

Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre prevenção e tratamento de melanoma

Manaira Avila^I, Carolina de Oliveira Cruz^{II}, Rachel Riera^{III}

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina —
Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

RESUMO

Contexto: Melanoma é um câncer que, apesar de representar 4% das neoplasias malignas de pele, possui prognóstico limitado e alto poder metastático. Considerando as incertezas sobre efetividade e segurança no manejo do melanoma, realizamos uma revisão apresentando evidências existentes para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento para melhorar o prognóstico dessa doença com alta mortalidade. **Objetivo:** Mapear evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre prevenção e tratamento do melanoma. **Métodos:** Revisão narrativa com busca sistematizada das revisões Cochrane. **Resultados:** Das 165 revisões da busca inicial, 6 relacionaram-se com o tema, preenchendo os critérios de inclusão. Elas avaliaram: interferon alfa como adjuvante à exérese cirúrgica de melanoma de alto risco; diferentes margens de segurança na remoção cirúrgica do melanoma; estatinas/fibratos para prevenção/tratamento de melanoma; imunoquimioterapia e terapia sistêmica para melanoma metastático e intervenções para tratamento de melanoma *in situ* e lentigo maligno. **Conclusão:** As revisões sistemáticas Cochrane mostraram: o uso do interferon alfa como adjuvante à exérese cirúrgica da lesão em pacientes com melanoma de alto risco aumenta a sobrevida livre da doença e sobrevida global, com eventos adversos toleráveis; o uso de estatinas/fibratos não parece ser efetivo na prevenção/tratamento do melanoma; a adição de imunoterapia à quimioterapia não parece aumentar a sobrevida de pacientes com melanoma metastático. Ainda faltam evidências sobre: efeitos dos tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático em comparação com medidas paliativas ou uso de placebo; tamanho da margem de segurança na remoção cirúrgica do melanoma; tratamento para o melanoma *in situ* e lentigo maligno.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, melanoma, medicina baseada em evidências, literatura de revisão como assunto, neoplasias cutâneas

^IAluna de graduação em Medicina, Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

^{II}Aluna do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{III}Reumatologista, professora adjunta, Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Diretora assistente do Centro Cochrane do Brasil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe das Disciplinas de Medicina de Urgência e Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Diretor fundador do Centro Cochrane do Brasil e Diretor da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Carolina de Oliveira Cruz

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências

Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

Rua Botucatu, 740 — 3º andar

Vila Clementino — São Paulo (SP)

CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203

E-mail: manaira.avila@gmail.com

Fontes de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 29 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 10 de março de 2016 — Aceite: 16 de março de 2016

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a incidência de câncer de pele vem aumentando e atualmente este tipo de câncer representa 25% das neoplasias malignas no Brasil.¹ O melanoma é um tipo de câncer de pele que, apesar de representar apenas 4% das neoplasias malignas de pele, possui um prognóstico limitado e alto poder metastático.² Ainda que a pele seja o principal sítio primário desse tumor, o melanoma pode surgir em outras partes do corpo, como trato uveal, trato digestório superior, canal anal, reto e vagina. Devido à sua agressividade, calcula-se que o melanoma seja responsável por 79% dos óbitos por tumores cutâneos nos Estados Unidos, o que corresponde a uma morte por hora.³

Os indivíduos chamados fototipos I e II de Fitzpatrick apresentam risco aumentado de desenvolvimento de melanoma. São indivíduos de pele clara, cabelos e olhos claros e que se queimam facilmente, ao invés de se bronzear, quando expostos ao sol.⁴

Outros fatores de risco conhecidos incluem preexistência de lesões pigmentadas, exposição solar intermitente, queimaduras solares especialmente durante a infância, prática de bronzeamento artificial e melanoma cutâneo prévio.⁴ Atualmente, o melanoma é classificado de acordo com o local da lesão, conforme apresentado na **Tabela 1**.⁵

Como 70% dos melanomas se desenvolvem a partir dos melanócitos da pele normal, seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomos.⁴ No melanoma hereditário, mutações nos genes CDKN2A e CDK4 aumentam em 60%-90% o risco para essa neoplasia.⁶

