

TUMORES DA PELE

1. Melanoma cutâneo
2. Carcinoma de células escamosas
3. Carcinoma basocelular

COLABORADORES

Coordenador



Dr. Rodrigo Perez Pereira

Oncologista clínico da Oncoclínicas -RS; Líder nacional de práticas assistenciais em tumores cutâneos do Grupo Oncoclínicas; preceptor dos Programas de Residência Médica em Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Porto Alegre



Professores



Dr.ª. Carolina Cardoso

Oncologista clínica da Oncoclínicas -MG; fellowship em Oncologia Clínica pela Beneficência Portuguesa de São Paulo (2016-2017); membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e do Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM)



Dr.ª. Caroline Albuquerque

Oncologista clínica da Oncoclínicas - RS; responsável pelo ambulatório de oncologia cutânea do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Tumores da Pele

Capítulo 1

Melanoma cutâneo



1.1 – EPIDEMIOLOGIA

O melanoma cutâneo (MC) constitui menos de 5% dos tumores de pele, porém é responsável por aproximadamente 75% das mortes devido a essas neoplasias, com sua incidência aumentando mundialmente nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, o MC constitui o quinto e o sexto câncer mais frequente em homens e em mulheres, respectivamente, tornando-se um dos mais comuns na população de jovens e adolescentes. Em 2012, 67.753 pessoas foram diagnosticadas com melanoma cutâneo invasivo nos Estados Unidos, com uma estimativa de 100.350 novos casos diagnosticados em 2020¹⁻³. No Brasil, no triênio 2020-2022, o número de casos novos estimados será de 4.200 em homens e de 4.250 em mulheres, números que, provavelmente, refletem subnotificações⁴.

1.2 – FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o desenvolvimento do MC incluem o tipo de pele, a história pessoal de melanoma prévio, nevos múltiplos clinicamente atípicos ou displásicos, história familiar positiva de melanoma⁵⁻⁸ e, raramente, mutações genéticas herdadas. O aconselhamento genético pode ser considerado para indivíduos com uma forte história familiar de melanoma invasivo com ou sem história de câncer de pâncreas.

Além da genética, os fatores ambientais, incluindo o excesso de exposição ao sol e o bronzimento artificial baseado em ultravioleta (UV), contribuem para o desenvolvimento do MC⁹⁻¹¹. A interação entre suscetibilidade genética e exposição ambiental é ilustrada em indivíduos com pele clara que têm incapacidade de se bronzear e que têm queimadura solar facilmente, os quais têm maior risco de desenvolver melanoma cutâneo^{12,13}. No entanto, o melanoma pode ocorrer em qualquer grupo étnico e também em áreas do corpo sem exposição substancial ao sol.

1.3 – ESTADIAMENTO

Tal como acontece com quase todas as neoplasias malignas, o desfecho do MC depende do estágio na apresentação. O sistema de estadiamento do tumor (TNM) baseia-se na avaliação do tumor primário (T), dos linfonodos regionais (N) e da presença ou ausência de metástases à distância (M). A informação do estadiamento TNM é, então, combinada para classificar os pacientes nos grupos de estágios prognósticos do Comitê Conjunto de Câncer Americano (AJCC). A oitava edição (2017) do sistema TNM baseou-se em uma análise de mais de 46 mil pacientes com melanoma cutâneo do AJCC Melanoma Staging

Database¹⁴. Os fatores histopatológicos incorporados para avaliação do tumor (T) são a espessura do tumor primário (originalmente descrito por Breslow), a presença ou a ausência de ulceração do epitélio e a taxa mitótica. Antes de falarmos do TNM em si, é importante revisar alguns conceitos:

Satelitose: tumor cutâneo visível até 2cm do tumor primário.

Microssatelitose: tumor microscópico, portanto identificável apenas pelo exame histológico, presente no tecido cutâneo e/ou subcutâneo, independentemente da distância do tumor primário, não podendo estar separado deste por área sugestiva de fibrose ou inflamação (o que poderia indicar regressão do tumor primário).

Metástase em trânsito: tumor visível na derme ou subcutâneo a partir de 2cm do tumor primário, podendo seguir a drenagem linfática.

