
Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM - ANO V - No. 19
OUTUBRO, NOVEMBRO E DEZEMBRO 2002

Melanoma cutâneo

Onde estamos e para onde vamos

O melanoma cutâneo era visto, antes de Breslow, como uma entidade extremamente maligna, temida por médicos mais do que por pacientes. A maioria dos não cancerologistas, à menor suspeita clínica, fazia o encaminhamento dos pacientes para os chamados "Hospitais de Câncer". Neste, por décadas, o tratamento seguia a proposta efetuada em 1907 por Sampson-Handley, com tratamento cirúrgico uniforme para todo e qualquer paciente, incluindo margens de 5,0cm para a lesão primária, acompanhada da linfadenectomia regional. Poderíamos dizer, num sentido figurativo, que vivemos duas eras: ANTES DE BRESLOW (AB) E PÓS BRESLOW (PB). Assim, na era AB, a situação entre as especialidades era: dermatologista = diagnóstico clínico; cirurgião plástico = tratamento da lesão primária, ocasionalmente; cirurgião oncologista = tratamento local e loco-regional; oncologista clínico = participação ocasional com quimioterapia sistêmica; patologista = melanoma maligno. Na era PB, observamos: dermatologista = diagnóstico clínico, dermatoscopia e tratamento da lesão primária; cirurgião plástico = tratamento da lesão primária, com retalhos; cirurgião oncologista = tratamento ocasional da lesão primária, tratamento loco-regional (linfadenectomia seletiva e/ou eletiva e/ou terapêutica), perfusão; oncologista clínico = terapêutica sistêmica neo adjuvante, adjuvante, terapêutica; patologista = melanoma cutâneo com detalhes específicos; e outras especialidades afins, tais como, médico nuclear, radioterapeuta, fisiatra, imunologista, psicooncologista, vascular.

Felizmente, a evolução dos conhecimentos, em particular a seqüência de estudos conduzidos após as publicações de Clark (1969) e especialmente Breslow (1970), fez uma alteração importante no rumo da história da conduta terapêutica do melanoma cutâneo. Em relação às dimensões das margens de ressecção, passou-se a usar critérios baseados na profundidade do tumor, usando-se as classificações dos autores citados no parágrafo anterior. O progresso foi evidente, sendo que a adequação de margens menores para lesões menos profundas permitiu qualidade de sobrevida infinitamente superior à que se via nas décadas anteriores, sem prejuízo à sobrevida dos pacientes.

A publicação pioneira de Morton em 1992, propondo a linfadenectomia seletiva para melanoma, foi um passo importantíssimo para tentar por fim ao velho dilema: linfadenectomia terapêutica x eletiva. Todas estas alterações foram traduzidas e/ou inseridas no dia a dia de todos nós, que estudamos e praticamos a arte de cuidar dos pacientes com melanoma, através da possibilidade de trabalhos conjuntos entre os diferentes especialistas.

Atuação do GBM

A minha visão com a criação do Grupo Brasileiro de Melanoma é a de realmente integrar os colegas, promover a criação de um banco de dados brasileiro, promover a elaboração da prevenção contínua entre os indivíduos da sociedade, independente de diferentes níveis de escolaridade e idade e, essencialmente, fornecer meios para que qualquer que seja o profissional, conduza adequadamente o encaminhamento do portador de melanoma cutâneo primário.

Decorridos aproximadamente 6 anos de existência do GBM e após a realização de quatro conferências, com a participação de expoentes de lastro internacional, julgamos válido que no próximo agosto de 2003, por ocasião da V Conferência, tentássemos fazer um balanço sobre a situação em que nos encontramos em termos de número de casos, capacidade de prevenção, análise estatística do estágio clínico em que conseguimos detectar a doença e eventual padronização de condutas terapêuticas. O GBM tem procurado efetuar reuniões mensais, em número aproximado de 10 a 12 ao ano, preparadas pelos diferentes centros de referência distribuídos pelo Brasil, desde a sua fundação, no sentido de encarar as

diferentes apresentações clínicas e procurar dar uma visão multidisciplinar o mais ampla possível.

