

IV SEMANA DO CONHECIMENTO

COMPARTILHANDO E FORTALECENDO REDES DE SABERES

6 A 10 DE NOVEMBRO DE 2017



Marque a opção do tipo de trabalho que está inscrevendo:

Resumo

Relato de Caso

DENSIDADE DE VENULAS DE ENDOTÉLIO ALTO E EXPRESSÃO DE PDL-1: RELAÇÃO COM LINFÓCITOS TUMORAIS INFILTRANTES E DEMAIS FATORES PROGNÓSTICOS EM MELANOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS

AUTOR PRINCIPAL: Rafael Rodrigues Dache

CO-AUTORES: Josiane Borges Stolfo, Rubens Rodriguez e

ORIENTADOR: Adriana Costa da Motta

UNIVERSIDADE: Universidade de Passo Fundo

INTRODUÇÃO:

Melanomas são neoplasias altamente agressivas, tendo origem da proliferação dos melanócitos. Constituem menos de 5% dos tumores malignos de pele, mas responsável por cerca de 95% da mortalidade destes. O diagnóstico é clínico-patológico, e a imuno-histoquímica (IHQ) é ferramenta útil para estabelecer prognóstico e terapêutica. Os linfócitos tumorais infiltrantes (LTIs) são marcadores de resposta imune no melanoma e se encontram adjacentes às Vênulas de Endotélio Alto (VEA), reconhecidas pelo marcador MECA-79. O PD-L1 pode ser expresso em melanomas e está relacionado a maior progressão tumoral e sobrevida curta. A ligação deste com receptor em células T (PD-1), leva a inativação dos LTIs no microambiente tumoral. O presente estudo, realizado em um laboratório do Norte do Rio Grande do Sul, teve como objetivo avaliar a expressão do MECA-79 e PD-L1 em melanomas cutâneos primários correlacionando-os com a presença e o grau dos LTIs e demais fatores prognósticos.

DESENVOLVIMENTO:

Foi realizado um estudo retrospectivo de 60 melanomas cutâneos primários no período de abril de 2014 a abril de 2016. Foram inclusos casos de ressecção completa de melanoma cutâneo primário dos tipos extensivo superficial (MES), melanoma nodular (MN), lentigo maligno melanoma (LMM) e melanoma acral lentiginoso (MAL). Foram excluídos os casos de biópsia incisional, melanoma "in situ", lentigo maligno, lesões metastáticas, melanomas inclassificáveis ou casos com pouco material embocado em parafina que inviabilizasse a realização do estudo IHQ. Foram analisados dados clínico-patológicos como sexo, idade, localização do tumor, tipo

IV SEMANA DO CONHECIMENTO

COMPARTILHANDO E FORTALECENDO REDES DE SABERES

6 A 10 DE NOVEMBRO DE 2017



histológico do melanoma, e variáveis prognósticas incluindo nível de Clark, espessura de Breslow, ulceração, sinais de regressão e presença e grau de LTIs.

O estudo IHQ foi realizado em material fixado em formalina e embocado em parafina, utilizando os anticorpos monoclonais Peripheral Node Adressin (clone MECA-79®; 0,5 mg; Novus Biological) e o anticorpo PDL-1 (clone E1L3N® Cell Signaling) em cortes de 3µm. Os respectivos controles positivos foram tonsila palatina e placenta. O cromógeno utilizado foi o DAB e todas as lâminas foram contracoradas com Giemsa. A densidade dos VEA foi calculada pelo número absoluto de VEA MECA-79 +/-mm² de área tumoral e o PDL-1 foi considerado positivo quando a imunocoloração membranar (linear e completa ou parcial) foi observada em >1% das células tumorais. Os escores para esta avaliação foram > ou < 5% e intensidade fraca (1+), moderada (2+) ou forte (3+).

A análise estatística foi realizada com o pacote SPSS 20.0 para elencar a frequência absoluta e relativa das variáveis descritivas do tumor. As correlações entre variáveis de duas ou três categorias com nível de significância de 5% foram realizadas com os testes do Qui-quadrado com p exato e testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

A maioria dos casos foi observada no sexo feminino (60%), com idade média de 60 anos (25-85 anos), sendo mais frequentes em tronco (30,4%) e do tipo MES (56,7%). O nível de Clark mais frequente foi III (40%), a maioria dos casos eram melanomas espessos (>0,8 mm) e ulceração foi presente em 28,3%. Sinais de regressão foram observados em 28,2%. Infiltrado linfocitário ausente ou leve (1) foi observado em 46,6% dos casos, moderado (2) em 31,7% e acentuado (3) em 21,7%.

A densidade dos VEA (MECA-79+) foi significativamente correlacionada com o tipo histológico do melanoma (maior no LMM), com o local da lesão (tronco e MIs), com a presença e grau dos LTIs (graus 2 e 3) e com ausência de ulceração (p< 0,05).

A expressão do PDL-1 apresentou correlação significativa com a presença de LTIs, sendo a maioria dos casos negativos (43%) com infiltrado leve/ausente e expressão <5% no casos com infiltrado moderado e acentuado.

Não houve correlação entre a densidade do MECA-79 com os níveis de expressão e intensidade do PDL-1.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A maior densidade de VEA observada em melanomas com maior grau de LTIs, com menor expressão do PDL-1 (<5%) e com características prognósticas mais favoráveis, suportam a hipótese do papel dos VEA no transporte de linfócitos e inativação da função dos mesmos, o que influencia no microambiente e na resposta imune tumoral.

IV SEMANA DO CONHECIMENTO

COMPARTILHANDO E FORTALECENDO REDES DE SABERES

6 A 10 DE NOVEMBRO DE 2017



REFERÊNCIAS:

1. DE MOLL, E. H.; FU, Y.; QIAN, Y.; PERKINS, S. H.; WIEDER, S.; GNJATIC, S.; SAENGER, Y. M. Immune biomarkers are more accurate in prediction of survival in ulcerated than in non-ulcerated primary melanomas. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 64(9), 1193–1203, 2015
2. RODIĆ, N.; ANDERS, R. A.; ESHLEMAN, J. R.; LIN, M. T.; XU, H.; KIM, J. H.; ET AL. PD-L1 expression in melanocytic lesions does not correlate with the BRAF V600E mutation. *Cancer Immunol Res*, 3(2):110–5, 2015.
3. AVRAM, G., et al. The density and type of MECA-79-positive high endothelial venules correlate with lymphocytic infiltration and tumour regression in primary cutaneous melanoma. *Histopathology* 63: 852–861, 2013

NÚMERO DA APROVAÇÃO CEP OU CEUA (para trabalhos de pesquisa): Número da aprovação.

ANEXOS:

Poderá ser apresentada somente uma página com anexos (figuras e/ou tabelas), se necessário.