Tabela 1. Classificação do tumor (T)

T1	≤1mm
T1a	< 0,8mm sem ulceração
T1b	< 0,8mm com ulceração ou 0,8mm a 1mm com ou sem ulceração
T2	1mm a 2mm
T2a	1mm a 2mm sem ulceração
T2b	1mm a 2mm com ulceração
T3	2mm a 4mm
T3a	2mm a 4mm sem ulceração
T3b	2mm a 4mm com ulceração
T4	> 4mm
T4a	> 4mm sem ulceração
T4b	> 4mm com ulceração

Tabela 2. Avaliação linfonodal (N)

N0	Não há metástases linfonodais regionais
N1	Um linfonodo comprometido
N1a	Um linfonodo clinicamente oculto
N1b	Um linfonodo clinicamente detectado



N1c	Sem doença linfonodal, mas com metástases em trânsito, satelitose ou metástases microssatélites
N2	Definido pela presença de dois ou três linfonodos envolvidos ou metástases em trânsito, satelitose ou metástases microssatélites com um linfonodo comprometido
N2a	Dois ou três linfonodos clinicamente ocultos
N2b	Dois ou três linfonodos clinicamente detectados
N2c	Um linfonodo comprometido com metástases em trânsito, satelitose ou metástases microssatélites
N3	Quatro ou mais linfonodos comprometidos ou dois ou mais linfonodos comprometidos com metástases em trânsito, satelitose ou metástases microssatélites
N3a	Quatro ou mais linfonodos clinicamente ocultos
N3b	Quatro ou mais linfonodos comprometidos, sendo pelo menos um clinicamente detectado
N3c	Dois ou mais linfonodos comprometidos com metástases em trânsito, satelitose ou metástases microssatélites

A classificação de metástases à distância pelo TNM, oitava edição, é dividida em subcategorias, de acordo com o sítio de envolvimento da doença e o nível sérico de lactato desidrogenase (LDH).

Tabela 3. Classificação de metástases à distância (M)

M1a	Metástases em locais distantes da pele, subcutânea e/ou linfonodo não regional
M1a(0)	LDH normal
M1a (1)	LDH elevado
M1b	Metástases pulmonares
M1b (0)	LDH normal
M1b (1)	LDH elevado
M1c	Metástases à distância, exceto sistema nervoso central (SNC)
M1c (0)	LDH normal
M1c (1)	LDH elevado
M1d	Metástases em SNC
M1d (0)	LDH normal
M1d (1)	LDH elevado

Tabela 4. Estadiamento baseado no TNM, oitava edição:

Estadiamento clínico	T	N	M
0 (<i>in situ</i>)	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b-T2a	N1a ou N2a	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b-T2a	N1b/c ou N2b	M0
	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b ou N3c	M0
	T1a-T3a	N2c ou N3a/b/c	M0
	T3b/T4a	Qualquer N $\geq$ N1	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
III D	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Mudanças importantes entre o estadiamento da sétima e da oitava edição do AJCC

Alterações referentes ao T

- Espessura do tumor deve ter apenas uma casa decimal. Exemplo: o Breslow que anteriormente era de 0,76 agora é considerado de 0,8; Breslow que anteriormente era de 0,64 agora é considerado de 0,6;
- Define-se como T0 aquele melanoma primário que não pôde ser avaliado, sendo considerado, inclusive, aqueles que sofreram regressão espontânea;
- Quando houver presença de mais de um melanoma, o T que deverá ser considerado será o pertencente à lesão mais avançada, porém, no estadiamento, deverá ser especificado que se tratam de melanomas primários múltiplos. Exemplo: paciente com quatro melanomas, sendo o mais profundo considerado T2, que

deverá ser estadiado como cT2(m) ou cT2(4), sendo “m” sinônimo de “múltiplos” e o “4” referente à quantidade de melanoma existente.

Alterações referentes ao N

- Há dois tipos de doença regional: nodal (presença de linfonodos – LNs – clinicamente aparentes, sendo identificáveis tanto por exame físico ou por exames de imagem) ou extranodal (satelitose, microssatelitose ou metástase em trânsito);
- Substituição do termo “linfonodo microscópico positivo” para “linfonodo clinicamente oculto” (metástase linfonodal definida por biópsia de LN sentinela);
- Substituição do termo “linfonodo macroscopicamente positivo” para “linfonodo clinicamente detectado”.

Alterações referentes ao M

- LDH deixa de ser parte da classificação M1c e passa ser um subgrupo dentro de cada classificação, sendo (0) sem LDH elevado e (1) com LDH elevado;
- Criação da categoria M1d, que inclui pacientes com metástase em SNC.

