



## O QUE FAZER



imunohistoquímicos têm sido utilizados com sucesso segundo autores que são favoráveis à técnica.

Dentre estes marcadores, o mais estudado nos últimos anos é o MART-1 (*melanoma antigen recognized by T cells*). O MART-1 pode ser utilizado tanto em blocos de parafina quanto em cortes por congelação. Alguns trabalhos apresentam correlação de 100% entre os achados em parafina comparados à congelação. Entretanto, e apesar do nome, o MART-1 reconhece uma proteína de membrana presente nas células de melanoma e também nos melanócitos benignos.

Desta forma, embora alguns autores falem em quantificação e morfologia da reação como ferramenta para distinção entre melanócitos benignos e malignos, não me é palatável a idéia de que tal diferenciação possa ser observada com a eficácia necessária em tumores presentes preferencialmente em áreas foto-expostas e com projeção individual de células neoplásicas na periferia.

Na verdade, a CMM para o melanoma, e em especial o lentigo maligno, parece ter maior utilidade quando utilizada na sua forma modificada, assim chamada por consistir na mesma técnica cirúrgica, com o processamento da peça todo feito em parafina. Esta variação do método tem como maior desvantagem a necessidade da realização do procedimento com tempos cirúrgicos de intervalo prolongado.

Este mesmo lapso entre a excisão cirúrgica e a verificação da margem também ocorre na excisão seriada com cortes verticais, tornando o tratamento demorado e muitas vezes angustiante para o paciente.

A avaliação morfométrica dos melanócitos do lentigo maligno tem sido utilizada na diferenciação destas células com os

melanócitos presentes na pele com dano actínico. A medida dos núcleos e nucléolos do componente tumoral é maior do que das células normais. Embora útil, objetiva e reproduzível, a morfometria consome tempo e pode necessitar de equipamentos específicos na dependência dos métodos utilizados. Seu valor como marcador prognóstico também já foi demonstrado.

Os esforços para a melhoria da eficácia do tratamento do LM não têm se limitado ao surgimento ou adaptação de modalidades cirúrgicas. O imiquimod, imunomodulador tópico, tem se mostrado eficaz em relatos isolados, estudos mais consistentes mostram lesão persistente após o cumprimento dos protocolos estudados em até 25% dos casos. Mais atraente parece ser a idéia da aplicação do imiquimod como um adjuvante ao tratamento cirúrgico, com a finalidade de destruir eventuais células remanescentes nas margens periféricas da ferida.

Enfim, o lentigo maligno é um tumor de relativo bom prognóstico, mas que oferece um grande desafio àqueles que pretendem tratá-lo, no que tange suas margens cirúrgicas. Seguindo as recomendações dos grandes centros de estudo do melanoma, o GBM orienta que estes tumores sejam tratados com margens variando de 5mm a 1cm. Parece razoável a idéia de que tumores localizados em áreas com grande exposição solar sejam excisados com margens mais próximas a 1cm do que a 5mm. A integração entre a equipe cirúrgica e o patologista é fundamental para o bem sucedido tratamento destes tumores.

### Referências:

1. Burnier Pereira F, Burnier MN Jr, Shibata H, Wang B, Carey W. –

Cytomorphometric parameters and the metastatic potential of cutaneous and uveal melanoma: a comparison with prognostic factors. **Am J Dermatopathol.** 2001 Aug;23(4):304-7

