

Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO IX – NÚMERO 36 – JANEIRO, FEVEREIRO E MARÇO DE 2007

Editorial

Esta edição do Boletim reúne informações que vêm sendo discutidas tanto no Brasil como fora, uma vez que aborda um trabalho de mestrado brasileiro e também matérias baseadas em apresentações feitas durante o Meeting da Academia Americana de Dermatologia (AAD), realizado em fevereiro, em Washington (EUA), além de orientações para a participação com trabalhos durante a 7ª Conferência Brasileira sobre Melanoma, que acontecerá em agosto em Porto Alegre.

O Dr. Eduard Brechtbühl contribuiu com este número enviando um resumo de sua dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção do título de Mestre em Ciências, com o tema: "Valor preditivo de características clínicas e histopatológicas do melanoma cutâneo primário sobre a positividade do linfonodo sentinela para micrometástase de melanoma". Do evento americano selecionamos inicialmente duas apresentações bastante interessantes e que dão margem ainda a muitas discussões: "Há mais de uma via para o melanoma?", do Dr. J. Rivers e "Melanoma, passível de prevenção?" do Dr. Ming.

Reiteramos que o espaço do Boletim é democrático, e para o qual gostaríamos de contar com artigos vindos de todos os cantos do Brasil. Se a Instituição ou o Serviço Médico a que você está ligado tem estudos em melanoma, mande-nos para análise e publicação.

E, não esqueça, marque em sua agenda os dias 16 a 18 de agosto para participar da 7ª Conferência de Melanoma.

Uma ótima leitura!

João Duprat

Atualize seu cadastro

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

DEBATES CRÍTICOS



Há mais de uma via para o MM?

Material do Dr. Jason Rivers apresentado no Meeting da AAD

Um estudo australiano recente analisou lesões de melanoma com mesmo padrão histológico em cabeça e pescoço versus tronco. Os autores observaram exposição profissional cumulativa, mais ceratoses solares e menos nevos melanocíticos no tronco dos indivíduos portadores de melanoma na cabeça e pescoço. Tais achados levam à conclusão de que o melanoma se desenvolve a partir, no mínimo, de duas vias: uma relacionada à instabilidade melanocítica e outra relacionada à exposição solar crônica.

Mas existe qualquer outra evidência que suporte essa hipótese? Diversos estudos reforçaram a observação de que os nevos melanocíticos são tanto marcadores como precursores do melanoma. Além disso, há boas evidências de que os nevos melanocíticos se desenvolvem como consequência da exposição solar, com prevalência crescente quanto maior a proximidade ao equador em indivíduos de pele clara. Ainda assim, a maior parte das lesões de melanoma não apresenta uma ligação histológica com nevos melanocíticos, o que mais uma vez sugere o envolvimento de uma segunda via no desenvolvimento da doença. O melanoma surgido de nevos melanocíticos parece diferente daquele com ocorrência de novo: no primeiro caso há uma probabilidade mais alta de menor espessura segundo Breslow, sendo observado em indivíduos mais jovens e associado à maior densidade de nevos melanocíticos. Segundo a base molecular, também há dados sugestivos de que o melanoma surge por vias diferentes. Tumores positivos para TP53 parecem ocorrer somente naqueles com maior dificuldade de bronzeamento, história de câncer não-melanoma, lesões em cabeça e pescoço e nas extremidades inferiores. BRAF é um oncogene com mutações encontradas frequentemente nos nevos melanocíticos e em alguns melanomas. Essas mutações parecem ocorrer com frequência mais alta na pele exposta intermitentemente ao sol, raramente na

pele exposta de forma crônica e praticamente nunca em locais de mucosa. O gene receptor da melanocortina 1 (MCR1) detém papel central na determinação da cor do cabelo e da produção de feomelanina (em caso de mutações com perda da função). Da mesma forma, variações deste gene levam ao risco aumentado de melanoma, independentemente do fenótipo. Há hoje evidências razoáveis da ocorrência de pelo menos duas vias para o estabelecimento do melanoma. E esses achados podem explicar as imprecisões em nível clínico? Por exemplo, sabe-se bem que aqueles que trabalham ao ar livre apresentam uma incidência menor de melanoma em comparação aos que trabalham em ambientes internos. Alguns autores passaram a sugerir recentemente que a exposição ao sol na infância deve ser encorajada, enquanto outros sugerem que a exposição ao sol está relacionada a um índice melhor de sobrevivência no melanoma. Junto a estas afirmações está a dúvida cada vez maior sobre a necessidade de ingestão de vitamina D e o papel dos protetores solares na prevenção do melanoma.