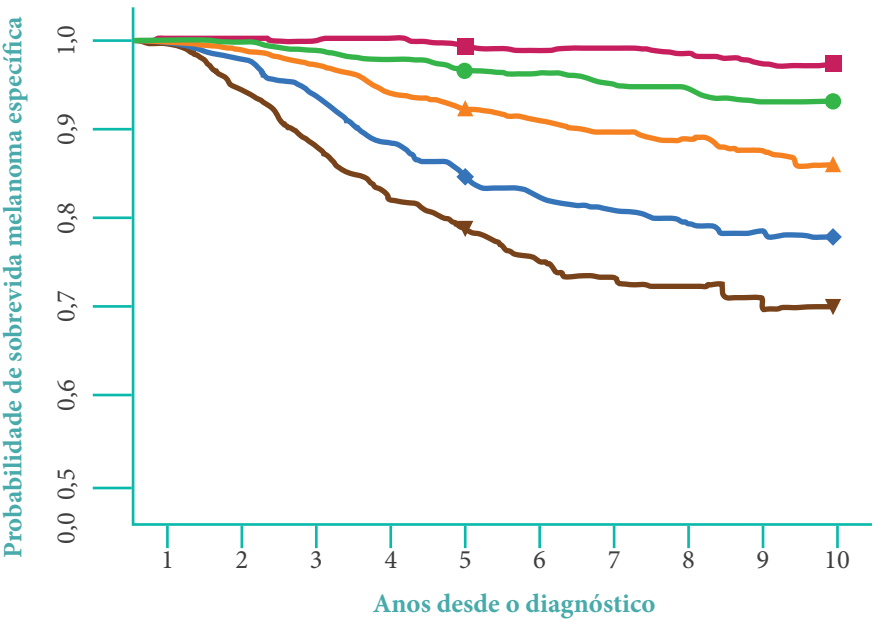
Tabela 5. Resumo das mudanças entre a sétima e a oitava edição do AJCC

	Sétima edição	Oitava edição
T	T1a: Breslow $\leq$ 1mm sem ulceração e com < 1 mitose por campo T1b: Breslow > 1 mm com ulceração OU com ≥ 1 mitose/campo	T1a: Breslow $< 0,8$ mm sem ulceração T1b: Breslow $< 0,8$ mm com ulceração; Breslow 0,8 a 1,0mm com ou sem ulceração
N	N1: 1 LN+ (a: com micrometástase; b: com macrometástase) N2: 2 a 3 LN+ (a: com micrometástase; b: com macrometástase; c: metástase em trânsito sem doença linfonodal) N3: ≥ 4 LN+ ou metástase em trânsito com doença linfonodal ou nodos coalescentes	N1: 1 LN + N2: 2 a 3 LN+ N3: 4 ou mais LN+ a: foram levados em conta apenas o número de LNs positivos (por biópsia de LN sentinela) b: foram levados em conta apenas o número de LNs positivos por exame físico ou por exame de imagem c: presença de metástase em trânsito, satelitose ou microssatelitose
M	M1a: metástase restrita à pele e/ou subcutâneo M1b: Metástase pulmonar M1c: Metástase em outros órgãos (exceto pele e pulmão) ou elevação de LDH independente do órgão envolvido	M1a: metástase restrita à pele e/ou subcutâneo M1b: metástase pulmonar M1c: metástase em outros órgãos, exceto pele, pulmão e SNC. M1d: metástase em SNC Para todos: (0) com DHL normal; (1) com DHL aumentado

