

# Melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO IX – NÚMERO 35 – OUT, NOV E DEZ DE 2006

## Editorial

Abrimos destacando a nova ação do GBM, dentro do Programa de Prevenção do Melanoma, exibindo em salas de cinema um filme de 30 segundos que visa conscientizar a população leiga dos danos provocados pela radiação ultravioleta. Para os que ainda não tiveram chance de ver, o filme pode ser baixado do site ([www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)). Recomendamos aos colegas a divulgação para os pacientes e conhecidos, a fim de disseminar a informação.

Preparamos a última edição do ano com um conteúdo muito especial: contamos com dois protocolos clínicos experimentais, fase I, desenvolvidos pela equipe do Dr. Alberto Wainstein, com estudos gerados no Brasil, aprovados e regulados por todas as instâncias regulatórias – Protocolo I - Preventivo para pacientes com melanoma de alto risco de recorrência. Imunoterapia com vacina polipeptídica (Melanina-A/Mart 1, Tiosinase, gp100) associada à GM-CSF intralinfonodal em pacientes com melanoma ressecado e alto risco de recidiva. Protocolo II - Terapêutico para pacientes com doença metastática. Imunoterapia com células dendríticas pulsadadas com lisado e corpos apoptóticos de tumor autólogo para o tratamento de melanoma metastático. Já a Dra. Patricia Possik, bióloga, doutoranda no Hospital do Câncer, com curso atual no Instituto Wistar na Filadélfia (EUA), reuniu informações interessantes no artigo "Reconstituição artificial de pele como modelo para estudo do Melanoma". A Dra. Bianca Costa Soares de Sá apresenta o trabalho que ganhou o prêmio de melhor pôster clínico no Congresso de Pesquisa em Melanoma – "Expressão de fatores de proliferação e apoptose celular em melanomas cutâneos extensivos superficiais – Análise imunistoquímica através da técnica de *tissue microarray*".

Desejamos a todos uma boa leitura, Boas Festas e muitas alegrias e conquistas em 2007!

João Duprat

## Atualize seu cadastro

Principalmente dados como e-mail, telefone e endereço, no site [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)

## DEBATES CRÍTICOS



## Protocolos para melanoma metastático ou risco de recorrência aumentado

Alberto J.A. Wainstein, Luciana Costa Silva, Flávia Vasques Bittencourt, Ana Paula Drummond-Lage

Existem dezenas de abordagens experimentais em desenvolvimento em todo o mundo para o tratamento do melanoma. Entre elas destacam-se as abordagens imunológicas e moleculares que têm como objetivo final gerar uma população de linfócitos capaz de reconhecer e destruir as células tumorais. Muitos destes protocolos apresentam resultados laboratoriais e imunológicos promissores, infelizmente sem uma resposta clínica satisfatória que possibilite uma correlação clínica laboratorial significativa. No final de agosto de 2006, Morgan e Rosenberg publicaram artigo de pesquisa translacional na revista *Science* com grande repercussão. Foi um marco de prova de conceito onde conseguiram resposta completa em 2 de 16 pacientes e resposta parcial ou estabilização em muitos outros com melanoma metastático. Isso não significa ainda que esta metodologia venha a ser aprovada como opção terapêutica e explorada comercialmente. Esta publicação está gerando várias repercussões clínicas e científicas inclusive no Brasil. Infelizmente recentemente tivemos uma experiência desagradável no Brasil onde uma vacina experimental para melanoma foi e vem sendo explorada de maneira comercialmente agressiva e com princípios éticos duvidosos. O objetivo deste artigo é apresentar dois protocolos clínicos fase I experimentais, gerados no Brasil, aprovados e regulados por todas as instâncias regulatórias. Estes protocolos estão abertos e incluindo pacientes como protocolo de pesquisa em Hospital Universitário Público. Acreditamos que a divulgação em veículo de grande alcance como o *Jornal do GBM* possa contribuir para o processo de análise crítica destas linhas de pesquisa, bem como uma maior interação entre os grupos comprometidos com a pesquisa e desenvolvimento de tratamentos para o melanoma.

### Protocolo I

Preventivo para pacientes com melanoma de alto risco de recorrência. Imunoterapia com vacina polipeptídica (Me-

lanina-A/Mart 1, Tiosinase, gp100) associada à GM-CSF intra-linfonodal em pacientes com melanoma ressecado e alto risco de recidiva.