Podemos dizer que nossas políticas atuais de saúde pública não devem ser abandonadas com base nessas observações. A luz do sol causa, sim, a maior parte das lesões de melanoma. Seja a exposição crônica ou intermitente, indica-se a manutenção de uma abordagem mais conservadora. As atividades ao ar livre devem ser encorajadas, mas a exposição prolongada evitada e a pele protegida da irradiação UV por meio de vestimentas adequadas e filtros solares de amplo espectro. Tendo-se em mente que o melanoma pode se desenvolver por muitas vias, é possível que sejamos capazes, no futuro, de refinar nossos tratamentos e determinações de saúde pública a fim de enquadrar o perfil molecular de cada paciente. RIVERS, J. – Is there more than one pathway to melanoma? AAD Annual Meeting 2007.

VEJA NESTA EDIÇÃO:

■ Melanoma, passível de prevenção? ■ Fatores preditivos sobre a positividade do LS.



Melanoma, passível de prevenção?

Material do Dr. Michael Ming apresentado durante o Meeting da AAD

Quimioprevenção com medicamentos orais disponíveis atualmente

De maneira ideal, o que se quer é um agente eficaz, com um perfil aceitável de toxicidade e que possa ser facilmente encontrado. Candidatos:

ESTATINAS

Mecanismo: Incerto, possivelmente através da inibição de produtos intermediários da transformação de HMG co-A em colesterol. Estes produtos intermediários (farnesil pirofosfato e geranyl-geranyl pirofosfato) podem ativar proteínas importantes de crescimento das células e progressão do ciclo celular; de modo que uma produção menor dos mesmos pode levar à redução da atividade de formas mutantes dessas proteínas.

Evidências:

Favoráveis: Um estudo clínico em que o melanoma foi considerado como resultado secundário (*JAMA*. 1998;279:1615-1622), diversos estudos em laboratório com linhagens de células de melanoma e camundongos, um estudo holandês de caso-controle sobre estatinas e câncer em geral (*J Clin Oncol*. 2004; 22:2388-2394) e um estudo de caso-controle ainda não publicado deste autor.

Desfavoráveis: Meta-análises (embora a maior parte utilize dados secundários) e um estudo de caso-controle gerado em base de dados de pesquisa em clínica geral (*Br J Cancer*. 2004;90:635-637) – apesar do pequeno número de lesões melanocíticas incluído.

AINEs

Mecanismo: Provavelmente pela inibição da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e consequente redução da produção de prostaglandinas.

Evidências:

Favoráveis: Um pequeno número de estudos laboratoriais que mostraram a expressão constitutiva da COX-2 em linhagens de células de melanoma, um pequeno estudo de caso-controle em mulheres (*Oncol Rep*. 2001;8:655-657), um pequeno estudo de caso-controle em pacientes que já haviam apresentado melanoma (*Dermatol Surg*. 2005;31:748-752) e um estudo de caso-controle ainda não publicado pelo autor deste trabalho.

Desfavoráveis: Outros estudos laboratoriais não mostram evidências da expressão constitutiva da COX-2.

FIBRATOS

Mecanismo: Os fibratos são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomas gama, que podem apresentar efeitos inibitórios.

Evidências:

Favoráveis: Um pequeno número de estudos laboratoriais, um estudo clínico com melanoma como resultado secundário (*N Engl J Med*. 1999;341:410-418) e um pequeno estudo de caso-controle (*Cochrane Review*. 2002).

BISFOSFONATOS

Mecanismo: Incerto; possivelmente pela inibição de farnesil pirofosfato e geranyl-geranyl pirofosfato, como descrito para as estatinas.

Evidências:

Favoráveis e desfavoráveis: Um pequeno número de estudos laboratoriais; nenhuma pesquisa em seres humanos.

Quimioprevenção com medicamentos orais disponíveis atualmente

RETINÓIDES

Mecanismo: Os retinóides apresentam diversos efeitos anti-tumorais em potencial.

Evidências:

Favoráveis e desfavoráveis: A regressão de nevos displásicos com o uso de retinóides tópicos, alguns dados laboratoriais, mas nenhuma pesquisa em seres humanos.

VITAMINAS A/C/D/E

Mecanismo: Vitamina A – família dos retinóides; vitaminas C/E – antioxidantes; vitamina D – antiproliferativa.

Evidências:

Favoráveis e desfavoráveis: Amplo número de estudos contraditórios sobre a ingestão de alimentos.