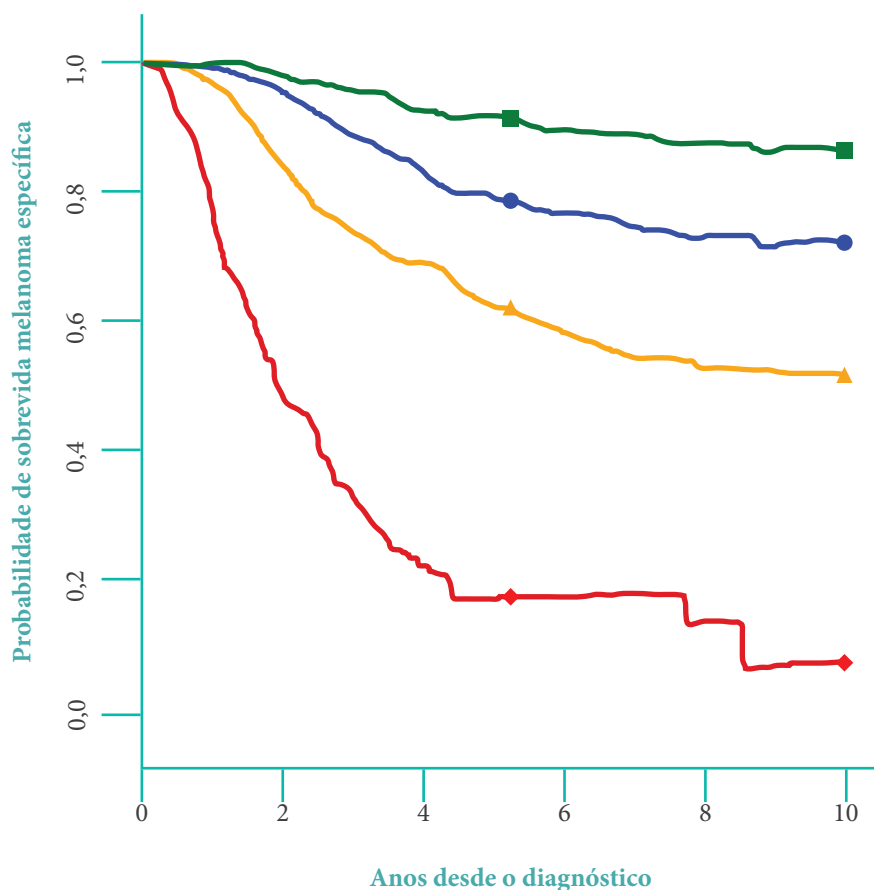
Em geral, o prognóstico é excelente para pacientes que apresentam doença localizada e tumores primários de 1mm ou menos em espessura, com sobrevida em cinco anos alcançada em mais de 90% dos pacientes¹⁵. Para pacientes com melanomas localizados com mais de 1mm de espessura, as taxas de sobrevida variam de 50% a 90%, dependendo da espessura do tumor, da ulceração e da taxa mitótica¹⁶. A probabilidade de envolvimento linfonodal regional aumenta com o aumento da espessura tumoral, bem como a presença de ulceração e taxa mitótica^{15,17-19}. Quando os linfonodos regionais estão envolvidos, as taxas de sobrevida são reduzidas pela metade. No entanto, no estágio III, as taxas de sobrevida de cinco anos variam de 20% a 70%, dependendo principalmente da carga tumoral linfonodal¹⁶.

Vale lembrar!

1. A sobrevida melanoma específica do paciente estágio IIC é pior se comparada a pacientes estágio IIIA e IIIC.



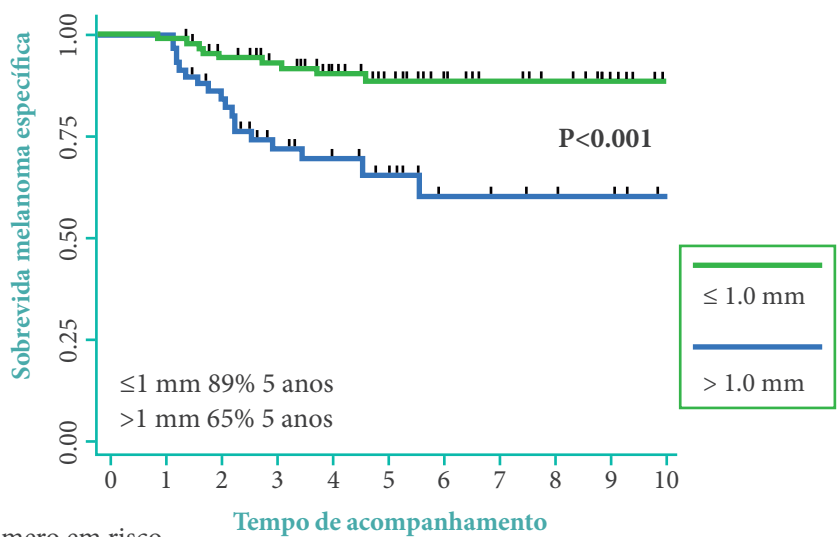
	N	5 anos	10 anos
■ IA	5225	99%	98%
● IB	5749	97%	94%
▲ IIA	2338	94%	88%
◆ IIB	1688	87%	82%
▼ IIC	691	82%	75%



	N	5 anos	10 anos
■ IIIA	1006	93%	88%
● IIIB	1170	83%	77%
▲ IIIC	2201	69%	60%
◆ IIID	205	32%	24%

2. A maioria dos estudos contemporâneos que avaliaram o uso de tratamento adjuvante levou em consideração a classificação da AJCC, sétima edição. Sendo assim, apesar da aprovação de tratamento adjuvante para pacientes em todos os estádios III, deve-se ponderar para pacientes em estágio IIIA, visto sua sobrevida melanoma específica favorável, de 93% em cinco anos. Nesses casos, outros fatores devem ser levados em consideração para a decisão terapêutica, como, por exemplo, depósitos linfonodais > 1mm, subgrupo o qual teve prognóstico pior, com menores taxas de sobrevida²⁰.