O diagnóstico pode ser feito por meio da anamnese e exame físico com análise da lesão valendo-se de um dermatoscópio. As lesões consideradas suspeitas são as que preenchem os critérios conhecidos por ABCDE sendo: A = assimetria; B = bordas irregulares; C = coloração mista; D = diâmetro maior ou igual a 5 mm; E = elevação/irregularidades na dimensão.⁷ Diante de uma lesão suspeita, deve-se realizar a biópsia e a análise anatomopatológica para definição do tipo, estadiamento e prognóstico da neoplasia.^{8,9}

O tratamento varia de acordo com o estadiamento da lesão e de seu tipo, além de exame do paciente em busca de possíveis metástases a distância. De modo geral, o melanoma tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estágio inicial, razão pela qual a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.^{8,9}

A prevenção consiste basicamente na adequação a exposição solar, com medidas comportamentais como: (a) tomar sol em

horários adequados, evitando-se o horário das 10 às 16 horas, período de pico de radiação ultravioleta (UV) A e B), (b) uso de barreiras físicas de proteção solar (como chapéus, guarda-sol com filtro solar na fibra do tecido) e (c) camisetas ou roupas que cubram as áreas mais expostas, principalmente nas crianças.^{8,9}

A eficácia do uso de filtro solar na diminuição do melanoma cutâneo permanece controversa e, portanto, tal prática ainda não está totalmente aceita como medida preventiva eficaz.^{8,9} O autoexame periódico deve ser feito para a busca de novas lesões ou modificações de lesões antigas. Neste momento, se houver lesões, uma avaliação médica é indicada, proporcionando a chance de um diagnóstico precoce. Um exame completo com especialista na área deve ser feito pelo menos uma vez ao ano, ou sempre que uma lesão suspeita for encontrada.¹⁰⁻¹⁴ Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia todos os indivíduos devem passar por uma avaliação anual, a qual é promovida em campanha no dia nacional de combate ao câncer de pele (comunicação pessoal).

Considerando as incertezas sobre a efetividade e a segurança de intervenções para o manejo do melanoma, realizamos

Tabela 1. Classificação do melanoma de acordo com sua localização⁵

Tipo	Subtipo
Melanoma maligno da pele	Melanoma maligno do lábio
	Melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais
	Melanoma maligno da orelha e do conduto auditivo externo
	Melanoma maligno de outras partes não especificadas da face
	Melanoma maligno do couro cabeludo e do pescoço
	Melanoma maligno do tronco
	Melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro
	Melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril
	Melanoma maligno invasivo da pele
	Melanoma maligno de pele, não especificado
Melanoma <i>in situ</i>	Melanoma <i>in situ</i> do lábio
	Melanoma <i>in situ</i> da pálpebra, incluindo o canto
	Melanoma <i>in situ</i> da orelha e do conduto auditivo externo
	Melanoma <i>in situ</i> de outras partes e partes não especificadas da face
	Melanoma <i>in situ</i> do couro cabeludo e do pescoço
	Melanoma <i>in situ</i> do tronco
	Melanoma <i>in situ</i> dos membros superiores, incluindo ombro
	Melanoma <i>in situ</i> dos membros inferiores, incluindo quadril
	Melanoma <i>in situ</i> de outras localizações
	Melanoma <i>in situ</i> não especificado

uma revisão apresentando as evidências existentes para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento a fim de melhorar o prognóstico de uma doença de alta mortalidade.

OBJETIVOS

Mapear as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre intervenções para prevenção e tratamento do melanoma.

MÉTODOS

Esta foi uma revisão sistematizada da literatura (*overview* de revisões sistemáticas Cochrane) que realizou busca na Biblioteca Cochrane (via Wiley, www.cochranelibrary.com) em 4 de fevereiro de 2016 e incluiu revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram a efetividade e a segurança de intervenções para prevenção e tratamento do melanoma.

