

Melanoma

Editorial

Estamos iniciando uma nova diretoria do GBM, também no Boletim está ocorrendo uma transição. Coube a mim a desafiante tarefa de substituir o Prof. Fernando Almeida a altura. Recentemente ocorreram inúmeros fatos e eventos para serem abordados que veremos à frente. Nesta edição o GBM está cumprindo sua tarefa como norteador da conduta do tratamento do melanoma no Brasil, divulgando sua opinião sobre a vacina, extensamente divulgada na mídia.

Na votação para a sede da conferência de 2009, houve três concorrentes: Belo Horizonte, Rio de Janeiro e São Paulo. A escolha foi feita por votação direta dos sócios do GBM no site do Grupo e o vencedor foi São Paulo. A conferência de Salvador mostrou que a descentralização é necessária e benéfica, teve um nível enriquecedor e extremamente cativante, além de levar a divulgação de nossas idéias para novo público. No entanto, o retorno para São Paulo, após seis anos, trará uma conferência com grande público e conseqüentemente a possibilidade de maior número de palestrantes convidados.

A conferência de Salvador teve vários destaques e pedi que um palestrante mostrasse aqui seu trabalho: Dr. Rezende, do Rio de Janeiro, com interessante estudo sobre o valor da micro e da macrometástase encontrada no linfonodo sentinela – onde o artigo além de ser claro é muito bem elaborado estatisticamente.

O Congresso Mundial do Melanoma, realizado a cada quatro anos, desta vez teve sua sede em Vancouver, Canadá, e como sempre a delegação brasileira foi expressiva. O tema mais esperado foi a palestra sobre o impacto da pesquisa do linfonodo sentinela terapêuticamente. Abordaremos este tema com o artigo do Dr. Rogério Izar.

Como novo editor gostaria de firmar o compromisso de priorizar artigos da melhor qualidade possível, independente de que centro provém. Tivemos mais artigos de São Paulo nesta edição pela falta de textos de outros centros. Aqueles que tiverem interesse em publicar neste periódico favor contactar via e-mail jduprat@uol.com.br.

João Duprat

DEBATES CRÍTICOS

Avaliação Prognóstica de Pacientes com Melanoma Cutâneo e Micrometástase Linfonodal Tratados no Instituto Nacional de Câncer – INCA

José Francisco Rezende (Chefe da Seção do Tecido Ósseo Conectivo do INCA),
Thiago Francischetto, Luis F. C. Barros e Mario Rino (Residentes Cirurgia Oncológica INCA),
Isabele Smal (Bioestatística do INCA).

1. Introdução

A pesquisa do linfonodo sentinela (PLNS) foi inicialmente descrita em 1992 por Morton em pacientes com melanoma cutâneo¹. Desde então, este procedimento vem sendo aprimorado com a implementação de novas técnicas, como a linfocintilografia, passando também a ser aplicada em outros tumores como o câncer de mama. Sua eficácia na correta identificação do primeiro linfonodo a receber a drenagem de determinado tumor já foi comprovada em diversos estudos². Segundo o Consenso do GBM de 2003, a PLNS está indicada em todos os pacientes com melanoma cutâneo estágio clínico I ou II (linfonodo da cadeia de drenagem, clinicamente normal) com Breslow maior ou igual a 0,75mm ou menor com áreas de ulceração, regressão ou Clark IV ou V. Seu valor terapêutico ainda é discutível, sem estudos que comprovem melhora na sobrevida global (SG) dos doentes submetidos a este procedimento. A resposta a esta dúvida pode ser esclarecida com dois estudos prospectivos em curso^{3,4}. Contudo, seu valor no controle local da doença, e principalmente seu impacto na avaliação prognóstica, é inquestionável e, atualmente, é o exame com maior acurácia para avaliar o *status* nodal destes pacientes, estadiando-os de maneira correta, predizendo o prognóstico e permitindo a racionalização do tratamento e desenvolvimento de novas opções terapêuticas⁵.