IMIQUIMOD

Mecanismo: Imunomodulador.

Evidências:

Favoráveis e desfavoráveis: Diversos relatos de caso que mostram o potencial do imiquimod no tratamento do melanoma. Não há estudos, entretanto, a respeito da prevenção da doença.

CONCLUSÃO

Nenhum dos agentes candidatos foi considerado especificamente como detentor de propriedades quimiopreventivas

contra o melanoma; mais estudos são necessários.

FILTROS SOLARES

Não há estudos controlados e randomizados ou estudos de coorte que tenham avaliado a ligação entre filtros solares e melanoma.

Os estudos de caso-controle são inconsistentes.

- ✓4 estudos mostram efeitos de proteção dos filtros solares
 - ✓9 estudos não mostram qualquer efeito
 - ✓5 estudos mostram uma associação positiva entre filtros e melanoma
- Possíveis explicações para resultados tão variados são:
- ✓Os achados não são válidos
 - ✓O estudo não responde a questão proposta na pesquisa (questões de metodologia envolvendo variações no tipo/uso dos filtros, vies de memória, problemas de análise secundária, escolha de um período significativo, vies de publicação, fatores de confusão – sensibilidade ao sol, exposição, condição sócio-econômica, etc.).
 - ✓Probabilidade (meta-análises e revisões quantitativas indicam probabilidade, e não associação, entre melanoma e filtros solares).
 - ✓Os achados são válidos (não há evidências fortes de que as hipóteses sejam verdadeiras, embora possa haver validade relativa para o uso intermitente de filtros solares).
 - ✓“Hipótese da compensação” – os filtros solares não bloqueiam os comprimentos de onda que induzem o melanoma.
 - ✓Uso intermitente de filtros solares – o uso intermitente leva efetivamente a uma condição de exposição intermitente.
 - ✓Deficiência de vitamina D – os filtros solares bloqueiam a conversão de vitamina D, levando a situações de deficiência.

AUTO-EXAME E MELANOMA

Não há estudos randomizados controlados ou estudos de coorte que examinem a associação entre auto-exame e melanoma. Somente um estudo de caso-controle examinou a questão, mostrando uma frequência menor de auto-exame nos portadores de melanoma (*J Natl Cancer Inst*. 1996;88:17-23). MING, M. E. Can Melanoma be Prevented? *AAD Annual Meeting 2007*, Focus Session 683.



Fatores preditivos sobre a positividade do linfonodo sentinela

Eduard René Brechtbühl

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção do título de Mestre em Ciências

INTRODUÇÃO: A Pesquisa do Linfonodo Sentinela (PLS) é atualmente baseada apenas em alguns critérios histológicos da lesão primária. Durante o Congresso do GBM, em 2003, foi publicado o Consenso Nacional que definiu como parâmetros para indicação da PLS a espessura de Breslow $> 0,75$ mm, ou inferior; se houver ulceração, nível de Clark IV ou V ou ainda regressão. Outros autores definem como indicação da PLS a espessura de Breslow $> 1,00$ mm (CASINELLI et al. 2000; CLARY et al. 2001; REINTGEN et al. 2004). Porém, em estudo com 17.600 pacientes, BALCH et al. (2001) demonstrou que a localização anatômica do tumor primário e a idade do paciente também são fatores com significância estatística para o comprometimento linfonodal metastático. Recentemente muitos autores têm abordado novos critérios, tanto clínicos quanto histológicos, ampliando a indicação da PLS. CHAO et al. (2004), SONDAK et al. (2004) e THOMPSON e SHAW (2004) demonstraram, em análises uni e multivariadas, que há diferença estatística na taxa de comprometimento linfonodal relacionada com a idade, sendo que esta taxa é mais elevada nos pacientes jovens, sugerindo que se deveria estender a indicação da PLS para este grupo de pacientes, independentemente da espessura de Breslow. SONDAK et al. (2004) e THOMPSON e SHAW (2004) demonstraram, nos mesmos estudos acima citados, que o índice mitótico também tem correlação com o comprometimento metastático do LS, principalmente quando há 6 ou mais mitoses por milímetro quadrado no tumor primário, sugerindo que este fator prognóstico também seja considerado para se indicar a PLS. KESMODEL et al. em 2005, estendeu esta indicação para os melanomas finos. OLAH et al. em 2003, publicou artigo analisando 134 casos de melanoma cutâneo submetidos a PLS e constatou que a presença de regressão histológica elevou em 10 vezes o risco de comprometimento do