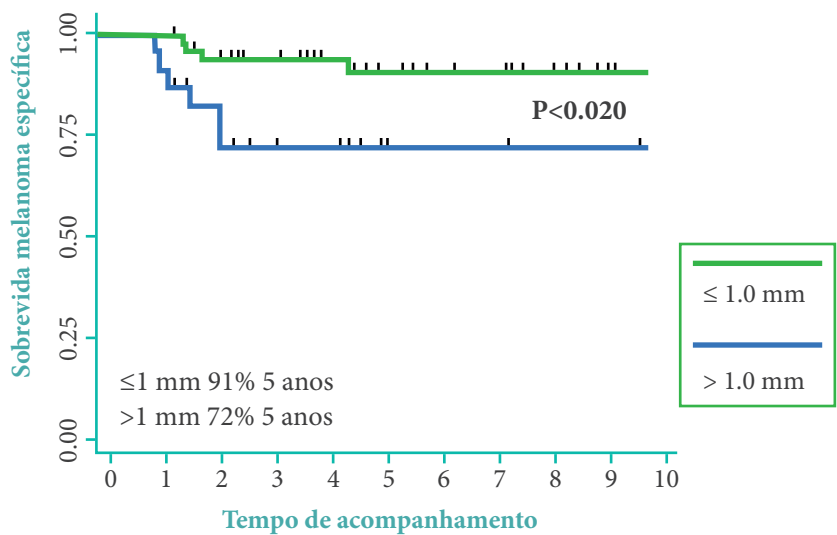
7ª edição



Número em risco

≤ 1.0 mm	93	92	83	73	59	50	42	37	33	25	13
> 1.0 mm	58	58	44	29	23	17	10	9	8	7	4

8ª edição



Número em risco

≤ 1.0 mm	50	50	44	40	32	26	22	21	17	13	9
> 1.0 mm	23	23	17	10	9	5	3	3	2	2	1



Historicamente, a sobrevida em longo prazo em pacientes com melanoma metastático, como um todo, foi menor que 10%. No entanto, mesmo no estágio IV, alguns pacientes têm um curso clínico mais indolente e que é biologicamente bastante distinto da maioria dos pacientes com doença avançada. Além disso, o impacto das emergentes terapias sistêmicas efetivas sobre a sobrevida de pacientes com melanoma no estágio IV, seja na apresentação ou na recorrência, tornou possível a remissão em longo prazo para uma proporção maior de pacientes.

Outros fatores prognósticos já identificados são: idade, gênero e localização anatômica, entre outros ainda não muito bem compreendidos, como presença de mutações genéticas somáticas. O avanço da idade está associado ao pior prognóstico. Pacientes jovens, apesar de terem características agressivas associadas ao tumor no momento do diagnóstico, têm um melhor prognóstico, o que sugere que seus tumores podem ter uma biologia distinta^{21,22}. As mulheres são mais propensas do que os homens a ter lesões menos profundas e que não são ulceradas, além de estarem localizadas nas extremidades, todos esses fatores com prognósticos favoráveis²³⁻²⁶. Os melanomas cutâneos que surgem na área da cabeça e do pescoço, tronco e, possivelmente, nas extremidades inferiores apresentam pior prognóstico do que os que surgem nas extremidades superiores^{23,27,28}.

Os melanomas cutâneos são caracterizados por uma significativa diversidade morfológica e quatro padrões histológicos distintos são descritos²⁹. Na ordem decrescente de frequência, estes são: melanoma de espalhamento superficial, melanoma nodular, melanoma de lentigo maligno e melanoma acral³⁰. Embora o subtipo histológico não se correlacione diretamente com o comportamento clínico, a subclassificação é importante para reconhecimento e diagnóstico histopatológico.

O melanoma de espalhamento superficial é o subtipo mais comum, que compreende aproximadamente 75% de todos os melanomas malignos. Aproximadamente 30% dos melanomas de espalhamento superficial são encontrados em associação com um nevo pré-existente, como um nevo displásico ou congênito, enquanto a maioria parece surgir de um novo³¹. Esses melanomas derivam seu nome da evidência histológica de crescimento lateral (radial) por um período de tempo antes do crescimento vertical (invasivo) ocorrer. Embora o melanoma de espalhamento superficial tenha uma predileção pela região das costas nos homens e das extremidades inferiores nas mulheres, pode ocorrer em qualquer localização anatômica e em qualquer idade.

Os MC nodulares constituem 15% a 30% de todos os melanomas. Clinicamente, um melanoma nodular aparece como um nódulo escurecido pigmentado, pedunculado ou polipoide, embora as variantes amelanocíticas sejam raramente vistas³².

O melanoma lentigo maligno ocorre mais comumente em áreas da pele danificadas pelo sol em indivíduos mais velhos. Começa como uma mácula marrom-bronzeada. Aproximadamente 5% das lesões intraepidérmicas evoluem e tornam-se clinicamente palpáveis, sinalizando invasão e transformação dérmica no melanoma lentigo maligno. A transformação é lenta e a lesão pode estar presente por dez a 50 anos antes que uma fase de crescimento vertical se torne aparente^{33,34}.