A busca eletrônica foi realizada utilizando a palavra Melanoma como termo "MeSH" e como "qualquer palavra do texto". Foram incluídas apenas revisões completas. Protocolos (projetos) de revisões ou revisões excluídas da base de dados não foram considerados. Essa busca inicial forneceu 165 revisões sistemáticas Cochrane. Após leitura dos resumos por dois autores de modo independente, as revisões que preencheram os critérios de inclusão foram lidas na íntegra. O processo de seleção das referências obtidas foi feito utilizando-se a plataforma Rayyan.¹⁵

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 165 revisões sistemáticas. Estas foram selecionadas por dois autores independentes e avaliadas quanto à adequação ao objetivo deste estudo. Assim, apenas 6 avaliaram a pergunta desta *overview*, e foram resumidas e apresentadas a seguir.

Estatinas e fibratos para a prevenção de melanoma

Uma revisão¹⁶ sistemática avaliou a efetividade do uso de estatinas e fibratos na prevenção do melanoma, com base na teoria de que as células cancerosas utilizam o colesterol de modo diferente do que as células não cancerosas. Os ensaios clínicos incluídos avaliaram o uso de três tipos de estatinas (lovastatina, pravastatina e sinvastatina, com doses variando de 20 a 40 mg por dia) e três tipos de fibrato (bezafibrato, clofibrato e gemfibrozil, com doses diárias entre 400 mg e 1.800 mg) por pelo menos quatro anos. Não houve redução estatisticamente significativa da incidência de melanoma entre indivíduos em uso de estatinas ou fibratos. No entanto, os autores concluíram que não se pode excluir a possibilidade de que estes medicamentos possam prevenir o melanoma, pois apesar da ausência

de diferença estatística, houve redução do risco de melanoma em 10% com o uso de estatinas, e de 42% com o uso de fibrato.

Interferon alfa como terapia adjuvante para melanoma cutâneo

Até o momento, não são conhecidas terapias adjuvantes efetivas para o melanoma, considerado um dos tumores mais resistentes ao tratamento com quimioterapia, o que tornam as perspectivas limitadas para os pacientes que já apresentam metástases, cuja sobrevida em cinco anos é de apenas 10%.¹⁷ Interferon alfa é uma proteína humana produzida nos macrófagos que tem ação antiviral e antitumoral. Uma revisão sistemática¹⁷ buscou avaliar os efeitos do uso de interferon alfa após a retirada do melanoma cutâneo em termos de aumento de sobrevida livre da doença. Foram incluídos 18 ensaios clínicos com pacientes com melanoma de alto risco, ou seja, pacientes com doença avançada que apresentavam metástase em linfonodo regional ou com lesão de espessura maior do que 1 mm. Os autores concluíram que o interferon alfa como adjuvante à exérese cirúrgica da lesão em pacientes com melanoma de alto risco tem benefício tanto na sobrevida livre da doença como na sobrevida global. Foram identificados efeitos tóxicos associados ao uso do interferon alfa, como febre e fadiga, porém eles ocorreram em casos limitados e cessaram conforme o tratamento fora interrompido. Ainda são necessários estudos para melhor estabelecer qual é exatamente o perfil do paciente que pode se beneficiar dessa terapia.

Tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático

Uma revisão sistemática¹⁸ buscou avaliar os benefícios de alguns tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático em comparação a medidas paliativas de suporte e/ou uso de placebo. O objetivo foi determinar se há alguma terapia superior às demais e que possa ser estabelecida como padrão no tratamento desses casos de tumor. No entanto, não foi encontrado nenhum ensaio clínico randomizado comparando o tratamento sistêmico com medidas de suporte ou medidas paliativas no tratamento de pacientes com melanoma cutâneo metastático.

Imunoquimioterapia versus quimioterapia para melanoma maligno metastático

Diante do desafio em encontrar tratamento eficaz para o melanoma em fase metastática, uma revisão sistemática¹⁹ comparou os efeitos de duas modalidades de terapia: a imunoquimioterapia e a quimioterapia sozinha. Foram encontradas pelos autores evidências de aumento da resposta ao tratamento com imunoquimioterapia em relação à quimioterapia sozinha. Entretanto, o impacto desse aumento da resposta não

se refletiu em aumento da sobrevida. Além disso, houve maior toxicidade tanto hematológica quanto não hematológica, em pacientes tratados com imunoquimioterapia do que naqueles que receberam quimioterapia. Os autores concluíram que não há qualquer evidência sobre os efeitos da combinação de imunoquimioterapia com quimioterapia na sobrevida de pacientes com melanoma metastático. Os autores ressaltam ainda a recomendação de que o uso da imunoquimioterapia nesses pacientes deve ser feita apenas em ensaios clínicos e não na prática clínica, devido ao risco de toxicidade.