Atualmente, com a possibilidade do

exame minucioso do LNS com múltiplos cortes à H&E, uso rotineiro da imunohistoquímica e emprego de novas técnicas moleculares como a RT-PCR, estamos diagnosticando metástase nodal cada vez menor. O significado clínico destas pequenas lesões não está esclarecido. Assim, surgiu o termo micrometástase, utilizado no estadiamento do câncer de mama, para definir lesões metastáticas iguais ou menores que 2 mm no LNS. Utilizando esta definição nos pacientes com melanoma cutâneo, tentamos esclarecer se estes doentes com metástases cada vez menores para o LNS apresentam o mesmo prognóstico que os demais com "macrometástase" (> 2mm) e também se beneficiam do mesmo tratamento empregado atualmente – esvaziamento completo da cadeia de drenagem – ou constituem um grupo separado que pode ser poupado deste procedimento acrescido de suas morbidades.

2. Material e Métodos

A PLNS passou a ser empregada de maneira rotineira no INCA em todos os pacientes com melanoma cutâneo, seguindo as indicações do GBM, a partir de maio de 2000. Ao final de 2004, totalizamos 260 pacientes submetidos a este procedimento, excluindo aqueles com melanoma cutâneo localizado na cabeça e pescoço. Empregamos em todos o azul patente com injeção subdérmica peritumoral ou pericatricial, junto com a linfocintilografia, que era realizada na manhã antes da cirurgia, com a injeção intradérmica de 1m Ci de 99m

Veja nesta edição:

■ Linfadenectomia Seletiva ■ Atualizações ■ Comunicado Vacinas



Tc + fitato. O LNS era primeiramente avaliado pelo patologista com a técnica do *imprint* durante o ato cirúrgico e, se positivo, a linfadenectomia completa era realizada no mesmo tempo. Caso contrário, o LNS era avaliado pela técnica da H&E e imunohistoquímica (HMB 45 e S100) e, se positivo, o esvaziamento era realizado num segundo tempo.

Analisando retrospectivamente estes 260 pacientes, 73 (28%) apresentaram LNS positivo e, destes, quase a metade (49%) foi diagnosticado pela técnica do *imprint*, contra 36% pela H&E e 15% pela imunohistoquímica. Neste grupo de 73 pacientes, 20 (27%) apresentaram metástase nodal menor ou igual a 2 mm, caracterizando-os como micrometástase. Com um *follow up* mediano de 23 meses, estratificamos os 260 pacientes em 3 grupos – macrometástase, micrometástase e LNS negativo e avaliamos a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) de cada um, comparando os resultados com a tentativa de esclarecer a nossa dúvida.

3. Resultados

Na tabela 1 as características de cada grupo são apresentadas. Chama a atenção a semelhança entre eles com relação ao sexo, a idade e cor. Contudo, os grupos com LNS positivo (micro e macrometástase) apresentaram índice de Breslow mediano semelhante entre si e significativamente maior quando comparados ao grupo com LNS negativo. O mesmo aconteceu com a presença de ulceração, mais comum no grupo com LNS positivo. A taxa de óbito e a taxa de recidiva também variou entre os 3 grupos, apresentando números semelhantes entre os pacientes com micro e macrometástase, sem diferença estatística, e taxas menores no grupo do LNS negativo, com diferença com significância estatística quando comparado aos demais. A sobrevida global também foi melhor no grupo com LNS negativo e semelhante entre os com LNS positivo, contudo, sem diferença estatisticamente significativa. Outro dado de extrema importância foi a porcentagem de pacientes que apresentaram outro linfonodo comprometido além do LNS, encontrado após a linfadenectomia completa. No grupo de micrometástase, 15% dos pacientes apresentaram outro linfonodo positivo enquanto que no grupo com macrometástase este valor chegou a 45% (tabela 2).

Analisando a sobrevida livre de doença, utilizando as curvas de Kaplan-Meier, obtemos os resultados mais esclarece-

Grupos Variáveis	LNS negativo	Micrometástase	Macrometástase	Geral
Idade mediana	56 anos	56 anos	55 anos	55,5 anos
Sexo – masculino	45,5%	47,2%	45%	45,8%
feminino	54,5%	52,8%	55%	54,2%
Cor – branca	84,5%	85%	84,9%	84,6%
Índice de Breslow	1,82 mm	3,24 mm	3,5 mm	2mm
Pres. de Ulceração	17,6%	15%	30%	20%

dores. Entre os grupos que apresentaram LNS positivo (micro e macrometástase), as duas curvas se comportaram de maneira semelhante, sem diferença estatística ($p = 0,48$), ao contrário do observado com os doentes com LNS negativo que apresentaram SLD significativamente melhor quando comparado aos demais ($p = 0,017$). Para nos certificarmos destes resultados, comparamos grupos com características semelhantes, utilizando variáveis com valor prognóstico. Assim, selecionamos os pacientes com LNS negativo, micrometástase e macrometástase com Breslow menor ou igual a 2 mm, Breslow > 2 mm, presença de ulceração e ausência de ulceração. Os resultados continuaram os mesmos com SLD significativamente melhor no grupo com LNS negativo ($p = 0,018$; 0,033; 0,025) e curvas equiparáveis entre os doentes com LNS positivo ($p = 0,76$; 0,32; 0,24; 0,37).