Os melanomas acrais são a variante menos comum de melanomas de fase de crescimento radial, compreendendo menos de 5% de todos os melanomas. Eles surgem mais comumente em superfícies palmares, plantares, subungueais e ocasionalmente mucosas. Esse subtipo é o tipo mais comum de melanoma maligno entre os asiáticos e os indivíduos de pele escura, com uma predileção particular pela região da sola dos pés³⁵.

Os subtipos clínicos atualmente descritos de melanoma cutâneo são: melanomas na pele sem danos crônicos causados pelo sol; melanomas na pele com danos crônicos causados pelo sol, definidos pela presença de elastose solar marcada; e acral. Os melanócitos também existem fora da pele e podem dar origem a melanomas não cutâneos nas membranas da mucosa, no tubo uveal do olho ou nas leptomeninges³⁶. Os melanomas mucosos geralmente ocorrem na cabeça, como na cavidade oral, assim como na região anorretal, na vulva e na vagina, mas podem surgir em qualquer das membranas mucosas que alimham os tratos gastrointestinais e urogenitais³⁷.

Diferentes subtipos de melanoma encontraram perfis genéticos muito diferentes, alguns dos quais têm diferentes implicações terapêuticas. Em uma análise de 102 melanomas primários, o subtipo sem danos crônicos causados pelo sol apresentou a maior proporção de mutações BRAF (56%) em relação aos subtipos com danos crônicos causados pelo sol, acral e mucoso (6%, 21% e 3%, respectivamente)³⁸. Por outro lado, a incidência de aberrações do KIT foi de 28%, 36% e 39% nos subtipos com danos crônicos causados pelo sol, acral e mucoso, respectivamente, mas não foi registrada em subtipos sem danos crônicos causados pelo sol. As mutações NRAS foram encontradas em 5% a 20% dos subtipos.

O sistema imunológico pode ser capaz de identificar e destruir certas células malignas, um processo conhecido como imunovigilância. Condições ou eventos que comprometem o sistema imunológico podem levar as células tumorais a escaparem da imunovigilância. As imunoterapias modernas visam a aumentar a resposta imune para superar ou contornar os mecanismos de evasão imune empregados pelas células tumorais. Por exemplo: a ativação de células T *helper* após a ligação a antígenos na célula apresentadora de antígeno pode ser modulada por outras interações receptor-ligando entre as duas células. O antígeno de linfócitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) e a proteína de morte



celular programada 1 (PD-1) são dois exemplos de receptores em células T que, após a ligação do seu ligante específico, desencadeiam uma cascata de sinalização que inibe a ativação das células T, limitando a resposta imune^{39,40}. Os anticorpos contra esses receptores, conhecidos por inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs), como o ipilimumabe, o nivolumabe e o pembrolizumabe, impedem a interação ligante-receptor, contrapondo a inibição da ativação das células T e liberando o freio na resposta imunológica.

1.4 – MANEJO CIRÚRGICO DO MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO

O adequado manejo cirúrgico é importante tanto para o diagnóstico, quanto para o estadiamento e para o tratamento ideal do melanoma cutâneo primário. Os principais objetivos da cirurgia incluem: a confirmação histológica do diagnóstico, por meio de uma biópsia adequadamente planejada; a realização do estadiamento patológico completo do tumor primário para orientar o tratamento posterior; a excisão do tumor primário com uma margem apropriada para minimizar o risco de recorrência local e sem comprometer a realização da biópsia do linfonodo sentinela; e a preservação, sempre que possível, da funcionalidade anatômica e da cosmese.

Embora a biópsia seja necessária para o diagnóstico inicial de melanoma, sem uma preocupação inicial com as margens, se o melanoma for confirmado, uma ressecção adicional será necessária. O objetivo, sempre, é atingir margens negativas na avaliação patológica. O resultado da biópsia permite que as lesões sejam estadiadas de acordo com sua espessura (índice de Breslow), que é o fator mais importante para determinar o estágio patológico da lesão, bem como a margem recomendada de tecido normal para ressecção.

