resolução do tumor, ou mesmo regressão. Imunogenecidade fraca e/ou imunossupressão ativa por células de câncer são as principais responsáveis por este fenômeno. Tentativas de reverter esta situação incluem (i) expansão estimulada por citoquina, e ganho de função de células T reativas de tumor; (ii) a utilização de células de câncer transferidas com genes decodificando moléculas imunoestimulatórias (por ex., citoquinas, frações coestimulatórias) como imunógenos; (iii) vacinação com células apresentadoras de antígenos tumorais (por ex., células dendríticas maduras); expressão MAA gênica por bactéria recombinante, viroses ou plasmídeos de DNA "desnudos"; e (iv) utilização de compostos imunoestimulatórios tais como oligonucleotídeos CpG, haptenos, imiquimod, enterotoxina da cólera, bem como calor.

Embora muito eficaz em experimentos animais, o valor fundamental de muitas destas abordagens no tratamento de melanoma humano ainda deve ser estabelecido.

Valor de prognóstico da proteína S100B no follow-up de pacientes com melanoma.

Dupré D., Codet J.P., Garcia C., Misery L., Sassolas B.

O objetivo deste estudo foi avaliar a proteína S100B na detecção de melanoma metastático recente, como também, avaliar o potencial da proteína em ser um marcador da progressão do melanoma.

MÉTODOS: Durante um período de 24 meses, 192 pacientes (110 mulheres e 82 homens) com histologia comprovada de melanoma maligno foram estudados. Os níveis da proteína S100B foram analisados usando a tecnologia mais sensível, i.e. teste imunoluminométrico (LIA-mat), adquirido junto à Sangtec, Suécia.

RESULTADOS: Os níveis séricos da proteína S100B foram determinados em 370 amostras. A sensibilidade foi de 65% e a especificidade de 94%. Foram realizadas medições sequenciais em 96 pacientes: 57 permaneceram livres da doença, dos quais 53 com níveis negativos de proteína S100; 6 apresentaram recorrências localizadas de metástases cutâneas, dos quais nenhum apresentou níveis elevados da proteína S100; 6 desenvolveram envolvimento regional de nódulos, dos quais 4 com elevação dos níveis da proteína S100; 21 progrediram ao estágio IV: 17 apresentaram níveis elevados de proteína S100 e 4 apresentaram níveis normais, sendo que 3 pacientes apresentaram metástases em micronódulos no pulmão.

DISCUSSÃO: Os autores salientaram que a proteína S100 parece ser útil como marcador sérico no follow-up de pacientes com melanoma, especialmente no prognóstico e detecção de metástases viscerais (sensibilidade 84%) e, além do mais, para o prognóstico e a resposta ao tratamento desses pacientes. Contudo, a proteína S100 não demonstra sensibilidade maior do que o exame físico para a detecção de recorrências local e metástases cutâneas. No entanto, a proteína S100 foi prognóstico em mais de 50% dos pacientes que apresentavam envolvimento nodular regional.

Terapia biológica

Grob J.J.

As terapias biológicas (BT) de melanoma (MM) envolvem uma grande variedade de tratamentos que têm por objetivo estimular ou induzir direta ou indiretamente uma resposta antitumoral natural, como, por exemplo, citoquinas (interferons – INF –, interleucinas), anticorpos direcionados a diferentes antígenos tumorais, vacinas antitumorais de células de melanoma a peptídeos com diferentes vetores e adjuvantes, e terapia celular usando macrófagos, células T e células de apresentação de antígenos.

A terapia adjuvante é certamente uma das situações mais atrativas da terapia biológica. Até o momento, demonstrou-se que apenas o IFN-alpha proporciona benefícios em estudos clínicos randomizados controlados. A maior parte dos dados sugere que o IFN apresenta apenas efeito supressor transitório e deve, portanto, ser utilizado a longo prazo. A menos que encontremos estratégias absolutamente seguras e de curta duração, estes tratamentos, que são potencialmente perigosos, não devem ser administrados durante longos períodos de tempo aos indivíduos que apresentarem risco de recorrência, mas apenas àqueles que realmente apresentarem recorrência. São necessários marcadores de risco mais confiáveis. Além disso, o atual "estadiamento do tumor", baseado na massa tumoral e sua localização, encontra-se adaptado ao procedimento cirúrgico, mas, provavelmente, não adaptado para a maioria das terapias biológicas. Como é difícil e muito caro avaliar a eficácia das terapias biológicas em terapias adjuvantes, a maior parte das terapias biológicas é testada inicialmente em pacientes portadores de metástases múltiplas, o que representa um modelo imunológico inadequado.