O seu Boletim, de configuração simples porém seriamente preparado, distribuído a mais de 10.000 colegas, não tem outra finalidade, senão a educacional de maneira objetiva, pois sabemos a quantidade de informações que nos chegam às mãos, com muito mais requinte e riqueza de forma, pelos mais variados meios de comunicação.

O empenho da diretoria na elaboração de um programa, podemos dizer essencialmente "nacionalista", para a próxima conferência, visa atender a necessidade de evitarmos a existência de situações "anedóticas", tais como os resumos a seguir descritos, acontecidos nos últimos meses: 1) branco, sexo masculino, 45 anos, portador de melanoma disseminativo superficial em flanco D, com espessura de 1,5mm, sem outros comemorativos, submetido à biopsia excisional, foi encaminhado para 12 ciclos de quimioterapia com DTIC....; 2) branco, masculino, 60 anos, portador de melanoma disseminativo superficial em região clavicular D, com 1,0mm de Breslow e áreas de regressão, sem outros comemorativos, recebeu ampliação de margens com rotação de retalhos, no mesmo dia do diagnóstico, pois poderia haver piora do prognóstico em horas...; após a ampliação, foi encaminhado para pesquisa do linfonodo sentinela.....; 3) carta de encaminhamento a serviço do SUS = paciente feminina, branca, teve removido um melanoma primário com Breslow 3,0mm. Necessita ampliação com 2,0cm de cada lado da cicatriz cirúrgica com fuso obrigatoriamente no sentido da drenagem linfática. No mesmo ato cirúrgico (antes) fazer infiltração da pele (cicatriz cirúrgica) com azul patente, aguardar com área inguinal aberta a coloração do gânglio sentinela. Removê-lo e enviar para congelação; caso apresente infiltração neoplásica, completar a linfadenectomia, caso não, somente realizar o fechamento.....; 4) laudo anátomo patológico = melanoma cutâneo "in situ", nível de Clark I, espessura de Breslow 0,1mm.....; 5) encaminhamento = masculino, branco, 27 anos, portador de melanoma in situ de região temporal D, encaminhado para pesquisa de gânglio sentinela.....; 6) portador de melanoma com espessura menor que 1,0mm, sem outros sinais de mau prognóstico, acompanhado ambulatorialmente com CT de tórax e abdome, RNM, a cada 3 meses.....

Os fatos descritos no parágrafo anterior são extremamente preocupantes, principalmente por acontecerem em um centro tido como desenvolvido, ou seja, capital de São Paulo!!! Sem nenhum demérito a quem quer que seja, indivíduo ou região, se isto acontece aqui, como estará sendo o caminho a ser percorrido pelos portadores de melanoma cutâneo em outros recantos?

Preocupados com situações assim, ousamos distribuir a Circular GBM 01, conclamando todos os colegas envolvidos no tratamento do portador de melanoma, a criticarem, de maneira construtiva, a atuação do GBM nos últimos anos, bem como a participarem de maneira efetiva, no próximo evento, não para aumentar o número de assistentes, mas para aumentar o número de reais participações e posicionamento do atendimento assistencial do Brasil ao paciente. Por motivos econômicos, a circular foi enviada apenas para aqueles com e-mail cadastrados na secretaria do GBM. É nossa intenção chegar a todos os demais colegas, talvez por intermédio do Boletim, para conseguirmos juntos nossos objetivos maiores, quais sejam, melhor prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado do portador de melanoma cutâneo.