4. Conclusão

A pesquisa do LNS vem sendo empregada com sucesso no INCA desde 2000, com índice de identificação do LNS próximo a 100% e taxa de falso negativo de 3,6% para a primeira recidiva, números comparáveis aos descritos na literatura (variando em torno de 5%). No nosso estudo, os pacientes com metástase nodal menor ou igual a 2 mm se comportaram de maneira semelhante aos com metástase maior que 2 mm, se distanciando dos doentes que não apresentaram metástase nodal. Além disso, uma taxa elevada de doentes com micrometástase apresentava outro linfonodo positivo identificado após o esvaziamento completo da cadeia de drenagem. Diante destes resultados, e levando-se em consideração a falta de opção terapêutica para casos de recidiva, concluímos que atualmente os pacientes com metástase nodal menor ou igual a 2 mm devem continuar sendo tratados como os demais com macrometástase, constituindo um grupo homogêneo com LNS positivo. Futuramente, com estudos prospectivos e a correta definição de um valor com significado prognóstico para nomear um

grupo como micrometástase, e paralelamente com o desenvolvimento de terapias alternativas mais eficazes, a linfadenectomia completa do sítio de drenagem poderá ser abandonada.

Referências Bibliográficas:

1. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, *et al.* ArchSurg 1992; 127: 392–9.
2. Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, *et al.* J Clin Oncol 19: 3622-3634, 2001.
3. Sunbelt Melanoma Trial.
4. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group.
5. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, *et al.* Cancer 2000;88:1484–91.

Comentário

Pessoalmente pude ver que tanto no Congresso Brasileiro de Cirurgia (Rio de Janeiro) como em Salvador e Vancouver, um tema estava sempre presente e é aqui muito bem abordado pelo Dr. Rezende. Nos casos em que a pesquisa do linfonodo sentinela mostrou micro metástase, a complementação com a linfadenectomia radical só mostra outros linfonodos positivos em torno de 25% dos casos. Existiria um subgrupo em que a complementação não seria necessária?

Gostaria de lembrar que na linfadenectomia radical o estudo dos demais linfonodos é feito apenas com 1 ou 2 cortes do linfonodo e mesmo os cortes seriados e a IMH não avaliam todo o linfonodo. Portanto, o laudo anátomo patológico negativo não significa que não havia outras micrometástases nos linfonodos restantes. Conforme o Dr. Rezende mostra, somente estudo prospectivo, randomizado e com seguimento longo, sorteando pacientes para linfadenectomia radical e observação poderá mostrar se realmente não havia tumor nos linfonodos restantes. Já há estudo em andamento e devemos esperar por seus resultados. Mudanças de conduta baseadas em estudos sem seguimento não são recomendadas.

João Duprat

Grupos Variáveis	LNS negativo	Micro	Macro	Valor P micro x macro	Valor P micro x LNS negativo
Taxa de óbito	7%	15%	24,5%	0,5115	0,0064
Taxa de recidiva	12%	30%	43%	0,4840	0,0179
SG estimada	49 meses	43 meses	42 meses	0,56	0,182
% de pacientes com linfonodo positivo após linfadenectomia	-----	15%	45%	-----	-----



Linfadenectomia Seletiva (MSLT-1) em Melanoma Estádio I

Rogério Izar Neves

Durante o último Congresso Mundial de Melanoma realizado em Vancouver, Canadá, uma apresentação em especial trazia grande expectativa. Não foi à toa que os organizadores deixaram para a última sessão a apresentação dos resultados preliminares do Trial Multicêntrico de Linfadenectomia Seletiva (MSLT-1) em Melanoma Estádio Clínico I, desenvolvido sob a orientação do Dr. Donald Morton do John Wayne Cancer Institute e apresentado pelo autor. O estudo procura comparar a linfadenectomia completa imediata após a detecção de um linfonodo sentinela (LNS) positivo com a linfadenectomia completa tardia após a detecção de um linfonodo clinicamente positivo. Apresentamos, ao lado, o organograma do estudo.