Até o momento, vacinas e células dendríticas falharam em demonstrar eficácia clínica em formas agudas de melanoma maligno metastático, embora tenham sido descritas evidências biológicas de resposta e alguns resultados clínicos positivos isolados tenham sido relatados. Isto não significa que não apresentem eficácia como terapia adjuvante. Por outro lado, quando as terapias biológicas mostram algum benefício nos pacientes com formas lentas da doença metastática (lesões de pele, doença regional), é difícil assegurar que o benefício aparente se deva ao efeito da terapia biológica, e não ao curso lento natural da doença. O quanto estas novas estratégias alterarão o controle e o prognóstico dos melanomas malignos ainda permanece uma questão em aberto.

Efeito protetor potencial dos estrógenos na progressão do melanoma

Gilde K., Vincze B., Fejős Z., Liskay G., Banfalvi T.

Acima de qualquer questionamento, mulheres com melanoma apresentam maior sobrevida do que homens. As opiniões estão divididas quanto às causas deste fenômeno. Os autores estudaram o status de hormônios sexuais em pacientes durante o desenvolvimento de metástases. Os níveis de hormônios sexuais circulantes foram determinados em 99 pacientes portadores de melanoma (55 homens e 44 mulheres) simultaneamente com o aparecimento de metástases locais e distantes.

A concentração sérica de aproximadamente todos os hormônios sexuais (estradiol, testosterona, progesterona, DHEA, DHEA-S, FSH, LH, prolactina e SHBG) foram medidas. Nos homens, os níveis de estrógeno e de progesterona estavam praticamente dentro da faixa normal em cada caso. No entanto, foi relatada elevação da concentração para DHEA 9% (5/55) e FSH 40% (22/55). Nas mulheres, foi detectada concentração extremamente baixa de estrógeno em 52,2% (23/44) das pacientes. Altos níveis de testosterona e de DHEA foram relatados em 38,6% (17/44) e 9% (4/44) dos pacientes, respectivamente. O FSH e o LH A circulantes mostraram aumento moderado em 18% e 13,6% dos pacientes, respectivamente. A divulgação destas correlações requer novos estudos. O baixo nível de estrógenos em mais da metade das mulheres envolvidas, no entanto, sugere que a substituição hormonal pode deter a metastatização em mulheres.

Nota de pesar e reconhecimento

NOSSO MUITO OBRIGADO AO DR. DINO
Dr. Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos

O GBM perdeu um de seus mais ilustres associados. O Prof. Dr. DINO CARLOS BANDIERA era considerado uma referência ímpar quando falamos em melanoma, pelos inúmeros pacientes que tratou, pelo número de alunos e residentes que sempre bem humorado ensinou e também pela sua produção científica.

O Dr. DINO nos deixou um legado muito importante, não só pelo exemplo de dedicação à arte da medicina e à cancerologia, mas principalmente pelas centenas de alunos e seguidores que souberam absorver os seus ensinamentos e que certamente continuarão a sua obra. A sabedoria não é uma meditação sobre a morte e sim sobre a vida. E como a vida do Dr. Dino tinha vida!

Formado pela Escola Paulista de Medicina em 1945, logo seguiu os passos do Prof. Antonio Prudente sendo seu assistente e braço direito, desde o início das atividades da Primeira Clínica de Tumores da Associação Paulista de Combate ao Câncer, no Hospital Santa Cruz. A forte demanda de pacientes com câncer e sem recursos, levou esse grupo de idealistas a lançar a idéia do Hospital do Câncer, que foi concretizada graças à generosidade do povo de São Paulo, que doou desde tijolos até dinheiro para a compra dos mais sofisticados aparelhos da época. O Dr. Dino foi um dos lutadores desta Campanha, pedindo donativos aos seus amigos e à população. Juntamente com outros médicos do grupo de cancerologistas formados no Hospital Santa Cruz, saíram até em carroceria de caminhão batendo de porta em porta, obtendo o respaldo do povo paulista, principalmente dos comerciantes. A partir da sua inauguração, em 1953, trabalhou no Hospital do Câncer diariamente, operando com a mesma dedicação tanto os pacientes de sua clínica particular quanto os indigentes. A sua relação com Antonio Prudente era não só de assistente como de sócio no consultório, onde conservou a sala do seu mestre inalterada até os dias de hoje. O capítulo de Melanoma do livro Cancerologia Prática, que para muitos foi uma importante referência, principalmente para os residentes, também foi escrito por ambos. Com o falecimento de Antônio Prudente em 1965, passou a chefiar o Serviço de Pele e Melanoma, posteriormente denominado Departamento do Tegumento. Durante muitos anos as inúmeras turmas de residentes que passaram pelo Serviço do Dr. Dino puderam admirar a rapidez e a capacidade de fazer as cirurgias mais complexas parecerem simples.

