



GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

melanoma

BOLETIM INFORMATIVO DO GBM – ANO XV – Nº68 – JANEIRO/FEVEREIRO/MARÇO 2015

Editorial

Mauro Enokihara



Estamos nos aproximando da 11ª Conferência Brasileira sobre Melanoma, a ser realizada nos dias 13 a 15 de agosto, em Goiânia, sob a presidência do Dr. Flávio Cavarsan. Será um momento de grande

aprendizado e troca de experiências. Garanta o seu lugar! Informações completas no site www.gbm.org.br.

Buscando sempre a visão multidisciplinar na atenção ao melanoma, esta edição do Boletim conta com a participação da patologista Profa. Dra. Mirian Nacagami Sotto, com artigo que aborda a histogênese, os aspectos clínico-epidemiológicos, diagnóstico diferencial e tratamento do tumor escamomelanocítico.

Em outro artigo, o Dr. Rodrigo Guedes, cirurgião oncológico, fala dos avanços no tratamento do melanoma metastático decorrentes do melhor entendimento do sistema imune e da biologia tumoral e com a identificação de novos *checkpoints* imunológicos, como o anti-PD1.

O nosso presidente, Dr. Alberto Wainstein, em sua coluna "Por dentro do GBM", aborda temas de fundamental relevância como a segmentação da atenção ao melanoma e a necessidade da definição de valores no tratamento do melanoma no Brasil.

O Dr. Fernando Almeida, nosso Ombudsman, ressalta a importância das reuniões presenciais que estimulam a interação entre os associados, conclamando que sejam retomadas as agendas para a realização frequente das mesmas.

Boa leitura!



O Que Fazer?

Tumor escamomelanocítico

Mirian Nacagami Sotto

Professora Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



Tumores cutâneos com mais de um fenótipo celular podem ocorrer. Essa condição resulta da colisão de duas neoplasias de histogênese distinta, colonização ou metástase de uma neoplasia para

outra, ou mesmo colonização de uma neoplasia por células não neoplásicas.¹

Nos tumores da pele a existência de mistura de células neoplásicas, colisão de tipos tumorais diversos, colonização de tumores e diferenciação multidirecional são condições que podem ser observadas. A coexistência, ou colisão de melanoma com outra neoplasia cutânea, por outro lado, é rara. O maior número de casos descritos compreendem a colisão de carcinoma basocelular com o melanoma.² Em uma série de 78.000 neoplasias cutâneas foram observadas somente 11 carcinomas basocelulares adjacentes a melanoma (0,00014%) e nenhum caso com carcinoma espinocelular.³

O tumor de colisão melanoma e carcinoma espinocelular é condição ainda mais rara, muitas vezes associado a cicatrizes de queimadura e xeroderma pigmentoso.^{4,6}

Histogênese e Classificação

Embora os melanócitos e queratinócitos existam em associação próxima na camada basal da epiderme e na bainha epitelial de folículos pilosos, a transformação neoplásica de ambas populações celulares é evento raro.⁶

A histogênese desses tumores ainda não está totalmente estabelecida na literatura. Podem representar um tumor de colisão, a colonização de um melanoma por proliferação pseudocarcinomatosa, um tumor bifásico, tumor combinado ou mesmo um tumor com diferenciação divergente.⁷

O tumor escamomelanocítico foi descrito

pela primeira vez por Rosen *et al.* (1984)⁸ e recebeu esse nome por Pool *et al.* (1999)⁹. Características de melanoma e carcinoma espinocelular numa única neoplasia representa uma entidade clinicopatológica única. Esse tumor foi considerado como uma neoplasia bifenotípica, com dois componentes de células neoplásicas: melanocítica e escamosa e de potencial biológico incerto.⁹

A histogênese do tumor escamomelanocítico é ainda especulativa. Dentre as teorias existentes^{2,6} destacam-se as possibilidades de:

1. Tumor de colisão: duas neoplasias independentes ocorrem em proximidade, mas com limites precisos, ou mesmo como mistura das diferentes células neoplásicas.

2. Colonização: melanoma *in situ* associa-se com carcinoma basocelular ou espinocelular. Deve ser diferenciado da colonização de neoplasias por melanócitos dendríticos não neoplásicos, como ocorre no câncer de mama, por exemplo.

3. Tumor combinado: neoplasia composta por duas linhagens distintas de células neoplásicas misturadas numa mesma massa neoplásica. As duas populações celulares são melhor diferenciadas com o auxílio de imuno-histoquímica (figs 1 a 4).