O melanoma apresenta diversos antígenos que podem ser reconhecidos por linfócitos T, podendo ser divididos em três categorias:

- ✓ Antígenos da diferenciação dos melanócitos expressos em melanomas e melanócitos normais, mas não em outros tecidos (Tiosinase, gp100, MART1/Melan A, gp75/TRP 1 e TRP 2);
- ✓ Antígenos presentes no melanoma, outros tumores e testículo, como MAGE, BAGE e CAGE;
- ✓ Proteínas mutantes expressas em tumores individuais, como a CDK4.

A imunogenicidade de qualquer vacina depende da via de inoculação, adjuvantes e da quantidade de antígeno, entre outros fatores. No caso da vacina polipeptídica, optou-se pela imunização intra-linfonodal, pela vantagem de se administrá-la em um tecido linfóide organizado e apto a desencadear uma resposta imune. Para que isso ocorra de maneira apropriada são necessários alguns co-estimuladores. Essa vacina utiliza o adjuvante de Freund incompleto (IFA), uma emulsão metabolizável que proporciona forte resposta de linfócitos T. Outra importante citocina é o GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) que induz a proliferação das células dendríticas ou células apresentadoras de antígenos.

Esta é uma vacina polipeptídica de proteínas antigênicas super-expressas no melanoma onde foi selecionada a seqüência de aminoácidos do peptídeo natural imuno-dominante e seu correspondente mimético (alteração na seqüência de aminoácidos) mais potente.

### Objetivos

- a) Avaliar toxicidade e efeitos colaterais associados ao tratamento proposto;
- b) Monitorar a resposta imune desencadeada por esta imunização, através da avaliação do distúrbio de hipersensibilidade tardia (DTH) e citotoxicidade contra cada

## VEJA NESTA EDIÇÃO:

- Reconstituição artificial de pele
- Fatores de proliferação e apoptose celular



peptídeo antes e após cada imunização;  
**c)** Avaliar se a vacinação com peptídeos isolados ou associados proporciona a mesma resposta imune para cada peptídeo e, conseqüentemente, avaliar a imunodominância entre todos os peptídeos e a subdominância entre 2 peptídeos (natural e mimético) do mesmo antígeno;  
**d)** Avaliar a proporção de recidiva tumoral e intervalo livre de doença e sua correlação com a resposta imunológica desencadeada pela vacina;  
**e)** Avaliar qualquer resposta anti-câncer ou despigmentação resultante da imunização.

**Metodologia**

As vacinas serão administradas em 2 ciclos, sendo cada ciclo composto de 3 doses, com intervalo de 15 dias. Serão recrutados entre 20 e 30 pacientes, conforme os critérios na tabela 1.

Os pacientes com melanoma em estágio II e III serão randomizados da seguinte maneira:

- A) Os pacientes receberão uma vacina composta pela mistura de 6 peptídeos, sendo 2 de Melan A, 2 de Tirozinase e 2 de gp100, em Meio Freund adjuvante incompleto com GM-CSF, totalizando um volume de 1ml. Serão identificados 3 linfonodos, nos quais será injetado 0,33ml da mistura dos 6 peptídeos em cada linfonodo. Este procedimento será guiado por ultra-som.
- B) Os pacientes receberão 3 vacinas, sendo cada uma composta pela mistura de 2 peptídeos. Uma vacina será composta de 2 peptídeos de Melan A, a outra de 2 de

Tirozinase e a última de 2 de gp100, em Meio Freund adjuvante incompleto com GM-CSF, totalizando um volume de 0,33ml. Serão identificados 3 linfonodos. Em cada um dos linfonodos será injetada uma vacina peptídeo específica (mimético + natural) de 0,33ml.

**Protocolo II**

**Terapêutico para pacientes com doença metastática**

Imunoterapia com células dendríticas pulsadas com lisado e corpos apoptóticos de tumor autólogo para o tratamento de melanoma metastático.