Margens de excisão cirúrgica para melanoma cutâneo primário

O propósito da margem de segurança é remover tanto a lesão primária quanto qualquer célula que possa ter se espalhado dessa lesão primária para as áreas adjacentes na pele. Isso porque, uma vez que as células neoplásicas não tenham se espalhado além da margem, a cirurgia terá poder curativo da doença.²⁰ Atualmente as margens de segurança são determinadas pela espessura máxima do tumor de acordo com a escala de Breslow.²¹ Em geral, excisões maiores são feitas em lesões de pior prognóstico de acordo com a escala. Entretanto a relação direta entre extensão da margem e magnitude do benefício não está bem estabelecida. Os estudos recomendam que o limite de profundidade da excisão seja a fáscia muscular. Entretanto, há locais em que até essa delimitação anatômica não é tão clara, como orelha, nariz e pálpebras. Como a exérese cirúrgica é o principal tratamento para melanoma cutâneo na fase primária, uma revisão sistemática²⁰ buscou estabelecer qual é a melhor margem cirúrgica capaz de remover todo o tecido neoplásico eliminando as possíveis chances de recidiva e com os melhores resultados estéticos. A revisão incluiu cinco ensaios clínicos com pacientes com melanoma invasivo com dimensões que atingiam até a derme e com qualquer grau na escala de Breslow. No entanto, nenhum dos ensaios clínicos encontrados mostrou evidências que justifiquem exérese com menor ou maior margem de segurança. Apesar de a sobrevida livre de doença ter sido maior nos pacientes submetidos a exérese com margem de segurança maior (*hazard ratio* 1,13; $P = 0,06$; intervalo de confiança de 95% 0,99 a 1,28), esta diferença não foi estatisticamente significativa. Portanto, novos estudos devem ser realizados para definir a melhor margem de segurança durante a remoção cirúrgica da lesão, atualmente o tratamento com melhor poder curativo para melanoma.

Intervenções para melanoma *in situ*, incluindo lentigo maligno

Melanoma *in situ* (MIS) é o primeiro estágio histológico de melanoma maligno possível de ser reconhecido e que tem

como um de seus subtipos pré-invasivos o lentigo maligno (LM). Uma revisão sistemática²² se propôs a avaliar as opções de tratamento cirúrgico e não cirúrgico para o MIS, podendo incluir LM. Apenas um estudo, com 90 participantes com LM, foi encontrado. O estudo comparou imiquimod creme 5%, cinco dias por semana + tazarotene 0,1% em gel duas vezes por semana por três meses com imiquimod 5% creme apenas. A diferença entre as intervenções não se mostrou estatisticamente significativa. Os autores concluíram que adicionar tazarotene ao imiquimod não levou a melhora clínica. Além disso, o grupo com tazarotene teve maior número de perdas devido aos efeitos adversos.

DISCUSSÃO

O melanoma maligno é um dos tumores de pele mais agressivos. Quando confinado à pele, apresenta uma boa chance de cura, com bom prognóstico após conduta cirúrgica. Entretanto, quando há metástases, o prognóstico é limitado devido à resposta insatisfatória aos agentes antitumorais sistêmicos conhecidos.

Das 165 revisões encontradas na busca inicial, apenas 6 revisões sistemáticas abordavam o tratamento do melanoma em suas diversas apresentações. A maioria delas buscava avaliar as terapias sistêmicas e esclarecer seus benefícios nos pacientes com melanoma em estágio avançado, que são atualmente os de pior prognóstico.

Um ponto em comum em todas elas foi o de que existem poucas pesquisas que revelem resultados conclusivos sobre o tratamento do melanoma maligno em fase avançada. Mesmo tratamentos tidos como padrão ouro, como a exérese cirúrgica de um melanoma *in situ* ou tratamentos padrão amplamente utilizados não demonstraram evidências claras nas pesquisas até hoje realizadas; seja no aumento da sobrevida global, seja no aumento da sobrevida sem a doença ou ainda no acréscimo de qualidade de vida desses pacientes.