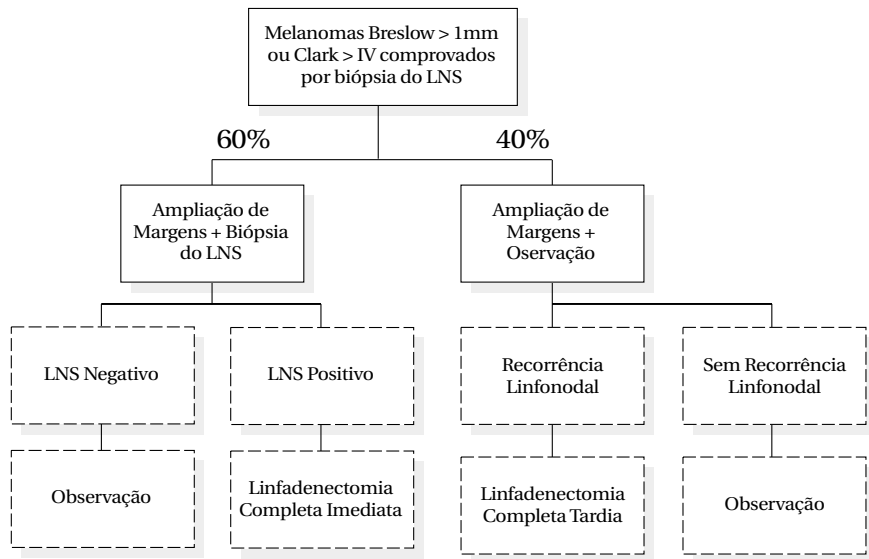
Os grandes questionamentos apresentados para a realização deste estudo foram os seguintes:

1. Objetivo principal

A biópsia do LNS, com ressecção linfonodal completa imediata para linfonodos sentinelas positivos, aumenta a sobrevida específica de doença, quando comparada com a ressecção linfonodal completa tardia eletiva em linfonodos sentinelas ocultos que cresceram até o tamanho de serem palpados e detectados clinicamente?

2. Objetivos secundários

1. A biópsia do LNS seguida de linfadenectomia completa imediata aumenta o tempo livre de doença?
2. O *status* da biópsia do LNS tem ou apresenta algum significado prognóstico?
3. A biópsia do LNS identifica acuradamente linfonodos clinicamente ocultos que crescerão ao tamanho de serem palpáveis se forem deixados na situação de "esperar e observar"?
4. Para pacientes com metástases ocultas em LNS, a linfadenectomia completa imediata prolonga a sobrevida quando comparada com a linfadenectomia completa tardia na qual o sentinela cresceu até o tamanho de ser palpável?
5. A biópsia do LNS aumenta as metástases em trânsito?
6. O atraso no tratamento de micrometástases contribui para a evolução das metástases linfonodais?
7. A sobrevida em pacientes com linfonodo sentinela negativo e sem recor-



rência linfonodal é similar aos pacientes que foram submetidos à ampliação de margens e sem recorrência linfonodal?

Com seguimento médio de 59,5 meses, o estudo já mostra que a espessura de Breslow estabelece uma boa estratificação de risco para metástases no LNS e nos linfonodos não sentinelas. Quanto ao questionamento principal, se a biópsia do LNS com ressecção linfonodal completa imediata para linfonodos sentinelas positivos aumentaria a sobrevida específica de doença, quando comparada com "esperar e observar", na terceira, de cinco análises preliminares planejadas, o resultado ainda mostrou-se não significativo.

Quanto aos objetivos secundários, as respostas obtidas até o presente momento são:

1. A biópsia do LNS seguida de linfadenectomia completa imediata aumenta o tempo livre de doença? Sim, para melanomas de espessura intermediária com Breslow entre 1,2-3,5 mm (P=0,0065)
2. O *status* da biópsia do LNS tem ou apresenta algum significado prognóstico? Sim, é o mais importante fator prognóstico! (P= 0,0001)
3. A biópsia do LNS identifica acuradamente linfonodos clinicamente ocultos que crescerão ao tamanho de serem palpáveis se forem deixados na situação de "esperar e observar"? Sim. Com a ex-

periência do grupo houve 97% de acurácia na detecção do LNS. Quando os LNS positivos do grupo de "esperar e observar" cresceram ao tamanho de serem palpados, o número de linfonodos comprometidos era maior (3,4 x 1,6).