As terapias disponíveis para pacientes com melanoma são cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. A primeira é a ressecção cirúrgica do melanoma primário, a qual requer uma abordagem alargada com margens cirúrgicas microscopicamente negativas. A radioterapia, por sua vez, pode ser indicada para tentar a palição de metástases sintomáticas e em alguns casos de consolidação de leito cirúrgico. Já a quimioterapia é um dos tratamentos mais empregados apesar de apresentar resultados insatisfatórios. As abordagens biológicas como interleucina-2 e imunológicas associadas a antígenos tumor específicos têm se mostrado promissoras. Isso se deve possivelmente pelo fato de melanoma ser um dos tumores mais imunogênicos, o que o torna alvo de intensa investigação.

**Objetivos**

- a) Definir pontos de interrupção do ensaio clínico.
- b) Avaliar toxicidade e efeitos colaterais associados ao tratamento proposto.
- c) Evidenciar resposta imune do paciente contra o tumor.
- d) Avaliar a ativação de linfócitos T.
- e) Avaliar a resposta clínica.
- f) Avaliar a qualidade de vida durante o tratamento.

**O melanoma é um dos tumores mais imunogênicos, o que o torna alvo de intensa investigação.**

**Metodologia**

Inicialmente, serão recrutados pacientes que se encaixem nos critérios mencionados na tabela 2: Serão coletados dados clínicos para avaliação da elegibilidade do paciente, assim como será fornecida uma explicação completa sobre outras opções de tratamento, possíveis toxicidade e efeitos colaterais antes da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em seguida, será realizada uma avaliação clínica, radiológica e laboratorial para documentar o estadiamento inicial do paciente. O paciente, então, será submetido à cirurgia para a coleta de tecido tumoral fresco, com o intuito de produzir uma cultura de células tumorais, lisado e corpos apoptóticos tumorais. Posteriormente o paciente será submetido à aférese para coleta de células mononucleares de diferenciação dos monócitos em células dendríticas (DCs). As células progenitoras serão cultivadas e diferenciadas *in vitro* em células apresentadoras de antígenos (DC). As DCs serão imunizadas com lisados e corpos apoptóticos tumorais (fragmentos contendo antígenos tumorais). Após esta estimulação antigênica de 24 horas em co-cultura, as células dendríticas "treinadas" para apresentar os antígenos tumorais como algo que deva ser reconhecido e destruído serão avaliadas quanto à contaminação (análise microbiológica), para posteriormente serem injetadas no paciente por via intra-linfonodal.

A geração de células dendríticas assim como a imunoterapia adjuvante serão repetidas a cada 2 semanas até o máximo de 6 doses. Em caso de efeitos colaterais graves o tratamento será suspenso.

Após as 3 primeiras doses, os pacientes que apresentarem doença progressiva serão excluídos do estudo. Os demais continuarão até a 6ª dose de acordo com a tolerância.

Durante todo o procedimento serão avaliados os efeitos adversos e toxicidade do tratamento proposto, assim como a mensuração tumoral pelos critérios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) e a resposta imune (laboratorial) do paciente.

**Tabela 1 – Critérios para seleção de pacientes**

Critérios de Elegibilidade	Critérios de Exclusão
Diagnóstico histopatológico de melanoma com estadiamento II e III.	Pacientes com doenças imunossupressivas ou auto-imune (exceto vitiligo).
Pacientes com tratamento prévio de melanoma são elegíveis caso estejam completamente restabelecidos da quimioterapia, radioterapia ou cirurgia.	Pacientes em uso de imunossupressores e/ou narcóticos, podendo ser elegível após 4 semanas do uso destas drogas.
Ausência de comprometimento cerebral e/ou qualquer sintomatologia neurológica.	Pacientes grávidas ou que não concordem com a contracepção adequada.
Condições clínicas grau 0, I ou II do ECOG.	Funções cardíaca, hematológica, renal e hepática insatisfatórias.
Halotipo HLA-A2	Presença de outros tumores.
PPD positivo > 10mm	Presença de infecção ativa.
Expectativa de vida maior que 6 meses.	Idade menor que 18 anos.