2. Chapman MS, Spencer SK, Brennick JB. – Histologic resolution of melanoma *in situ* (lentigo maligna) with 5% imiquimod cream. **Arch Dermatol** 2003;139:943-4.
3. Larisa C. Kelley, Laurie Starkus. – Immunohistochemical staining of lentigo maligna during Mohs micrographic surgery using MART-1. **Journal of the American Academy of Dermatology** Jan. 2002 (Vol. 46, Issue 1, Pages 78-84)
4. Neera Agarwal-Antal, Glen M. Bowen, John W. Gerwels – Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: Implications regarding current guidelines **Journal of the American Academy of Dermatology** Nov. 2002 (Vol. 47, Issue 5, Pages 743-748)
5. Scott M. Acker; James H. Nicholson, Philip F. Rust, John C. Maize – Morphometric discrimination of melanoma *in situ* of sun-damaged skin from chronically sun-damaged skin **Journal of the American Academy of Dermatology** 1998 (Vol. 39, Issue 2, Pages 239-245)
6. John A. Zitelli, Christine D. Brown, Barbara H. Hanusa – Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma **Journal of the American Academy of Dermatology** September 1997 (Vol. 37, Issue 3, Pages 422-429)
7. Kamin e col. - Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision. **Dermatol Surg.** 2008 Feb;34(2):147-51.
8. Timothy M. Johnson, J.T. Headington, Shan R. Baker, Lori Lowe – Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: The "square" procedure **Journal of the American Academy of Dermatology** November 1997 (Vol. 37, Issue 5, Pages 758-764)



## Ombudsman GBM

Fernando Augusto de Almeida

O GBM, com mais de 10 anos de existência, vem demonstrando ser realmente um Grupo Científico Multidisciplinar, de estrutura sólida, com planejamento adequado, reconhecido e respeitado por colegas de várias especialidades médicas. Quando analisamos a lista dos membros associados, cerca de 50% são dermatologistas. Um exemplo disto é que durante a última RADESP tivemos 33 pedidos de novas afiliações, pois, além de uma participação científica importante no evento, tínhamos no local um estande e uma

secretária. Este fato nos leva a uma reflexão de como poderíamos estimular a entrada no quadro associativo do GBM de colegas de outras especialidades afins. Uma sugestão é de que quando membros do GBM participarem de eventos de grande porte das Sociedades de Cirurgia Plástica, Anatomia-patológica, Oncologia clínica e Oncologia Cirúrgica, Psico-oncologia tenha também uma área física no local, com uma secretária, para marcarmos presença e possibilitarmos um maior conhecimento sobre o nosso grupo e novas afiliações. Seria uma opção? Acho

que sim! Fica aqui esta sugestão à Diretoria executiva

Parabenizo a Diretoria pela iniciativa de estimular com uma pequena ajuda financeira o preenchimento do Protocolo Completo, mas, como Ombudsman, devo salientar que também deveríamos estimular o protocolo simplificado através do nosso Boletim.

Gostaria também de agradecer à Diretoria, e em especial ao Dr. Mauro Enokihara, a confiança em nós depositada e desejar a todos os Colegas um Feliz 2009.



# Presente e futuro para o paciente com melanoma metastático

Alberto Wainstein



Felizmente a maioria de nossos pacientes com melanoma apresenta significativa possibilidade de cura quando da abordagem inicial. Isso se deve principalmente à mobilização integrada de dermatologistas, cirurgões, pacientes e grupos como o GBM, comprometidos com o diagnóstico precoce, onde todas as células tumorais poderiam ser removidas na cirurgia inicial. Apesar disso, o melanoma é um dos tumores ou o tumor mais agressivo, com contínuo aumento de incidência nas últimas décadas, acometendo principalmente adultos jovens, na fase mais produtiva.

Infelizmente, no presente, o prognóstico é reservado para os pacientes com doença metastática, com exceção de pacientes com doença micrometastática, diagnosticada com a Pesquisa do Linfonodo Sentinela (PLS). Esta pode indicar uma linfadenectomia que não apenas aumenta a precisão do estadiamento, como possivelmente também aumenta a chance de cura deste seletivo grupo de pacientes. Ainda não existe tratamento adjuvante padronizado que previna a recorrência, que ocorre mesmo com doença inicial, após cirurgia com a finalidade curativa. A doença metastática é incurável na maioria dos pacientes, mas existem opções terapêuticas que estão sendo pesquisadas e validadas também com o propósito de beneficiar pacientes com melanoma.