Margens de ressecção

Atualmente, após a publicação de ensaios clínicos que avaliaram o impacto das margens cirúrgicas nos índices de recorrência local, a margem cirúrgica de segurança tem sido reduzida progressivamente, conforme a seguir⁴¹⁻⁴³:

Melanoma *in situ*

O ideal é garantir margens de 0,5cm a 1 cm, embora não haja dados de estudos randomizados para definir a extensão ideal da ressecção cirúrgica. As diretrizes da American Academy of Dermatology (AAD) recomendam uma margem de 0,5cm a 1cm^{44,45}. Em áreas cosmética ou funcionalmente sensíveis (pele do rosto, região pré-tibial e superfície plantar do pé), uma margem mais exígua de 0,5cm geralmente é suficiente. A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) também pode ser utilizada para melanoma *in situ* e, em séries

selecionadas, as taxas de recorrência local e de sobrevida são semelhantes à excisão local ampla. Mohs é normalmente usada para melanoma *in situ*, tipo lentigo maligno (LM), da cabeça e do pescoço (incluindo face), particularmente em pacientes mais idosos^{46,47}.

Melanoma T1

Para melanomas $\leq 1\text{mm}$ de espessura (T1), usamos uma margem de 1cm de tecido normal. Os dados que suportam essa definição mostraram uma baixa taxa de recorrência para uma margem de 1cm em pacientes com melanoma T1^{48,49}. Em um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS), 612 pacientes com melanomas $< 2\text{mm}$ de espessura foram aleatoriamente designados para excisão local com margem ampla de 3cm ou margem de 1cm. Em um acompanhamento de 12 anos, as taxas de sobrevida foram semelhantes (87% contra 85%). A taxa de recorrência local também foi semelhante entre os grupos, ficando em 1,8% no geral. Com base nesses resultados, uma margem de 1cm foi recomendada para pacientes com melanoma $\leq 1\text{mm}$ de espessura⁵⁰.

Melanoma T2

Em melanomas $> 1\text{mm}$ a 2mm de espessura (T2), uma margem de 2cm de tecido normal deve ser obtida, desde que sem criar uma deformidade estética ou afetar significativamente a função. Uma margem de 1cm a 2cm pode ser adequada se a excisão for anatomicamente difícil com base na localização da lesão. Nos estudos realizados, os resultados foram semelhantes para as margens de 2cm *versus* 5cm, assim como a de 1cm foi semelhante à de 3cm^{51,52}.

Melanoma T3/T4

Para melanoma de espessura $> 2\text{mm}$, os ensaios clínicos não demonstraram nenhum benefício para margens de excisão $> 2\text{cm}$. Em um ensaio multicêntrico europeu, 936 pacientes com melanoma no tronco ou extremidades, com mais de 2mm de espessura, foram randomizados para ressecção com margem de 2cm ou 4cm⁵³. A sobrevida específica do melanoma com acompanhamento de longo prazo foi semelhante comparando os grupos de margem de 2cm e de 4cm (mediana de 19,6 anos; HR 0,98; IC 95%; 0,83-1,14)⁵⁴. Também não houve diferenças significativas na sobrevida global (SG) ou na sobrevida livre de recorrência (SLR – acompanhamento médio de 6,7 anos).

Já o Melanoma Intergroup Trial randomizou 468 pacientes com melanomas de espessura intermediária (1mm a 4mm) para margens de excisão de 2cm ou 4cm. Em um acompanhamento médio de oito anos, as taxas de SG e de SLR local foram semelhantes para a margem de excisão de 2cm em comparação com a de 4cm (80% *versus* 84% e 0,8% *versus* 1,7%, respectivamente). Na análise multivariada, os preditores independentes de recorrência local incluíram a espessura do tumor e a ulceração, mas não a margem de excisão.

Os pacientes tratados com a margem de excisão de 2cm tiveram um tempo de internação mais curto e precisaram de enxerto de pele com menos frequência (11% *versus* 46%)⁵⁵⁻⁵⁷.

Pesquisa de LN sentinela e ressecção linfonodal completa

A abordagem cirúrgica do tumor primário é de fundamental importância, principalmente quando falamos de doença localizada. A abordagem linfonodal, no entanto, é assunto que merece atenção especial. Atualmente, a tendência é indicar a pesquisa de linfonodo sentinela quando não há evidência clínica de acometimento linfonodal, com alguma das características a seguir⁵⁸:

- Breslow > 0,8mm a 1mm;
- Breslow < 0,8mm, se houver presença de ulceração OU índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$ OU nível de invasão de Clark IV ou V OU invasão angiolinfática;
- Breslow subestimado (em casos de margem profunda positiva).

Caso o paciente possua linfonodo clinicamente acometido, pode-se realizar *core biopsy* ou biópsia excisional do linfonodo. A indicação de linfadenectomia radical deve ser avaliada caso a caso e depende de fatores como: características do tumor primário, acesso a exames de imagem, acesso a acompanhamento médico especializado, acesso a tratamentos etc.