**Tabela 2 – Critérios para seleção de pacientes**

Critérios de Elegibilidade	Critérios de Exclusão
Diagnóstico histopatológico de melanoma com estadiamento IV.	Pacientes com doenças imunossupressivas ou auto-imune (exceto vitiligo).
Pacientes com tratamento prévio de melanoma são elegíveis caso estejam completamente restabelecidos da quimioterapia, radioterapia ou cirurgia.	Pacientes em uso de imunossupressores e/ou narcóticos, podendo ser elegível após 4 semanas do uso destas drogas.
Ausência de comprometimento cerebral e/ou qualquer sintomatologia neurológica.	Pacientes grávidas ou que não concordem com a contracepção adequada.
Condições clínicas grau 0, I ou II do ECOG.	Funções cardíaca, hematológica, renal e hepática insatisfatórias.
Expectativa de vida maior que 6 meses.	Presença de outros tumores sintomáticos ou infecção ativa.
Idade maior do que 18 anos.	Presença de DPOC, ascite ou derrame pleural volumoso.



# Reconstituição artificial de pele como modelo para estudo do Melanoma

Patricia Possik

Melanócitos são células que, por natureza, dependem da comunicação com outros tipos celulares para o desenvolvimento de suas funções, assim como para o controle da sua proliferação. Quando em condições normais, são células bem diferenciadas que residem na camada basal da epiderme e se comunicam com os queratinócitos através de seus prolongamentos. Em condições desfavoráveis, entretanto, melanócitos podem apresentar mudanças morfológicas e comportamentais que, quando somadas a alterações genéticas e do microambiente tecidual, propiciam o desenvolvimento de melanomas. Com relação à progressão tumoral, melanomas de crescimento radial (RGP) são menos agressivos enquanto os de crescimento vertical (VGP) adquirirão maior capacidade de invasão e são capazes de formar metástases, isto é, a fase mais agressiva na progressão do tumor (Clark, 1984).

A progressão do melanoma é acompanhada por mudanças no padrão de comunicação dos melanócitos com as células do microambiente. A interação com queratinócitos, muito importantes no controle da proliferação e função dos melanócitos, é progressivamente perdida (Tang, 1994). A célula de melanoma, por outro lado, vai adquirindo capacidade de se comunicar com outros tipos celulares, como fibroblastos e células endoteliais, presentes na derme. Estas mudanças são refletidas no padrão de expressão proteica, através de alterações na expressão de proteínas relacionadas a adesão celular e fatores solúveis importantes na comunicação célula-célula (Hsu, 2000). Devido a estas características, o melanoma vem cada vez mais sendo estudado não somente como resultado de alterações nos melanócitos, mas como de alterações nas suas vias de comunicação célula-célula e célula-matriz extracelular.

De fato, estas características se tornam muito evidentes em estudos *in vitro* envolvendo melanócitos e/ou células de melanoma. Atualmente, é possível isolar e estudar os diversos tipos celulares presentes na pele utilizando um meio de cultura adequado às necessidades de cada célula. Entretanto, algumas células apresentam mudanças morfológicas e comportamentais quando isoladas de seu microambiente. Melanócitos em cultura, por exemplo, expressam moléculas de superfície características de células de melanoma. Entretanto, quando em contato com queratinócitos, estes melanócitos desenvolvem

múltiplos dendritos que atingem os queratinócitos, as moléculas de superfície características de melanoma desaparecem e seu crescimento e proliferação são novamente controlados (Vayui-Nagi, 1993). Outros estudos têm mostrado a importância da comunicação entre melanócitos e fibroblastos (Hedley et al, 2002). Assim, as evidências da influência do microambiente no melanoma levaram ao desenvolvimento de modelos de cultura tridimensional capazes de reproduzir o contexto da pele, como por exemplo as reconstituições artificiais da pele, o que tornou possível avaliar a contribuição de queratinócitos e fibroblastos no desenvolvimento e progressão do melanoma (Eves, 2000).

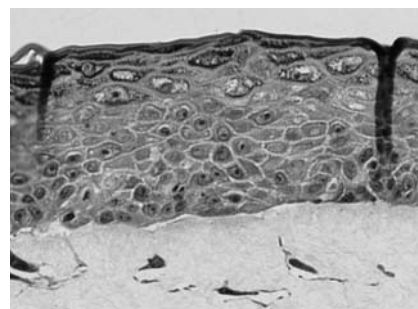
## A reconstituição artificial da pele pode reproduzir com grande fidelidade o contexto de melanoma.