4. Para pacientes com metástases ocultas em LNS, a linfadenectomia completa imediata prolonga a sobrevida, quando comparada com a linfadenectomia completa tardia na qual o sentinela cresceu até o tamanho de ser palpável? Sim. (P=0,0084)

5. A biópsia do LNS aumenta as metástases em trânsito e recorrência local? Não (P=0,346). Ao contrário, prolonga o tempo livre de doença com a redução do nível de recorrência (P=0,0065)

6. O atraso no tratamento de micrometástases contribui para a evolução das metástases linfonodais? Sim. Os dados do MSLT-1 sugerem que se metástases microscópicas linfonodais forem deixadas, elas irão tornar-se clinicamente macroscópicas, podendo se espalhar pela base linfonodal, envolvendo mais linfonodos e consequentemente apresentando um impacto negativo na sobrevida.

Ficou claro também que a biópsia do LNS identifica pacientes de alto risco para terapias adjuvantes e estratificação de protocolos clínicos. Mais dois resultados preliminares deverão ser apresentados nos próximos anos para a validação dos dados.

HÉLIOBLOCK® XL
ANTHÉLIOS

Com Água Termal da La Roche-Posay

A maior proteção anti-UVA, para melhor proteger o DNA das células dos seus pacientes*.

La Roche-Posay. A exigência dermatológica.

*J Invest Dermatol 122:460-476, Fevereiro 2004.

Linfadenectomia sentinela seletiva: progresso e possibilidades para o futuro

O conceito de nódulo sentinela (NS) foi esclarecido por Virchow durante a metade do século dezenove e Braithwaite utilizou os termos "glândulas sentinelas" em 1923. No entanto, somente após Morton, Cochran *et al.* publicarem seu estudo em 1992 é que a importância clínica do NS foi totalmente apreciada. Desde então, a validação deste conceito foi confirmada em estudos realizados em diversos centros ao redor do mundo. Já está claro que o *status* do NS reflete o *status* de toda a área ao seu redor, não somente em pacientes com melanoma, mas também em pacientes com câncer de mama e outras diversas malignidades primárias. Novas descobertas da anatomia linfática foram feitas a partir da linfocintigrafia pré-operatória e a técnica original de mapear com corante azul a área para identificar o NS foi suplementada pela utilização intra-operatória de provas com raios gama para identificar a radioatividade em partículas coloidais injetadas no local do tumor primário. Já foi elucidado que os três métodos são necessários para se atingir uma precisão ótima na identificação do NS. Embora a avaliação do NS confira informações muito importantes para o prognóstico, devem ser esperados os resultados de estudos randomizados a fim de determinar se a linfadenectomia sentinela seletiva, com a dissecação total da região, caso encontrado um NS positivo, possui valor terapêutico. É possível que a positividade do NS seja meramente um marcador da doença que possua potencial para disseminação hematogênica e metástase sistêmica. Ao se estenderem os tempos de seguimento, aumentam as taxas falso-negativas reportadas, e maneiras para se reduzir estas taxas ainda estão sendo estudadas. Esforços estão sendo feitos para aumentar a precisão da identificação do NS e para confirmar a verdadeira identidade do NS, tanto durante a cirurgia quanto antes da mesma. O principal objetivo hoje é desenvolver métodos minimamente invasivos ou não-invasivos de avaliação do NS, a espectroscopia de ressonância magnética por prótons é uma técnica que pode atingir este objetivo, evitar a morbidade atual e o custo da operação para remoção do NS.

THOMPSON, J.F.; UREN, R.E.; SCOLYER, R.A.; STRETCH, J.R. Selective sentinel lymphadenectomy: progress to date and prospects for the future – *Cancer Treat Res.*; 127:269-87, 2005.

