

# Melanoma: Revisão científica do estado da Arte



O Intergroup Português do Melanoma é uma organização constituída por investigadores e médicos de diferentes especialidades, interessados em desenvolver trabalho interdisciplinar nesta área. No passado mês de outubro, especialidades como a oncologia médica, a anatomia patológica, a cirurgia, a dermatologia e a radio-oncologia encontraram-se no 6º Simpósio Nacional do Melanoma.



O Intergroup Português do Melanoma (IGPM) foi criado a 15 de dezembro de 2012 com o objetivo de “conhecer os profissionais que tratam o melanoma a nível nacional, rentabilizar os recursos humanos especializados, uniformizar os critérios e os métodos de diagnóstico e tratamento, e promover a parceria entre os especialistas de todas as regiões do país, para um acesso racional às terapêuticas mais atuais”. O melanoma maligno cutâneo é o tumor que tem registado maior crescimento na última década, em incidência e mortalidade. Envolve um número relevante de pessoas em idade de

vida ativa, revelando-se por isso um grave problema de saúde pública.

Maria José Passos, presidente do IGPM alerta para o facto de — apesar das crescentes campanhas de sensibilização junto da população — os profissionais de saúde depararem-se continuamente com novos doentes portadores de casos muito avançados da doença. Este fenómeno de negação, muito discutido a nível mundial, tem dificultado a rápida ação dos profissionais em estádios mais precoces.

À semelhança do que ocorre em alguns países europeus e nos EUA, o

maior envolvimento da sociedade civil, através do contributo para a produção de investigação, é entendido pela presidente do IGPM como um passo fundamental na melhoria dos cuidados de saúde prestados. Entende-se também como crucial a rápida intervenção da plataforma de Registo Oncológico Nacional (RON) de modo a “permitir a recolha e análise de dados, possibilitar a monitorização da efetividade terapêutica, criar planos de ação mais adequados, tornando-se uma fonte de informação para financiamentos mais criteriosos e eficientes”.

## 6º Simpósio Nacional do Melanoma

O 6º Simpósio Nacional do Melanoma decorreu no passado dia 27 de outubro e, pela primeira vez, os temas debatidos foram organizados por cada uma das especialidades envolvidas. No primeiro dia, sob o tema “Prevenção e Diagnóstico”, foram apresentadas a debate (pela Dermatologia) questões como o “Melanoma no século XXI: tendências epidemiológicas e fatores de risco”, por Margarida Rafael; “Acuidade diagnóstica de Melanoma: como melhorá-la e que impacto no diagnóstico precoce?”, por Jorge Lopes; “Rastrear: como, a quem e que impacto esperar?”, por Ana Filipa Duarte; “O meu doente tem um Melanoma: como o estadiar?”, por Inês Coutinho; “O que fazer depois do tratamento?”, por António Santos; “Tumores de Spitz da pele”, por Joaquina Costa Rosa.

Na segunda mesa, Ana Raimundo falou sobre o Tratamento adjuvante do

Melanoma e o Prof. Paolo Ascierto (Nápoles), investigador e oncologista médico com vasta experiência em imunoterapia e melanoma, fez uma revisão da terapêutica da doença avançada, abordando novos ensaios que poderão vir a influenciar práticas futuras.

No início da tarde, a Cirurgia, na figura de Vítor Farricha, apresentou o tema a “Ecografia ganglionar regional. Indicações e procedimentos”; Marco Rebelo liderou um franco debate sobre o “Gânglio sentinela positivo. Linfadenectomia sim ou não?”; e, por fim, as “Recomendações atuais para a estratificação e tratamento dos doentes com Melanoma localmente avançado”, foram apresentadas por Sara Carvalho.

Na última mesa, foi abordado o “Tratamento das Metástases Cerebrais de Melanoma em 2018” com a intervenção de várias especialidades, nomeadamente a Neurocirurgia (Manuel Cunha e Sá), a Oncologia Médica (Teresa Amaral), e, para finalizar, Paulo Costa e António Mota abordaram “Radiocirurgia: novos limites” e “Radiocirurgia em doentes sob imunoterapia: timings e outcomes”, respetivamente.

Foi com agrado que Maria José Passos compartilhou o sucesso deste 6º Simpósio Nacional do Melanoma, sendo que “todos os grupos foram muito dinâmicos e suscitaram questões pertinentes que enriqueceram o debate”. Falamos, posto isto, de um simpósio que tem tido um número crescente de participantes – cerca de 100 especialistas –, estando já a ser idealizada a realização do sétimo encontro, a decorrer em 2019.