Foi professor de Cirurgia Plástica na Escola Paulista de Medicina, e desde 1951 dava aulas de reparação em tumores cutâneos, na cadeira criada por Antonio Prudente. Mesmo após a sua aposentadoria na Escola Paulista, manteve os colegas como amigos e a sua turma de 45 chegou a fazer almoços de confraternização mensais. Eu tive o privilégio de conviver e aprender com esta pessoa dinâmica e sempre alegre, durante muito tempo, o dia todo e até no consultório e nas cirurgias. O seu ânimo e bom astral eram imbatíveis e ele conseguia sempre alegrar

as pessoas ao seu redor, desanuviando as cirurgias mais tensas e complexas.

Fora do meio médico também era muito benquisto. No Rotary foi presidente do seu clube, o São Paulo Sul, por duas vezes. Na sociedade cívica "21 Irmãos Amigos" era membro atuante. Na Sociarte, a Sociedade Amigos da Arte era membro fundador. No Club Athletico Paulistano foi Conselheiro. Em todas estas Instituições gozava da estima de muitos amigos.

Em Reunião do Grupo de Melanoma da Organização Mundial da Saúde ocorrida em Capri em 1994, foi feita uma homenagem aos três membros atuantes mais antigos do grupo. O Dr. Dino era um deles, pois participava do Grupo desde 1969, logo após a sua fundação. Participou desde o primeiro Protocolo sobre linfadenectomia eletiva que gerou o artigo "Veronese U, Adamus J, Bandiera DC, et al - Inneficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs N Engl J Med 297: 627,1977. O impacto deste artigo foi muito grande, sendo um dos artigos mais citados da literatura mundial. Publicou inúmeros outros artigos, os mais importantes foram sobre melanoma, onde tinha uma experiência ímpar.

O Grupo Brasileiro de Melanoma também reconheceu a importância do trabalho do Dr. Dino e o homenageou durante o seu II Congresso Brasileiro, ocorrido em São Paulo no ano de 1998, ofertando-lhe uma bonita placa de prata como patrono do evento. Na Escola Paulista de Medicina, na Disciplina de Cirurgia Plástica, também foi homenageado, logo ao se aposentar em 1990 quando completou 70 anos de idade. Em 1995, quando a sua "turma de 45" completou 50 anos de formatura, também foi agraciado com uma placa de prata, um reconhecimento pelos anos que lecionou na instituição.

Por estas coisas da vida, da Instituição que mais amara, onde havia dedicado a vida profissional, no ocaso de tanta luta não recebeu em vida um muito obrigado. Apenas foi desligado do hospital ao término do contrato de trabalho do seu grupo. Mesmo assim, nunca ouvi uma queixa saída de seus lábios. Continuou sempre admirando e gostando do Hospital do Câncer. Tinha certeza que a obra deixada por Antônio Prudente e seus discípulos ficaria para sempre. Todas as pessoas são passageiras, ficam as suas atitudes, exemplos e principalmente as suas obras. Sabia que as sementes derramadas durante todo o caminho percorrido, cairiam na maioria das vezes em solo fértil. Ouvi de um conceituado cancerologista tentando consolar a viúva, que a vida do seu marido tinha sido muito bonita não só pela alegria que tinha distribuído durante todos estes anos, mas principalmente pelos "filhos profissionais" que tinha orientado. A seguir, segurando as mãos do Dr. Dino falou emocionado: "Estas mãos me ensinaram operar". Creio que falou através dos colegas que conviveram com o Dr. Dino, os seus ensinamentos continuarão rendendo frutos.

Em meu nome e em nome de todos os colegas do GBM, Dr. Dino, mais uma vez, muito obrigado.