4. Tumor bifenotípico: neoplasia com diferenciação diferente a partir de um precursor tronco comum. Essas células exibem expressão simultânea de marcadores e propriedades moleculares de diferentes linhagens celulares.

Os tumores de colisão são compostos por dois ou mais componentes neoplásicos, adjacentes um ao outro, ou mesmo como mistura das diferentes células neoplásicas. O efeito parácrino de um tumor provocaria a ocorrência de outro tumor na mesma lesão. Alterações estromais de um tumor

induziriam a formação de um segundo tumor. A radiação ultravioleta poderia induzir diferentes neoplasias em sítio de cancerização.¹⁰ O tumor de colisão de melanoma com o carcinoma espinocelular tem que ser diferenciado da possibilidade de colonização do tumor epitelial por melanócitos sem atipias, como ocorre p.ex. no melanoacantoma. Para considerarmos como colisão de melanoma com a neoplasia epitelial devemos observar a proliferação de melanócitos atípicos com invasão de estruturas extraepiteliais.¹¹ A etiologia bidirecional ou de diferenciação dual observada nesse grupo de neoplasias tem sido discutida na literatura. A neoplasia seria composta por dois clones distintos de células neoplásicas (heterogenicidade); expressão aberrante de marcadores imunofenotípicos; desrepressão genômica randômica de células neoplásicas; desdiferenciação das células neoplásicas para uma célula progenitora comum. Essa última possibilidade implicaria no questionamento da origem dos melanócitos na crista neural.⁶

Aspectos Clínicos-Epidemiológicos

Até o ano de 2009 foram descritos 49 casos de associação de melanoma com carcinoma basocelular ou espinocelular.⁵ No ano de 2013 foram revistos da literatura o total de 51 casos: 17 carcinomas espinocelulares e melanoma e 34 carcinomas basocelulares e melanoma. Esses tumores foram mais frequentes no gênero masculino que o feminino (proporção de 2:1). A faixa etária dos doentes foi de 13-94 anos (média de 68 anos).¹² A localização preferencial foi cabeça e pescoço, seguida de tronco e extremidades. O tipo histológico mais frequente foi o tumor combinado da classificação proposta por Satter *et al.* (2009).⁵ No grupo de associação de melanoma com o carcinoma basocelular, observou-se mais frequentemente o tumor de colisão.¹²

Diagnóstico Diferencial Histológico

O diagnóstico diferencial histológico do tumor escamomelanocítico deve ser feito com o tumor de colisão queratoacantoma e melanoma, carcinoma espinocelular pigmentado, carcinoma basocelular pigmentado com diferenciação escamosa e o melanoma com hiperplasia pseudocarcinomatosa.¹³

As referências bibliográficas deste artigo encontram-se disponíveis no site do GBM
www.gbm.org.br

Tratamento

O tratamento do tumor escamomelanocítico não está estabelecido devido à complexidade das lesões.¹²

O potencial biológico desse tumor é incerto, pois são poucos os casos descritos na literatura e, em geral, com pouco tempo de seguimento.

Papa *et al.* (2006) acreditam que os melanomas associados com carcinomas baso e espinocelular seriam menos agressivos, porque essas neoplasias epiteliais atuam como um tipo de barreira.¹⁴ Entretanto, longo seguimento e estudos adicionais são necessários para elucidar o prognóstico e abordagem terapêutica adequada desse grupo de tumores.¹³

Outros autores preconizam que, até que o comportamento biológico dos tumores escamomelanocíticos tenha sido estabelecido, essas neoplasias devem ser tratadas pela excisão completa e biópsia do linfonodo sentinela.⁷

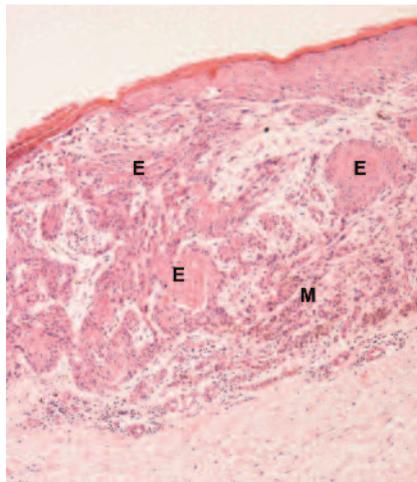


Figura 1. Tumor escamomelanocítico de lesão de perna de doente feminina, 85 anos de idade (HC-FMUSP). Notar componente de carcinoma espinocelular (E) e de melanoma (M).