Nos últimos anos estamos vivenciando um renascimento na pesquisa e desenvolvimento de drogas em oncologia. Diversas plataformas tecnológicas desenvolvidas nas últimas décadas do século passado moveram para a pesquisa translacional para o tratamento do câncer, podendo prever um futuro mais promissor. Entre as principais classes de drogas pode-se mencionar citocinas, inibidores da angiogênese, anticorpos monoclonais contra receptores de proliferação celular, anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais específicos e drogas inteligentes alvo específicas contra replicação celular.

A incidência de melanoma é baixa e, baseados nos princípios que movem os investimentos em biotecnologia, é muito mais promissor o desenvolvimento e aplicação de drogas para outros tumores mais prevalentes. Não podemos nos

conformar com isso. Cabe também aos médicos e pesquisadores dedicados ao melanoma a missão de propor aos detentores das patentes e ajudar a viabilizar os recursos, aprovação regulatória e disponibilização de novas opções para o melanoma. Isso é factível através do estabelecimento de parcerias multidisciplinares e mesmo multi-institucionais unidas em projetos de pesquisa. As principais classes de moléculas em pesquisas são descritas abaixo, que podem ser aplicadas isoladas ou em combinação:

## Citocinas e biológicos

Pequenas moléculas bioativas que se ligam a receptores principalmente de células do sistema imunológico podendo otimizar a citotoxicidade anti-tumoral, apresentação de antígenos tumorais e outros efeitos como anti-angiogênese. Ex: A interleucina-2 em altas doses é muito tóxica e com alto custo. Entretanto, cerca de 10% dos pacientes com melanoma metastático apresentam resposta, e, destas, 90% são sustentadas por mais de 10 anos. Ex: Interferon $\alpha$ 2b, Interferon peglado, Interleucina-2, Interleucina-7, Interleucina-21, A10 – AS21, Alovectin-7, BMS 663513, Hu 1418, MDX010.

## Inibidores da angiogênese

Muitas evidências recentes sugerem que o tratamento direto, bloqueando o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) através de um anticorpo monoclonal humanizado, pode aumentar a resposta e sobrevida em pacientes com câncer metastático, quando associado à quimioterapia, validando a angiogênese como alvo terapêutico contra o câncer. Relatos de caso mostram a eficácia do Bevacizumab em combinação com o Paclitaxol em paciente com melanoma metastático. A implicação desta combinação e melanoma está apenas começando, mas é promissora. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), molécula pró-angiogênica, é reconhecida produzida pelas células do melanoma. O bloqueio da angiogênese tumoral pode ser feito na vasculatura central (Bevacizumab) ou periférica (Nimatuzumab), sendo uma modalidade de terapia complementar a outras consagradas como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Ex: VEGF trap, Talidomida,

AZD2171, TKI258, Sorafenib, Sunitinib, Erlotinib, Pazopanib, Bortezomib, Lenalidomida, Everolimus.

## Anticorpos monoclonais contra receptores de proliferação celular

Muitos tumores, mesmo que anárquicos, apresentam alguma dependência de ativação de receptores de fatores de crescimento ou proliferação. Este é um processo organizado e sequencial, onde anticorpos específicos contra estes fatores, que se liguem a eles sem ativá-los, podem bloquear os mesmos. O fator de crescimento epidermal (EGFR), tem um papel essencial na proliferação celular e oncogênese. O gene do EGFR apresenta diversos polimorfismos relacionados com a sua expressão e atividade, podendo ser alvo preditivo de agentes anticâncer. Ex: Panzopanib<sup>®</sup>, Tipifanib, Ticillimu, Desatinib, Anti-p53, M28, Therasphere yttrium-90, Cetuximab

## Anticorpos monoclonais e moléculas contra antígenos tumorais específicos

Melanomas compartilham mais de 99,99% de seus antígenos tumorais com os melanócitos normais. Existem antígenos ou epítomos específicos das células tumorais que são apresentados de maneira a permitir que o melanoma seja reconhecido e destruído. Pode-se então gerar anticorpos contra estas moléculas e humanizá-los. Ex: MAGE A-3, S100, Tirosinase, chir 265, cnto 95, cs1008, Denileokin, ino-1001, mab 3f8, Mdx-1319, M-vax<sup>®</sup>, OncovexGm-csf, peptídeos, Pi-88, Vorinostat, Melacine<sup>®</sup>, M-vax<sup>®</sup>, Provenge<sup>®</sup>, Cancer-vax<sup>®</sup>, Canvacin<sup>®</sup>.