Queratinócitos quando colocados em cultura sobre uma matriz composta por fibroblastos embebidos em Colágeno Tipo I são capazes de se diferenciar e reconstituir a estratificação e diferenciação da epiderme. Quando melanócitos são incluídos no compartimento epidérmico em conjunto com queratinócitos, a arquitetura normal da pele é reproduzida. Entretanto, substituindo melanócitos por células de melanoma de diferentes características (RGP, VGP, metastáticas), é possível observar diferenças no comportamento das células tumorais, como no padrão de invasão e proliferação, e assim simular os passos da progressão tumoral. Alguns estudos demonstraram que as células de melanoma quando cultivadas em pele artificial apresentam um comportamento muito similar ao comportamento *in situ* (Satyamoorthy, 1999; Chakraborty, 1999) e que queratinócitos controlam o crescimento e invasão das células de melanoma (Meier, 2000). Recentemente, a utilização de células endoteliais em conjunto com fibroblastos no equivalente dérmico aumenta ainda mais a fidelidade da reconstituição artificial da pele (Ponec, 2004).

A utilização destes modelos no estudo de melanoma abre espaço para novas abordagens funcionais e algumas bastante aplicadas. É possível alterar a expressão de

genes importantes, como os implicados na progressão tumoral, nas células utilizadas no modelo (melanócitos, células de melanoma, fibroblastos, queratinócitos) e estudar a contribuição específica de cada gene na patologia (Meier, 2000; Smalley, 2005). Alterações ambientais também podem ser analisadas, como por exemplo, através de radiação ultravioleta. A adição ou carência de determinados fatores (fatores de crescimento, hormônios, citocinas) no meio de cultura a que as reconstruções são submetidas, assim como a administração de agentes terapêuticos, pode ajudar muitos pesquisadores a responder perguntas-chaves, que antes pareciam impossíveis de responder através de estudos *in vitro*. Aprofundando ainda mais a utilização das reconstituições, recentemente o implante das peles artificiais em camundongos imunodeficientes vem sendo utilizado (Berking, 2001). Nestes sistemas, observa-se uma estrutura ainda mais diferenciada da derme e epiderme. O componente dérmico, além do mais, é invadido por vasos e células imunes do hospedeiro, e o resultado é o aumento para meses da viabilidade do modelo.

Em conclusão, a reconstituição artificial da pele tem se mostrado um excelente modelo que pode reproduzir com grande fidelidade a estrutura da pele e do contexto de melanoma. Embora o experimento completo leve aproximadamente 15 dias, o procedimento não é muito laborioso e os resultados podem ser muito elucidativos.



**Figura 1**  
Reconstituição artificial de pele composta de fibroblastos e queratinócitos. Observa-se a completa reprodução da estrutura da epiderme, composta por queratinócitos diferenciados e organizados em camadas. Aumento de 400X.

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.



# Expressão de fatores de proliferação e apoptose celular em melanomas cutâneos extensivos superficiais

Bianca Costa Soares de Sá e Gilles Landman

A variabilidade do comportamento biológico dos melanomas cutâneos é apenas parcialmente explicada por fatores clínicos e histológicos, sendo necessária a identificação de marcadores biológicos para a exata definição dos diferentes grupos de pacientes em relação à evolução da doença. Os eventos moleculares que determinam a gênese do melanoma ainda não estão completamente esclarecidos. As vias que controlam o ciclo celular e apoptose são de fundamental importância na transformação maligna das células e determinação da agressividade de diversas neoplasias. A proteína pRb é o ponto-chave no controle do ciclo celular durante a fase G1. Em seu estado não fosforilado, induzido pela expressão de p16, inibe a progressão para a fase S do ciclo celular, recrutando o fator de transcrição E2F. Quando ocorre a sua fosforilação pela ação do complexo ciclina D/Cdk, a proteína pRb dissocia-se do fator de transcrição E2F e este pode, então, agir no núcleo da célula, sendo sua presença necessária para que ocorra a replicação do DNA. A proteína p53 é responsável pela manutenção da estabilidade do genoma da célula. Na ocorrência de dano no DNA celular, p53 promove a parada do ciclo celular na fase G1 através da indução de p21. Não ocorrendo reparo adequado do DNA, a proteína p53 induz apoptose celular. Em sua fase de crescimento radial os melanomas podem apresentar alteração na via p16/pRb, o que determinaria um ganho em sua capacidade proliferativa. Para o desenvolvimento de crescimento vertical e metastização seria necessária a capacidade de escapar à morte celular programada através de alteração das vias de apoptose, como a via p53. A técnica de *tissue microarray* permite a avaliação de diversas amostras teciduais simultaneamente, além da análise de grande variedade de marcadores biológicos em um mesmo experimento. Um estudo combinando a análise da expressão de fato-