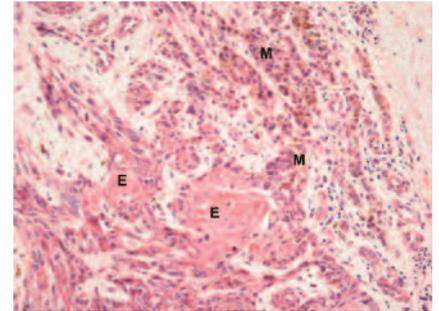


Figura 2. Tumor escamomelanocítico. Componente de carcinoma espinocelular (E) e de melanoma (M).

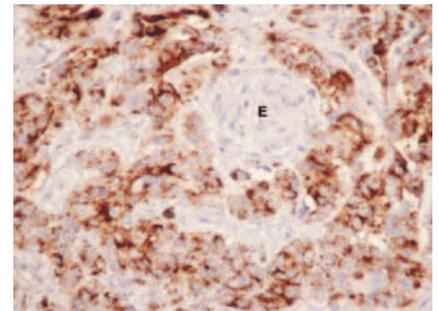


Figura 3. Tumor escamomelanocítico. Componente de melanoma com imunomarcagem para proteína S100. Componente espinocelular sem imunomarcagem (*).

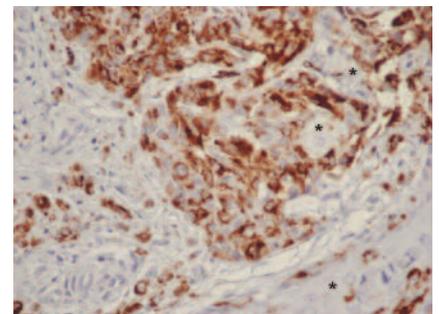


Figura 4. Tumor escamomelanocítico com imunomarcagem do componente melanocítico pelo anticorpo Melan-A. Ausência de imunomarcagem do componente espinocelular (*).

DIRETORIA 2013-2015

Presidente: Alberto Wainstein / 1º Vice Presidente: Flávio Cavarsan /
2º Vice Presidente: Flávia Bittencourt / Secretário Geral: Elimar Gomes /
1º Secretário: Renato Bakos / Tesoureira: Bianca Soares de Sá /
1º Tesoureiro: Miguel Brandão / Diretor Informática: João Duprat Neto /
Editor do Boletim: Mauro Y. Enokihara / Assuntos Internacionais:
Francisco Belfort / Diretor Científico: Rafael Schmerling /
Ombudsman: Fernando A. Almeida

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do GBM

Tiragem: 10.000 exemplares
Jornalistas Responsáveis: Maria Lúcia Mota, Mtb: 15.992 e Adriana Mello /
Secretaria Executiva: R. Joaquim Nabuco, 47, s.103, 04621-000, São
Paulo, SP / tel (11) 5542.8216 e fax (11) 5543.1141 / gbm@gbm.org.br /
www.gbm.org.br / Edição: Informedical Publicações Médicas

Uma nova era no tratamento do melanoma metastático: anti-PD1

Rodrigo Guedes



Apesar do aumento de sua incidência, a maioria dos casos de melanoma cutâneo é diagnosticada em suas fases iniciais, oferecendo altas taxas de cura com manejo cirúrgico adequado. Porém, o diagnóstico da doença localmente avançada irressacável ou metastática possui pior prognóstico. Até pouco tempo, inexistiam tratamentos quimioterápicos ou imunoterápicos de alta eficácia, sendo resguardado para estes pacientes tratamentos com dacarbazina e, em pacientes altamente selecionados, bioquimioterapia ou interleucina-2 (IL-2) em altas doses, que oferecem taxas de sobrevida em longo prazo em apenas 4% dos pacientes.

Com o melhor entendimento do funcionamento do sistema imune e da biologia tumoral, principalmente da relação entre o linfócito T e o tumor, foi possível a identificação de novos *checkpoints* imunológicos, entre eles o CTLA-4 e o PD-1. A ativação do sistema imune depende do reconhecimento pelo linfócito T de fragmentos de peptídeos (antígenos) que são expressos na superfície de células apresentadoras de antígeno (CAP) com auxílio do complexo de moléculas de histocompatibilidade. Esta ativação do linfócito T depende da interação entre receptores (moléculas) coestimulatórios. Em resumo: na apresentação inicial do antígeno, a molécula coestimulatória B7 presente na CAP leva a estimulação da expressão do receptor CTLA-4 pelo linfócito T, cuja ativação leva a estímulo inibitório sobre o linfócito T, regulando assim a atividade do sistema imune, evitando hiper-estimulação.