## Drogas inteligentes alvo-específicas contra proliferação celular

A proliferação celular desordenada que ocorre nos tumores, por mais caótica que seja, é regulada por receptores, fatores de transcrição, translação e outros, extremamente organizados e eficazes. Alguns desses fatores podem ser únicos ou super ativados em células tumorais, tomando-as alvos específicos de drogas que bloqueiem estes processos. Ex. O Imatinibe inibe a dimerização da tirosina quinase em células Kit positivas. Glivec<sup>®</sup>, Sutent<sup>®</sup>, Sorafenib<sup>®</sup>, Abraxane, Apo866, AZD 2171, Fludarabina, Temozolamida, Temsirolimus.



## Por dentro do GBM

Mauro Enokihara

Este ano para o Grupo Brasileiro de Melanoma, como em anos anteriores, tivemos inúmeras atividades, em Janeiro começamos com a Ação Verão nas praias de Porto Alegre, divulgação sobre os cuidados com a fotoproteção e alerta sobre o diagnóstico de melanoma, com o apoio da FECOMERCIO e SESC do Rio Grande do Sul, sob o comando do Dr. Felice Riccardi (Tesoureiro Adjunto). Realizamos, durante o feriado de Corpus Christi e nos finais de semana de Julho a Ação nas Montanhas em Campos do Jordão, onde foram distribuídos mais de 90 mil folhetos e abordadas milhares de pessoas sobre os cuidados com a fotoproteção, mesmo durante o inverno. Iniciativa inédita, pois as pessoas muitas vezes desconhecem que a altitude e céu limpo, sem poluentes no ar, aumentam os riscos da exposição solar sem proteção, e alerta sobre o diagnóstico precoce do melanoma (ação conjunta do GBM com a Sociedade Brasileira de Dermatologia – Regional São Paulo e a Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica e o apoio da Prefeitura de Campos do Jordão).

Em outubro apoiamos o Programa Sinal de Alerta, orientação sobre os sinais para suspeição do melanoma nos cursos profissionalizantes do SENAC no RS, sob coordenação do Dr. Felice Riccardi. Gostaríamos que esta iniciativa se estendesse para o restante do território nacional.

Junto com o II Distrito da SBD-RESP, sob a coordenação científica do Dr. Octávio Moraes e presidência do Dr. Dargham, foram quatro reuniões científicas sobre atualização em melanoma cutâneo e dermatoscopia. Agradecemos aos palestrantes. Participamos nas atividades científicas do XX Congresso Brasileiro de Cirurgia Der-

matológica (Campos do Jordão SP), 4º Derma Rio da SBD – Regional Rio de Janeiro, Reunião dos Dermatologistas Latino-Americanos (RADLA) em Curitiba, 63º Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Dermatologia (Fortaleza), 13º Reunião dos Dermatologistas do Estado de São Paulo (RADESP), em Campinas (SP), e, de forma Institucional, com estandes e para a divulgação da 8ª Conferência Brasileira sobre Melanoma. Apoiamos os cursos de Dermatoscopia do Hospital do Câncer A. C. Camargo e do Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer (IBCC).

Nomeado Delegado Regional do Mato Grosso do Sul Prof. Dr. Günter Hans Filho na Jornada Dermatológica do MS. Participamos da Jornada Dermatológica das Regionais da SBD de Sergipe, Santa Catarina e Distrito Federal.