Francisco A. Belfort
Presidente do GBM

Biologia das Respostas Imunes Inespecíficas e Específicas em Tumores Cutâneos

Durvanei Augusto Maria

Laboratório de Imunogenética – Instituto Butantan – São Paulo

Organização do Tecido Linfóide Cutâneo

A pele é a principal barreira entre os tecidos internos e o meio externo juntamente com as mucosas. É um sistema efetor de defesa, pois pode gerar e suportar reações inflamatórias e imunológicas locais. Encontramos um tecido linfóide organizado e altamente especializado localmente, tanto na derme quanto na epiderme. Este tecido representa cerca de 2% dos linfócitos T CD8+ intraepidérmicos e 98% dos linfócitos T CD4+. A circulação desta população linfóide é controlada por moléculas de adesão do tipo CLA-1 (E-selectina), rica em ácido siálico, expressa após ativação local. Os queratinócitos e as células epiteliais da epiderme, após ativação produzem várias citocinas, como IL-1(interleucina 1), TNF (fator de necrose tumoral), IL-3 (interleucina-3), GM-CSF (fator estimulador de

colônias do tipo granulócito-monócito), que estimulam a quimiotaxia e ativação de leucócitos. Expressam ainda moléculas de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), após ativação pelo interferon gama.

Na epiderme encontramos também as células de Langerhans, derivadas da medula óssea, que são apresentadoras (APC) de antígenos protéicos aos linfócitos presentes na derme. Após o processamento dos antígenos, essas células migram para os órgãos linfóides regionais (áreas interfoliculares) onde são identificadas como células dendríticas interdigitantes. São encontrados também macrófagos dispersos e linfócitos T CD4+ e CD8+, preferencialmente ao redor dos vasos sanguíneos. Geralmente apresentam um perfil de marcadores de ativação ou de memória, como o CD45 (fosfotirosina fosfatase) e o CD25 (receptor alfa da IL-2). Linfócitos B, produtores de imunoglobulinas, são raramente encontrados na pele. A resposta imune humoral na pele é representada por imunoglobulinas do tipo IgA secretoras e fazem parte das secreções glandulares da pele. Entretanto, como os linfócitos B são raros nos tecidos cutâneos, as imunoglobulinas devem ser produzidas no linfonodo regional e transportadas até a pele.

Resposta Imunológica Inespecífica ou Inflamatória

Polimorfonucleares são os leucócitos mais abundantes na circulação sanguínea e representam a primeira linha de defesa contra infecções, uma das principais reações cutâneas locais. Durante as respostas inflamatórias liberam fatores quimiotáticos solúveis responsáveis pelo recrutamento de células efetoras não específicas e imunes específicas. No processo inflamatório, os mesmos produzem citocinas que modulam o balanço entre a imunidade humoral e a mediada por células.

O processo quimiotático exercido pelos polimorfonucleares neutrófilos, através da circulação sanguínea para o tumor, é regulado por múltiplas etapas envolvendo uma série de interações celulares coordenadas entre leucócitos e células endoteliais. Algumas famílias de moléculas regulatórias chamadas selectinas, integrinas e citocinas estão envolvidas nessas etapas, como por exemplo, as selectinas P(GMP-140), E (ELAM-1) e L (LAM-1), e as integrinas b2. Neste processo, o recrutamento intratumoral de polimorfonucleares neutrófilos é aumentado pela expressão endotelial de moléculas de adesão que representam papel importante no monitoramento das respostas anti-tumorais. Vários mediadores citotóxicos são produzidos e liberados, como as espécies reativas do oxigênio e nitrogênio, proteases, agentes perfurantes da membrana e mediadores solúveis da morte celular como o TNF- α , IL-1b e interferon.

A eliminação específica das células tumorais pelos neutrófilos e macrófagos pode ser mediada pela liberação de seu conteúdo enzimático, ou por oxidantes do tipo ácido hipocloroso, que lisam células tumorais ou por reativos intermediários como cloraminas estáveis que apresentam propriedades imunoestimulatórias. Os fenômenos biológicos atualmente desempenhados pelos polimorfonucleares nas respostas anti-tumorais são devidos à modulação da atividade citotóxica mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) ou ainda pela indução da morte celular programada (apoptose) devido à interação entre Fas- FasL na superfície da celular tumoral.

Dados clínicos têm mostrado que os tratamentos com GM-CSF e G-CSF (fator estimulador de colônia granulocítica) em pacientes portadores de melanoma estimulam a atividade ADCC, cujas células efetoras são os granulócitos.