O Ipilimumabe, anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor CTLA-4 e consequentemente anula seu efeito inibitório no linfócito T, levando a sua estimulação, já foi incorporada na prática clínica no Brasil desde sua aprovação pela ANVISA, em 2012. Dois grandes estudos de fase III demonstraram sua eficácia, inclusive com ganho de sobrevida estatisticamente significativa, tanto na primeira linha de tratamento, quanto após o uso da Dacarbazina. Porém, apesar do ganho de sobrevida, sua taxa de controle de doença, que inclui redução do tumor ou estabilidade da doença, não ultrapassa 30%, sendo um grande limitador para seu uso em pacientes com alto volume de doença e em crise visceral.^{1,2} Outro *checkpoint* imunológico identifica-

do na interface linfócito T *versus* célula tumoral é o PD-1 (programed cell death-1 receptor), que está presente no linfócito T já ativado, ou seja, na sua fase efetora. A ligação do PD-1 com o seu receptor PD-L1, presente em diversos tumores, principalmente no melanoma, leva a supressão do linfócito T em sua fase efetora, e consequentemente redução de sua atividade anti-tumoral já em tecidos periféricos. Anticorpos monoclonais com função de bloquear este eixo, com ligação tanto no PD-1 ou no PD-L1, estão sendo desenvolvidos, sendo que 2 drogas já estão disponíveis no mercado americano e japonês, respectivamente. A aprovação do Pembrolizumabe, anticorpo monoclonal anti-receptor PD-1, foi publicada pelo FDA (órgão regulador americano) no mês de setembro/14. Sua aprovação foi baseada em um estudo de fase I publicado no The Lancet incluindo 173 pacientes com melanoma metastático com progressão de doença após pelo menos duas doses de Ipilimumabe. Os pacientes com mutação do gene BRAF deveriam ter progressão de doença diante de um agente anti-BRAF. Com acompanhamento mediano de 8 meses foi observada resposta global ao tratamento em 26% dos pacientes. Em 24% dos pacientes a redução tumoral teve efeito duradouro, de no mínimo 8,5 meses, sendo que a maioria destes pacientes ainda está em tratamento. Em geral, este tratamento foi bem tolerado e os eventos adversos de qualquer grau foram fadiga, prurido e exantema. Não houve morte relacionada com a droga. Dois estudos randomizados estão em execução, sendo um comparando Pembrolizumabe com quimioterapia em pacientes que já receberam Ipilimumabe e outro comparando Pembrolizumabe associado ao Ipilimumabe com o Ipilimumabe isoladamente na primeira linha de tratamento.³

Outro anticorpo monoclonal anti-PD1 que vem sendo estudado e já foi aprovado no Japão é o Nivolumabe. A atualização do estudo de escalonamento de dose fase I/II foi recentemente apresentado no congresso da ASCO (American Society of Clinical Oncology) em Junho de 2014, incluindo 107 pacientes de coortes utilizando diferentes doses da droga. Destes, 62% havia recebido pelo menos 2 tratamentos sistêmicos prévios. Após 14 meses de acompanhamento, foi observada sobrevida global mediana de 17 meses. Outra observação interessante é que, nos 21 pacientes que obtiveram resposta objetiva, 11

continuaram em resposta por pelo menos 2 anos após a descontinuação da droga e 7 destes continuam em resposta após 56 semanas. Três estudos de fase III estão em andamento, avaliando eficácia do Nivolumabe isoladamente ou em combinação com Ipilimumabe.⁴

Já os estudos preliminares avaliando a combinação do Nivolumabe com o Ipilimumabe demonstraram maior taxa de resposta do que os agentes isoladamente, com toxicidade manejável. Estudo de fase I de escalonamento de dose apresentado também no ASCO 2014 testando esta combinação em 53 pacientes demonstrou taxa de resposta de 42%, sendo 17% de resposta completa e 25% de resposta parcial – a maioria resposta quase completa. Também foi observada longa duração de resposta, sendo que 18 dos 22 pacientes que responderam mantinham resposta até sua última avaliação do estudo. Apesar do índice de efeitos adversos considerados severos (graus 3 e 4) terem ocorrido em 49% dos pacientes, eles foram facilmente manejáveis de acordo com *guidelines* já existentes para o manejo do Ipilimumabe. Apenas 21% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido toxicidade. Apesar de surpreendentes, os dados referentes a combinação ainda são imaturos, pois é necessário melhor definição das doses das drogas, frequência do tratamento e melhor manejo de toxicidade. Atualmente, 3 estudos de fase III estão em andamento utilizando como braço experimental a combinação do Nivolumabe com Ipilimumabe.^{5,6}

Estamos vivenciando uma nova era no tratamento do melanoma metastático, principalmente em imunoterapias, alcançando sobrevidas nunca imagináveis. Estas drogas irão fazer parte definitivamente do nosso armamentário terapêutico em um futuro próximo. Em poucos meses, alguns centros oncológicos do Brasil já terão disponíveis programas de acesso expandido do Nivolumabe. O próximo desafio será identificar biomarcadores para resposta ao tratamento, para selecionarmos melhor os pacientes que mais se beneficiarão desta terapia inovadora.