Realizamos a Teleconferência do GBM, com a participação simultânea do Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Porto Alegre e São Paulo. Sob a mediação do Dr. Belfort e a coordenação dos colegas Francisco Burnier (RJ), Alberto Wainstein (BH) e Felice Riccardi (POA), houve discussão clínico-patológica interativa entre as quatro capitais e a participação de colegas convidados (Mirian Soto, Helena Olegário, Fernando de Almeida, Flavia Bittencourt, Maira, Bruno Righi, Roque, Juan Pineiro-Maceira) e, via chat, com o envio de inúmeras perguntas e comentários dos sócios do GBM. Com suporte técnico da Telemedicina da USP, representados pelo Prof. Chao, e colaboração dos Dr. Maurício Paixão e Dr. Helio Miot e apoio da La Roche-Posay, viabilizamos este marco na Teleducação. Para os que não puderam participar ou para aqueles colegas que queiram assistir novamente,

encontra-se no site, na área para os sócios.

Demos continuidade à compilação de dados do Protocolo Simplificado e do Protocolo Completo, com o apoio dos Dr. Eduard e José Humberto. Agradecemos ao Dr. Carlos Barcaui pelo sucesso do Boletim, tanto no conteúdo científico quanto na sua formatação, e ao Dr. Maurício Paixão e equipe pelo empenho e desenvolvimento da estratégia ligada à informática. À nossa secretária Dra. Bianca e ao nosso tesoureiro Dr. Maurício pelo zelo e dedicação; ao Dr. Gilles à frente dos assuntos internacionais, ao Dr. Francisco Belfort na condução da diretoria científica e pelas críticas e conselhos do nosso Ombudsman Prof. Fernando Augusto de Almeida. Enfim, a todos que têm colaborado na manutenção e no crescimento do Grupo Brasileiro de Melanoma.

Há muito que se fazer; para o próximo ano iremos participar da 7ª World Conference on Melanoma em Viena, já estão programadas reuniões Científicas para Curitiba, Rio de Janeiro e Goiânia, queremos realizar novas Teleconferências com a participação de outras cidades do Brasil, queremos um GBM mais atuante e levando informações úteis para o público leigo e científicas atualizadas para os médicos e profissionais da saúde e finalizarmos a nossa gestão com a 8ª Conferência Brasileira sobre Melanoma sob a presidência do Dr. João Duprat e Coordenação Científica do Dr. Francisco Belfort, que contribuirá com a revisão do Consenso sobre Linfonodo Sentinela; serão propostos Consensos sobre Seguimento e padronização na nomenclatura dos termos dermatoscópicos, indicação e laudo sobre o exame dermatoscópico.

**LA ROCHE-POSAY**  
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

INOVAÇÃO SOLAR ANTI-BRILHO

**ANTHELIOS AC**  
**Hélioblock**

Fluide Extrême FPS 40  
Com água termal da La Roche-Posay

Alta proteção solar:  
FPS 40/ UVA Ultra

Textura desenvolvida para  
pele oleosa ou acnéica



### DIRETORIA GBM

Presidente: Mauro Yoshiaki Enokihara

1º vice-pres.: João Pedreira Duprat Neto

2º vice-presidente: Alberto Julius Alves Wainstein

Secretário geral: Bianca Costa Soares de Sá

1º secretário: Felice Riccardi

Tesoureiro: Maurício Mendonça do Nascimento

1º tesoureiro: Neusa Sakai Valente

Diretor Científico: Francisco Aparecido Belfort

Diretor de Informática: Maurício Pedreira Paixão

Editor do Boletim: Carlos Baptista Barcaui

### EXPEDIENTE

Publicação trimestral do Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo de Melanoma – GBM

Jornalistas Responsáveis: Maria Lúcia Mota. Mtb: 15.992 e Adriana Mello

Secretaria Executiva e Cartas:

Rua 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: Informedical Publicações Médicas

Tiragem: 11.000 exemplares

Mande seus comentários sobre o boletim para: [boletim@gbm.org.br](mailto:boletim@gbm.org.br)