Resposta Imunológica Específica

Os mecanismos imunológicos específicos e não específicos interagem nas respostas contra o aparecimento e desenvolvimento de várias neoplasias cutâneas. O infiltrado inflamatório produz um ambiente propício para a ativação da resposta imunológica específica, levando ao influxo de outros elementos celulares, como os macrófagos e linfócitos efetores, e ativando os mecanismos de apresentação dos antígenos tumorais.

Muitos antígenos tumorais têm sido identificados nas diferentes etapas da diferenciação e crescimento das neoplasias cutâneas. Estes antígenos desencadeiam resposta imune após serem fagocitados, fragmentados e apresentados devidamente pelas células apresentadoras de antígeno (Células Epidérmicas de Langerhans). Em melanomas estes antígenos representam grupos comuns de diferenciação tecido-específico; antígenos tumorais específicos não mutados e antígenos tumorais mutados. As respostas mais comuns são dirigidas não aos antígenos tumorais específicos, mas sim aos antígenos de diferenciação tecido específico. Estes antígenos parecem ser predominantemente proteínas melanossomais, como a tirosinase e as glicoproteínas de 100 e 75 Kda. Em certos pacientes a tolerância aos antígenos de diferenciação tecido-específicos pode ser parcialmente abolida favorecendo o aumento e expansão de clones de linfócitos T efetores e específicos. Estes linfócitos podem ser cultivados, fornecendo dados importantes sobre alvos imunoterapêuticos, que podem ser utilizados como vacinas para a maioria dos pacientes com melanoma.

Epítomos derivados de genes mutados, representam um grupo de antígenos comuns expressos em vários tipos de tumores cutâneos, por exemplo, o peptídeo derivado da mutação no gene da ciclina CDK4, fundamental para o controle do ciclo celular. Este achado, portanto, é crítico para a biologia do tumor, pois a produção de um neopítomo poderia ser reconhecida e apresentada às células T citotóxicas.

Além destes antígenos tecido-específico, em melanomas encontramos os antígenos MAGE, BAGE, GAGE, MELAN-A e MART-1 que codificam uma variedade de peptídeos antigênicos que se combinam a várias especificidades ou haplotipos do MHC. Recentemente foi identificado um antígeno codificado pelo gene da N-acetilglucaminiltransferase-

V. Em melanoma este gene apresenta um promotor extra localizado em seu primeiro intron, desta forma produzindo um peptídeo antigênico que é codificado por uma seqüência do intron.

Em geral existem dois tipos de respostas específicas anti-tumorais, uma dependente de anticorpos e a outra mediada por células T efectoras. Os anticorpos medeiam mecanismos da citotoxicidade dependente de anticorpo (ADCC), ou de complemento (ADC), ou são responsáveis pela opsonização de células tumorais alvo. Esses mecanismos dependem da habilidade do sistema imunológico em produzir anticorpos para antígenos da superfície das células tumorais que neste caso não tenham sido apresentados aos receptores do MHC de classe I.

As defesas anti-tumorais mediadas por células incluem linfócitos T citolíticos, células natural killer (NK) e macrófagos. Os linfócitos T CD8+ destroem as células tumorais via reconhecimento pelas moléculas de classe I do MHC, liberando grânulos contendo granzima B, perforina e induzindo apoptose. Os tumores podem evadir da imunovigilância através do comprometimento da regulação da expressão das moléculas de classe I do MHC, evitando portanto o reconhecimento pelos linfócitos T. Contudo, devido ao fato da expressão das moléculas de classe I serem necessárias para inibir a função NK, as células tumorais que regulam sua expressão tornam-se alvos ao ataque dessas células.