As referências bibliográficas deste artigo encontram-se disponíveis no site do GBM
www.gbm.org.br

Por dentro do GBM

Alberto Wainstein



A 11ª Conferência Brasileira Sobre Melanoma terá como foco a transferência de conhecimento de forma interativa. Como preparativo estamos patrocinando cursos itinerantes. Entre em contato, ainda há tempo para realizar um curso em sua região.

Os avanços no conhecimento sobre o melanoma estão chegando aos médicos e pacientes. Está mais complexo lidar com as ferramentas para o diagnóstico baseado em imagens. Os testes genéticos estão se tornando rotineiros. As terapias adjuvantes e neoadjuvantes voltam a apresentar resultados promissores. Os tratamentos regionais, sistêmicos, drogas alvo e imunoterapias já são realidade mundial.

A atenção ao melanoma está cada vez mais intrincada, sendo mandatária uma abordagem multidisciplinar. Não podemos "fatiar" o melanoma entre especialidades e sociedades; cada um protegendo sua área de atuação. Isso é impossível e errado. Para o melanoma não existem limites e, assim, quem perde é o paciente. Espírito construtivo, agregador e multidis-

ciplinar, aliado a bom senso e comprometimento com a ciência, pacientes e protocolos de conduta são essenciais. É necessária uma análise crítica (responsabilidades, métricas, influências políticas e financeiras) de quem faz e como são feitos os protocolos que norteiam a atenção ao melanoma no sistema público e privado, tanto em tratamentos sistêmicos como em processos diagnósticos. Ex: muitos pacientes fora dos grandes centros não têm acesso a dermatoscopia digital e mapeamento corporal porque o sistema não reconhece e/ou paga por isso. Procedimentos com altos níveis de evidência são negligenciados em detrimento de outros com poucas evidências. As razões devem girar em torno do custo. Hoje o parâmetro mais usado para mensurar valor em medicina é o QALY (Ano de Sobrevida Ajustado para Qualidade). Não basta manter o paciente vivo, deve-se considerar a qualidade desta vida. Precisamos de uma resposta para: quanto o Brasil pode/quer gastar para um ano de sobrevida com qualidade de vida ajustado de um paciente com melanoma? Isso vai definir o modelo de diagnóstico, acompanhamento e emprego ou não de tratamentos cirúrgicos e sistêmicos.

Fernando Almeida



Um dos objetivos principais do GBM desde a sua criação é a realização de reuniões presenciais com aulas, exposições, apresentação de casos clínicos, bem como debates que contam com a presença

dos colegas associados.

Infelizmente, em alguns estados ou grandes cidades do país, essas reuniões não foram realizadas ou deixaram de ser realizadas. Como exemplo, cito a cidade de São Paulo, que possivelmente tenha o maior número de colegas associados do GBM e, onde durante alguns anos, realizávamos uma reunião mensal na Associação Paulista de Medicina e posteriormente, na gestão da Dra. Bianca de Sá, e com o auxílio do Dr. Elimar Gomes, estas reuniões passaram a ser realizadas de 3 em 3 meses, com grande sucesso e com a presença em média de cerca de 70 colegas, inclusive com premiação dos melhores trabalhos apresentados.

Apesar da excelente gestão da diretoria atual, julgo a necessidade de mais reuniões presenciais nas várias capitais do país, as quais enriquecerão o conhecimento sobre o melanoma e agregarão ainda mais os associados e trarão novos jovens colegas.



Bristol-Myers Squibb
Imuno-Oncologia

PHOTOPROT®
12h DE FOTOESTABILIDADE

biolab



MSD

Uma nova era no tratamento do melanoma metastático: anti-PD1

Rodrigo Guedes

Referências Bibliográficas:

- 1- N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23
- 2 - N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2517-26
- 3 - *Lancet* 2014, *Epub ahead of print, Jul 14.*
- 4 - J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr CRA9006^)
- 5 - N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):122-33
- 6 - J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9003^)