res de proliferação celular e apoptose e a utilização da técnica de *tissue microarray*, seria de grande utilidade para o entendimento da iniciação e progressão do melanoma cutâneo. O nosso estudo baseia-se na análise concomitante da expressão dos componentes das vias p16/pRb e p53 em melanomas cutâneos extensivos superficiais, relacionando a expressão destes fatores ao comportamento biológico tumoral.

Foram incluídos 136 pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo do tipo extensivo superficial realizado no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo. Os melanomas *in situ* e com espessura até 1,0 mm foram analisados através de cortes convencionais, totalizando 64 amostras. Os melanomas acima de 1,0 mm foram estudados através da técnica de *tissue microarray* que incluiu 72 amostras de tumores primários e 29 amostras de tumores metastáticos (13 metástases cutâneas, 8 linfonodais e 8 pulmonares), em duplicata. Foi estudada por imunistoquímica a expressão das proteínas p16, ciclina D1, Cdk4 nuclear e citoplasmática, pRb, p53 e p21. Estudou-se a associação da expressão destas proteínas com os seguintes fatores prognósticos: espessura do tumor, ulceração, regressão e índice mitótico.

Todos os melanomas acima de 1,0 mm e todas as metástases perderam a expressão de p16. Nos melanomas *in situ* e finos a sua expressão foi muito baixa (5 casos). Os melanomas com espessura até 1,0 mm apresentaram maior expressão de ciclina D1 e Cdk4 citoplasmática. Os melanomas com espessura acima de 1,0 mm apresentaram maior expressão de Cdk4 nuclear, p53 e p21. A expressão de pRb não mostrou associação com a espessura do tumor. As variáveis ulceração e regressão não mostraram associação com a expressão das proteínas estudadas. Os melanomas com IM  $\geq 1$  apresentaram menor expressão de ciclina D1. Os casos com IM  $> 6$

apresentaram maior expressão de p53. Os tumores primários mostraram maior expressão de Cdk4 citoplasmática em relação aos tumores metastáticos. As metástases cutâneas apresentaram maior expressão de p21 em relação ao grupo de metástases não cutâneas (linfonodais e pulmonares). A expressão das proteínas estudadas não mostrou impacto na sobrevida global ou livre de doença dos pacientes.

A perda de expressão de p16 representou uma característica constante nos melanomas estudados. A expressão de ciclina D1 pode estar relacionada às fases iniciais de transformação maligna dos melanócitos, determinando ganho em sua capacidade proliferativa. Os melanomas menos espessos expressariam em maior quantidade a proteína Cdk4 citoplasmática e com a aquisição de outras mutações nos melanomas mais avançados, haveria ganho em sua expressão nuclear. A alteração na expressão da proteína pRb parece ter pouca influência no comportamento biológico e na gênese dos melanomas cutâneos, mas esta proteína pode apresentar inativação funcional através de outros componentes da via (aumento ciclina D1 ou Cdk4 ou inibição de p16). A alteração da proteína p53 parece representar evento tardio na gênese dos melanomas. A expressão aumentada de p21 pode estar relacionada a mecanismo de *feedback* para o controle da proliferação celular nas células que deixam de expressar p16 ou incrementam a expressão de Cdk4 nuclear. Este estudo nos permite concluir que a via p16/pRb pode apresentar alterações nas diversas fases de desenvolvimento dos melanomas cutâneos extensivos superficiais e a via p53 também pode estar alterada nestes casos. Estas duas vias parecem ter ação combinada e suas alterações podem representar diferentes estágios no processo de transformação maligna dos melanócitos epidérmicos. (Premiado como melhor pôster clínico no Congresso de Pesquisa em Melanoma.)

As referências bibliográficas dos artigos desta edição estão disponíveis no Boletim online: [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.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: Alberto Wainstein, Luciana C. Silva, Flavia Bittencourt, Ana Paula D. Lage, Patrícia Possik, Bianca Soares e Gilles Landman

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