LS por metástase. LISZKAY et al. (2005), porém, não identificou tal associação. MRAZ-GERNHARD et al. em 1998, correlacionou fatores clínicos e patológicos com a positividade do LS, concluindo, em análise multivariada, que fatores clínicos não influíram na positividade do LS, enquanto que a presença de uma ou mais características histológicas entre ulceração, microsaturitose, invasão angiolinfática, índice mitótico elevado, presença de infiltrado inflamatório no tumor e regressão seriam consideradas fatores preditivos para positividade do LS. OLIVEIRA FILHO et al. em 2003, relatou que nos melanomas finos, além da presença de ulceração ou índice mitótico elevado, a fase de crescimento vertical também seria um fator preditivo de comprometimento do LS por metástase de melanoma.

A localização anatômica do tumor primário e a idade do paciente são fatores para o comprometimento linfonodal metastático.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi correlacionar fatores clínicos e histopatológicos do tumor primário com a positividade do linfonodo sentinela para micrometástase de melanoma e procurar identificar grupos de risco. **PACIENTES E MÉTODOS:** Foram avaliados retrospectivamente os prontuários dos pacientes portadores de melanoma cutâneo tratados no Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital do Câncer – A. C. Camargo, no período de setembro de 1997 até dezembro de 2003. Os critérios de inclusão foram: Pacientes portadores de melanoma cutâneo primário ou aqueles cuja lesão primária foi previamente biopsiada e que foram operados no Hospital A. C. Camargo e com o diagnóstico comprovado por revisão de lâminas, período de seguimento mínimo de 2 anos. Os critérios de exclusão foram: Pacientes

previamente submetidos à ampliação das margens cirúrgicas; pacientes submetidos a PLS, mas o LS não foi encontrado/identificado durante a cirurgia; pacientes submetidos a PLS em outra instituição; pacientes que não foram seguidos por no mínimo dois anos. **RESULTADOS E CONCLUSÃO:** Dos 265 pacientes analisados, o LS foi positivo para micrometástase de MC em 54, sendo este grupo denominado LS+. Os demais 211 pacientes, cujo LS foi negativo, foram reunidos no grupo LS-. Em análise univariada, as características clínicas relacionadas com maior índice de comprometimento metastático do linfonodo sentinela foram: fototipo de pele, ulceração clinicamente identificada na lesão primária, quando o melanoma foi oriundo de nevo congênito, o tamanho médio ou gigante deste. Em análise univariada, a característica clínica relacionada com menor índice de comprometimento metastático do linfonodo sentinela foi: história familiar. Em análises multivariadas, nenhuma característica clínica apresentou impacto estatístico no status do linfonodo sentinela. Entre as características histopatológicas estudadas, foram relacionadas com maior taxa de positividade do LS: sub-tipo acral-lentiginoso de melanoma, espessura do tumor primário (Breslow), nível de Clark IV e V, ulceração histológica, índice mitótico (acima de 1 mitose por CGA), invasão vascular/linfática, invasão perineural e nódulos satélites. A regressão histológica, em análise univariada, foi correlacionada com menor taxa de comprometimento linfonodal metastático. Em análises multivariadas, apenas a espessura do tumor primário (Breslow) apresentou impacto na positividade do linfonodo sentinela. Os pacientes portadores de melanoma cutâneo com sub-tipo acral lentiginoso, espessura $< 1,00$ mm e sem ulceração apresentaram maior risco de comprometimento metastático do LS. O número de óbitos causados por melanoma no grupo LS+ foi 25,5% maior que no grupo LS-.

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.

7ª Conferência Brasileira sobre Melanoma

PRÊMIO "PROF. DR. DINO CARLOS BANDIERA"

Regulamento

Categoria Pôster x Apresentação Oral

Os temas livres selecionados serão apresentados sob a forma de pôster. Entre esses, a Comissão de Seleção escolherá 6 (seis) que serão apresentados também sob a forma oral em sessão plenária e concorrerão ao Prêmio "Prof. Dr. Dino Carlos Bandiera".

Pôsteres

Serão confeccionados em tamanho 0,90m x 1,20m (letras que permitam a leitura a 1,5m de distância). Deverão conter: título, autores (máx. 5) e serviço/instituição de origem (uma linha por item). O pôster poderá ser apresentado em inglês, espanhol ou português.

Apresentação Oral

Será no sábado, 18 de agosto de 2007, entre 11:30h e 12:30h. O autor apresentador terá 8 minutos para exposição. O julgamento e a entrega do Prêmio ocorrerão durante a 7ª Conferência.