Mecanismos da Evasão das Respostas Imunes

Além de não ser reconhecida pelas células natural killer, células de melanoma podem induzir tolerância periférica pela ausência de expressão de moléculas co-estimulatórias (B7). Foi também demonstrado em lesões metastáticas de melanoma a expressão do ligante de FAS, este receptor é o elemento chave na eliminação por apoptose de linfócitos T FAS +, gerando imunossupressão. Certos tipos particulares de tumores cutâneos produzem fatores solúveis imunossupressores, como o fator de transformação de crescimento (TGF- β), interleucinas -10 e 15. O TGF- β é uma citocina que antagoniza as respostas celulares mediadas por linfócitos T, como proliferação e maturação de linfócitos T CD8+. É responsável também pela inibição de macrófagos e dos efeitos pró-inflamatórios de citocinas que modulam a ativação de leucócitos polimorfonucleares e células endoteliais. A IL-10 é produzida por melanomas, havendo a expressão diferencial em lesões metastáticas. É um fator de crescimento autocrino em melanomas, com impacto significativo em moléculas imunocríticas, como as do MHC de classe I e II e moléculas de adesão ICAM-1. A forma solúvel desta molécula de adesão é secretada em melanomas, as quais inibem a citotoxicidade mediada por células NK, seu nível na circulação está correlacionado com a progressão da doença. Outra molécula de adesão de grande importância é a VCAM-1, que está reprimida nas células endoteliais dos vasos neo formados que infiltram lesões metastáticas. É proposto que a baixa expressão de VCAM-1 seja um mecanismo pelo qual o tumor vascularizado impede a infiltração dos linfócitos T CD8+. Por outro lado, a IL-15 induz a expressão de receptores inibitórios da atividade NK, que sinalizam negativamente estas células citotóxicas.

V Conferência Brasileira sobre Melanoma

22 e 23 de agosto de 2003 - Presidente: Dr. Mauro Y. Enokihara
Convention Plaza do Hotel Blue Tree - SP
Av. Ibirapuera ao lado do Shopping Ibirapuera
Inscrições podem ser feitas por meio do site do GBM com descontos antes do evento

A 5ª Conferência Brasileira sobre Melanoma organizada pelo Grupo Brasileiro de Melanoma espera poder contribuir informando, discutindo e orientando os colegas, mantendo-se o caráter multidisciplinar que esta doença exige desde o seu diagnóstico até a sua cura.

A Comissão Científica presidida pelo Prof. Dr. José Antônio Sanches Jr. está elaborando a programação dando ênfase à situação do melanoma do Brasil nos seus vários aspectos: epidemiológico, diagnóstico clínico, dermatoscópico e histopatológico, assistência psicológica, orientação genética, tratamento e seguimento.

Além das conferências, farão parte da programação científica cursos pré-conferência, apresentação de pôsteres e reuniões de consenso com intelectuais, cujos relatórios finais serão apresentados durante a 5ª Conferência Brasileira sobre Melanoma.

Está confirmada a presença do Prof. Charles Balch (EUA), presidente do American Society Clinical Oncology (ASCO), reconhecido mundialmente pela autoria de inúmeras publicações científicas, editor do livro Cutaneous Melanoma em sua terceira edição e na elaboração (com outros colaboradores) do último estadiamento do melanoma cutâneo (American Joint Committee on Cancer - AJCC 2002).

O Prof. Dr. Fernando Augusto de Almeida será o nosso Presidente de Honra pela contribuição na formação do Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM), no reconhecimento da seriedade do Grupo pela comunidade médica e pela atuação

incansável que vem mantendo no combate ao melanoma cutâneo.

Agradeço ao Prof. Dr. Francisco Belfort (Presidente do GBM) e à sua diretoria (Gestão 2001-2003) o total apoio ao trabalho das Comissões Científica e Organizadora até o momento. Ainda falta uma série de detalhes, mas estamos certos de que continuaremos a receber a colaboração de todos, para propiciarmos uma excelente reunião.

Convido-o a acessar o site do Grupo Brasileiro de Melanoma - www.gbm.org.br - para mais informações sobre a 5ª Conferência Brasileira sobre o Melanoma.

Cordialmente,

Dr. Mauro Y. Enokihara
Presidente da Conferência