Nos estágios iniciais, quando o melanoma ainda não ultrapassou a epiderme, a doença apresenta alto potencial de cura, com sobrevida em cinco anos de 80% a 100%, variando de acordo com a profundidade de invasão tumoral.¹⁻³ Mas, conforme a doença avança em profundidade e acomete linfonodos, o prognóstico piora exponencialmente. Dessa forma, enquanto as pesquisas de tratamento sistêmico avançam, esforços devem ser voltados às ações de prevenção e de diagnóstico precoce, uma vez que o prognóstico muda completamente conforme avança a doença. Métodos de triagem populacional e campanhas de conscientização sobre a exposição solar segura e saudável devem ser instituídos de modo a promover o diagnóstico numa fase em que há ainda possibilidade de cura.

CONCLUSÕES

As revisões sistemáticas Cochrane existentes mostram que:

- O uso do interferon alfa como adjuvante à exérese cirúrgica da lesão em pacientes com melanoma de alto risco aumenta a sobrevida livre da doença e a sobrevida global, com eventos adversos toleráveis;
- As estatinas e os fibratos não parecem ser efetivos e seguros na prevenção e no tratamento do melanoma;

- A adição de imunoterapia à quimioterapia não parece aumentar a sobrevida de pacientes com melanoma metastático.

As revisões sistemáticas Cochrane existentes mostraram que ainda faltam evidências sobre:

- Efeitos dos tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático em comparação a medidas paliativas de suporte e/ou uso de placebo.
- Margem de segurança durante a remoção cirúrgica do melanoma.
- Tratamento para o melanoma *in situ* e lentigo maligno.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_60/v01/pdf/11-resenha-estimativa-2014-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acessado em 2016 (4 mar).
2. Costa CS. Epidemiologia do câncer de pele no Brasil e evidências sobre sua prevenção [Epidemiology of skin cancer in Brazil and evidence about its prevention]. Diagn Tratamento. 2012;17(4):206-8.
3. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. J Am Acad Dermatol. 1996;34(5 Pt 1):839-47.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. 2005;41(1):45-60.
5. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>. Acessado em 2016 (4 mar).
6. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
7. Thomas L, Tranchand P, Berard F, et al. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. Dermatology. 1998;197(1):11-7.
8. Robinson JK, Bigby M. Prevention of melanoma with regular sunscreen use. JAMA. 2011;306(3):302-3.
9. Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. Br J Dermatol. 2002;146 Suppl 61:24-30.
10. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. Int J Dermatol. 2002;41(9):557-62.
11. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med. 2004;351(10):998-1012.
12. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol. 2002;3(3):159-65.
13. Cestari TF, Miozzo A, Brodt C, Pacheco F, Bakos L. Evaluation of ultraviolet-B susceptibility in the population of Rio Grande do Sul, Brazil. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1997;9:140.
14. Instituto Nacional de Câncer. Pele melanoma. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma. Acessado em 2016 (3 mar).
15. Elmagarmid A, Fedorowicz Z, Hammady H, et al. Rayyan: a systematic reviews web app for exploring and filtering searches for eligible studies for Cochrane Reviews. In: Evidence-Informed Public Health: Opportunities and Challenges. Abstracts of the 22nd Cochrane Colloquium; 2014 21-26 Sep; Hyderabad, India. John Wiley & Sons; 2014. Disponível em: <http://abstracts.cochrane.org/2014-hyderabad/rayyan-systematic-reviews-web-app-exploring-and-filtering-searches-eligible-studies>. Acessado em 2016 (3 mar).
16. Dellavalle RP, Drake A, Graber M, et al. Statins and fibrates for preventing melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD003697.
17. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD008955.
18. Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001215.
19. SasseAD, SasseEC, ClarkLG, UlloaL, ClarkOA. Chemotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD005413.
20. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD004835.
21. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin. 2004;54(3):131-49; quiz 182-4.
22. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD010308.