### Próximo mandato

Reconduzida no cargo de presidente do IGPM, Maria José Passos assume como ponto prioritário do mandato que agora se inicia, a elaboração de guidelines de diagnóstico e tratamento do melanoma a nível nacional. Ademais, está aprovado o lançamento, já no próximo ano, do livro “100 perguntas sobre Melanoma”.

É objetivo da direção do IGPM reforçar a rede de parceiros nacionais (por exemplo, Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto - IPATIMUP e a Fundação Champalimaud) e internacionais (EORTC, GEM). Mas entre os objetivos traçados está também a criação de meios que permitam a elaboração de ensaios clínicos de iniciativa dos investigadores, reforçando a ação de grupos focados no melanoma ocular e no melanoma das mucosas, “que comparativamente com os melanomas cutâneos revelam pior prognóstico e fracas opções terapêuticas”; a elaboração de bases de dados com a caracterização nacional dos melanomas; e a atualização e dinamização do site do IGMP.

### Imunoterapia

O Prémio Nobel da Medicina de 2018 foi atribuído aos investigadores James P. Allison e Tasuku Honjo pela descoberta de uma nova modalidade terapêutica eficaz para tratar o cancro que privilegia o tratamento do sistema imunitário em vez do tumor. Ao contrário da quimioterapia antineoplásica, a imunoterapia atua sobre o hospedeiro e não diretamente sobre o tumor, modulando as respostas imunológicas do organismo, de modo a lutar de forma eficaz e duradoura contra o tumor. Assim sendo, em vez de ter como alvo as células cancerosas, este método inibe os travões das células do nosso sistema imunitário, estimulando os linfócitos T que vão combater o cancro.

James P. Allison do Centro para o Cancro M.D. Anderson da Universidade do Texas, em Houston, tinha descoberto em 1996, CTLA-4, uma proteína que nos defende das agressões, “um travão do nosso organismo”, mas só muitos anos depois se percebeu a utilidade que viria a ter esta descoberta.

Desde sempre que a forte imunogenicidade do melanoma, a par do insucesso da quimioterapia antineoplásica fez deste tumor um forte candidato a imunoterapia, de que foi pioneiro. O melanoma foi, durante muitos anos, um tumor órfão de tratamento. Mais de três mil publicações revelaram-se infrutíferas para alcançar um medicamento que demonstrasse um aumento de sobrevivência global em melanoma avançado. O entusiasmo só surgiu a partir de 2011 com a aprovação pela FDA do ipilimumab, primeiro inibidor de CTLA4 que num ensaio de fase III demonstrou, pela 1ª vez em 40 anos, um aumento de sobrevivência global no tratamento do melanoma avançado, algo que marcou uma nova era no tratamento desta doença.

Quase 12 anos depois, os doentes tratados com ipilimumab mantêm taxas de resposta de cerca de 20%, que se mantiveram desde os 3 anos de tratamento — “ou a doença se transformou numa doença crónica ou em alguns casos poder-se-á até falar de cura”, avança a presidente do IGPM. Estes tratamentos, a par das terapêuticas dirigidas para os melanomas com mutação BRAF, revelaram tal sucesso que destronaram os citostáticos — medicamentos ou fármacos utilizados para parar a proliferação e crescimento das células neoplásicas malignas.

O sucesso com o ipilimumab motivou os investigadores a desenvolverem novos ensaios clínicos com anticorpos que bloqueiam outros alvos, o PD1 ou o seu ligando PDL1. Esses estudos demonstraram eficácia surpreendente, não só em melanoma avançado, mas também noutros tumores. Assim, Tasuku Honjo, da Universidade de Quioto, investigou uma outra proteína, a PD1, outro travão, cuja inibição se dá em microambiente tumoral, revelando-se menos tóxico e mais eficaz que o ipilimumab. O anti-PD1 está aprovado no tratamento de 1ª linha do melanoma avançado.

“Estávamos habituados a utilizar medicamentos com a finalidade de combater o tumor, mas agora atuamos no hospedeiro para que ele seja capaz de destruir o tumor”, acrescenta Maria José Passos. As duas terapias, que se complementam, revelaram-se bastante eficazes na luta contra vários tipos de cancro, com bons resultados sobretudo em tumores imunogénicos, como o melanoma, rim, linfoma, cancro do pulmão entre outros.

Nunca é demais lembrar que o melanoma representa entre 5 a 10% dos cancros cutâneos, mas é responsável por 80% das mortes. Estas novas armas terapêuticas trouxeram uma nova esperança para os doentes com melanoma avançado.

### Jovens investigadores premiados

Nelson Ferreira – Radioterapia – IPO Lisboa



Soraia Lobo Martins – Oncologia Médica – Hospital de Santa Maria CHLN