Critérios para Participação

É imprescindível o preenchimento adequado da ficha que acompanha os resumos e do próprio resumo, de acordo com as normas descritas, sob pena de não serem aceitos. Serão permitidos, no máximo, 5 (cinco) autores por tema livre, sendo que o APRESENTADOR do trabalho deverá estar OBRIGATORIAMENTE inscrito na 7ª Conferência. A Ficha de Resumo encontra-se disponível no site www.melanoma2007.com.br

Datas importantes

- Última data para envio de temas livres: 31 de maio 2007.
- Até o dia 15 de julho 2007, via e-mail, a Secretaria Executiva enviará as respostas de aceite dos temas livres inscritos. Os temas livres selecionados para apresentação oral deverão ser enviados na íntegra, por e-mail, até dia 31/07.

- Após análise você receberá por e-mail confirmação de que seu trabalho foi selecionado; caso não receba mensagem eletrônica confirmando o recebimento no prazo de 5 dias, mantenha contato telefônico com a Office Marketing, tel. (51) 2108.3111.
- Oportunamente receberá outra

mensagem indicando local, data e horário da apresentação.

Certificação

Serão emitidos 2 (dois) certificados por tema livre apresentado; o primeiro com o nome do trabalho e os nomes dos autores e o segundo com o nome do trabalho e o nome do apresentador.

Valores de Inscrições:

| Tipo | Até Junho 2007 | Após Jun/07 e no Local |
|--|----------------|------------------------|
| Médicos Sócios GBM | R\$ 350,00 | R\$ 450,00 |
| Médicos Não Sócios GBM | R\$ 500,00 | R\$ 600,00 |
| Residentes e Outros Profissionais da Saúde Sócios GBM* | R\$ 240,00 | R\$ 360,00 |
| Residentes e Outros Profissionais da Saúde Não Sócios GBM* | R\$ 280,00 | R\$ 400,00 |

Somente CURSO

| Tipo | Até Junho 2007 | Após Jun/07 e no Local |
|--|----------------|------------------------|
| Médicos Sócios GBM | R\$ 300,00 | R\$ 350,00 |
| Médicos Não Sócios GBM | R\$ 450,00 | R\$ 480,00 |
| Residentes e Outros Profissionais da Saúde Sócios GBM* | R\$ 300,00 | R\$ 350,00 |
| Residentes e Outros Profissionais da Saúde Não Sócios GBM* | R\$ 450,00 | R\$ 480,00 |

Somente CONFERÊNCIA

| Tipo | Até Junho 2007 | Após Jun/07 e no Local |
|--|----------------|------------------------|
| Médicos Sócios GBM | R\$ 250,00 | R\$ 300,00 |
| Médicos Não Sócios GBM | R\$ 400,00 | R\$ 450,00 |
| Residentes e Outros Profissionais da Saúde Sócios GBM* | R\$ 140,00 | R\$ 190,00 |
| Residentes e Outros Profissionais da Saúde Não Sócios GBM* | R\$ 180,00 | R\$ 250,00 |
| Acadêmicos de Medicina Sócios GBM (vagas limitadas)* | R\$ 80,00 | R\$ 100,00 |
| Acadêmicos de Medicina Não Sócios GBM (vagas limitadas)* | R\$ 90,00 | R\$ 120,00 |

Observações: *Residentes e Acadêmicos mediante comprovação em 2007;
** Inscrições para novos sócios do GBM somente até 15/06/07.

Hospedagem, Passagens Aéreas, Traslados e Passeios:

A Fellini turismo é a Agência/Operadora Oficial do evento. Fone: +55 (51) 3228.6388 / eventos@felliniturismo.com.br / www.felliniturismo.com.br/eventos_2007.html.

Informações detalhadas para inscrição de trabalhos e sobre a 7ª Conferência Brasileira sobre Melanoma no:
www.melanoma2007.com.br



STIEFEL

Pesquisa em Dermatologia

DIRETORIA GBM

Presidente: Gilles Landman
1º vice-presidente: Marcus A. Maia de Olivas Ferreira
2º vice-presidente: Miguel Angelo Rodrigues Brandão
Secretário geral: Mauro Y. Enokihara
1º secretário: Gerson Junqueira Junior
Tesoureiro: Eduard René Brechtbühl
1º 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:
 Dr. Jason Rivers, Dr. Michael Ming e Eduard René Brechtbühl
Jornalista Responsável:
 Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992

Secretaria Executiva e Cartas:
 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: 11.000 exemplares
 Mande seus comentários sobre o boletim para: boletim@gbm.org.br