Temozolomida em combinação *versus* monoterapia

OBJETIVO: A temozolomida (TMZ) demonstrou eficácia para o tratamento do melanoma metastático igual ao ocasionado pela dacarbazina (DTIC), o agente quimioterápico padrão para o melanoma. Como a combinação com interferon-alfa parece ser superior ao agente sozinho DTIC em relação às taxas de resposta, o objetivo deste estudo foi comparar a TMZ sozinha e a TMZ associada ao IFN-alfa em relação à resposta objetiva (RO), sobrevida total e segurança em um estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico. **PACIENTES E MÉTODOS:** Duzentos e noventa e quatro pacientes com melanoma metastático em estágio IV não-tratado (*American Joint Committee on Cancer staging system*) foram randomizadamente divididos para receberem TMZ oral sozinha (200mg/m²/dia, dia 1 a 5 a cada 28 dias) ou em combinação com IFN-alfa subcutâneo (5MU/m²; dias 1, 3 e 5 toda semana). **RESULTADOS:** Duzentos e oitenta e dois pacientes foram elegíveis na análise de intenção de tratamento, 271 pacientes foram tratados pelo protocolo. No grupo tratado com TMZ+IFN-alfa, 33 (24,1%) dos 137 pacientes responderam à terapia (remissão completa ou parcial), enquanto no grupo da monoterapia, 18 (13,4%) dos 134 pacientes obtiveram uma resposta evidente. Além disso, a taxa de resposta foi significativamente maior no grupo tratado com a combinação (p=0,036). O tempo de sobrevida médio foi de 8,4 meses para os pacientes tratados com TMZ (95% IC; 7,07 a 9,27) e 9,7 meses para os tratados com a combinação (95% IC; 8,26 a 11,18; p=0,16). Modificações na dose e prolongamento dos intervalos, devido à toxicidade hematológica, foram significativamente mais frequentes no grupo sob tratamento com TMZ+IFN-alfa (p<0,001). **CONCLUSÃO:** O tratamento do melanoma metastático com TMZ+ IFN-alfa leva a uma taxa de RO significativamente maior em relação ao tratamento com TMZ sozinha, a qual não prolongou a taxa de sobrevida da população estudada.

KAUFMANN, R.; *et al.* Temozolomide in Combination With Interferon-Alpha Versus Temozolomide Alone in Patients With Advanced Metastatic Melanoma: A Randomized, Phase III, Multicenter Study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group – *J Clin Oncol.*; [Epub ahead of print], 2005 (Oct).

Reuniões Científicas Mensais do GBM-2005

Rio de Janeiro - RJ

Dia 07 de dezembro de 2005

Coordenadores: Prof. Carlos Barcaui e Prof. Francisco Burnier
Local: IDRA / Pavilhão São Miguel (Santa Casa de Misericórdia).
Rua Santa Luzia, 206 - Castelo - RJ
Horário: 12h00

Blumenau - SC

Dia 30 de novembro de 2005

Coordenador: Dr. Omar Machado F^o
Local: Centro de Treinamento HSC
Horário: 19h30

Chapecó - SC

Dia 01 de dezembro de 2005

Local: Auditório da Radioterapia do Hospital Regional
Horário: 7h30

Comunicado Vacinas

Recentemente, resultados de uma vacina para melanoma, através da utilização de células dendríticas, foram veiculados pela empresa Genoa, com a finalidade de comercialização da mesma. A mídia tem propagado os resultados oferecidos, de tal sorte que, buscando esclarecimento, delegados do GBM consultaram a diretoria executiva e científica sobre a sua posição quanto à veracidade e eficácia da referida vacina. Desta forma, o GBM manifesta-se como segue: "A Diretoria do GBM vem a público para manifestar seu entendimento de que não concorda com os resultados da forma como são apresentados sobre as vacinas que podem curar ou evitar o melanoma, e entende que tais resultados não encontram respaldo na literatura nacional e internacional. Outrossim o GBM não indica e/ou recomenda o uso de tais vacinas como tratamento para melanoma com fins comerciais. O GBM apóia as pesquisas e o desenvolvimento de novos tratamentos para o melanoma em protocolos de estudo e sem ônus para o paciente. Até o momento todas estas vacinas ainda são experimentais sem eficácia comprovada e devem ser vistas como projetos de pesquisa e não como forma de tratamento já estabelecida e aceita na comunidade científica".

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 Jojo 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:

Eduardo R. Brechtbühl, José Francisco Rezende e Rogério Izar Neves

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
e-mail: gbm@gbm.org.br
site: www.gbm.org.br

Coordenação editorial:

Informacional Publicações Médicas
Tiragem: 10.000 exemplares
Mande seus comentários sobre o boletim para: boletim@gbm.org.br