O estudo MSLT-I avaliou pacientes que não possuíam evidência de LNs clinicamente acometidos para realização de pesquisa de LN sentinela ou observação. Aqueles pacientes que possuíam LN sentinela positivo eram encaminhados para realização de linfadenectomia. Após dez anos de seguimento, a publicação demonstrou ganho em sobrevida livre de doença (SLD) em casos de melanoma com Breslow $\geq 1,2\text{mm}$ ⁵⁹.

O estudo MSLT-II, por sua vez, randomizou pacientes que tinham resultado de LN sentinela positivo para linfadenectomia ou observação, na qual os pacientes eram acompanhados com ultrassom (US) seriado. Tal estudo teve como resultado que a abordagem cirúrgica radical não resultou em ganho em SG ou em SLD à distância. Apresentou, no entanto, taxas maiores de controle local e possibilitou a avaliação de fatores prognósticos, como LN não sentinela positivo, que se relacionam com pior prognóstico⁶⁰.

Estudo denominado DeCOG-SLT, com desenho semelhante, também não obteve ganho em sobrevida no grupo submetido à ressecção cirúrgica radical. Vale salientar que o perfil de pacientes avaliados por tais estudos foi, em sua

maioria, tumores primários finos, podendo ter havido algum viés de seleção. Além do mais, nesse último estudo, pouco mais de 60% dos pacientes selecionados tinham depósito metastático $\leq 1\text{mm}$ em LN sentinela. Tais dados devem ser lidos com atenção e os casos devem ser ponderados individualmente e, de preferência, por equipe multidisciplinar^{58,61}.

1.5 – TRATAMENTO ADJUVANTE

A maioria dos casos de melanoma cutâneo maligno é diagnosticada em estágio inicial, quando a excisão cirúrgica pode ser curativa. No cenário da adjuvância, onde buscamos aumentar a taxa de cura dos pacientes, normalmente medida por aumento de sobrevida, temos estudos com interferon, bioquimioterapia, inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICIs), terapia-alvo e radioterapia.

O interferon, nesse contexto, foi estudado em diversas doses e vias de administração, sendo que, em dose baixa (3MU por dia, três vezes por semana) e em dose intermediária (5MU a 10MU por dia, de três a cinco dias por semana), demonstrou apenas aumento do tempo livre de recorrência na minoria dos estudos e aumento de sobrevida em um estudo isolado. Em relação ao interferon com altas doses (indução de um mês com 20MU/m² por dia, cinco dias por semana; após, manutenção por 11 meses com 10MU/m² por dia, três dias por semana) demonstrou aumento de SLR e, em alguns estudos, aumento de SG⁶²⁻⁷¹.

O estudo de fase III SWOG S0008, que comparou a bioquimioterapia adjuvante com cisplatina, vimblastina, dacarbazina, interleucina 2 (IL-2) e interferon com altas doses de interferon em monoterapia, demonstrou, em seguimento de 7,2 anos, melhor SLR mediana de 4 anos em comparação com 1,9 anos para altas doses de interferon. Porém, a SG mediana e a taxa de SG de cinco anos não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento⁷².

Em relação à imunoterapia no cenário adjuvante, temos o ipilimumabe (no esquema de 10mg/kg a cada três semanas por quatro doses, seguidas por 10mg/kg a cada 12 semanas por até três anos ou até recorrência documentada da doença ou toxicidade inaceitável) em estudo de fase III que demonstrou aumento de SLR mediana de 26,1 meses com o ipilimumabe *versus* 17,1 meses com placebo⁷³. Assim como o nivolumabe, que, em recente estudo fase III foi comparado com o ipilimumabe, demonstrou aumento do tempo livre de recorrência⁷⁴. O pembrolizumabe, comparado ao placebo em outro estudo fase III, também evidenciou aumento do tempo livre de recorrência⁷⁵.

Para pacientes com melanoma cutâneo e uma mutação no gene BRAF V600, o tratamento direcionado à via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) com uma combinação de um inibidor de BRAF e um inibidor de MEK é uma importante opção. O uso adjuvante de terapia combinada com dabrafenibe e trametinibe resultou em um risco significativamente menor

de recorrência em pacientes com melanoma estágio III com mutações BRAF V600E ou V600K do que o uso adjuvante de placebo e não foi associado a novos efeitos tóxicos⁷⁶.

O papel da radioterapia adjuvante no melanoma ressecado é um tema que ainda não está bem estabelecido. No melanoma desmoplásico, alguns estudos pequenos sugerem que a radioterapia adjuvante melhora o controle local⁷⁷⁻⁸¹. Em relação ao controle da recidiva nodal, temos que a radioterapia melhora a recorrência local, porém sem diferença em SLR ou em SG⁸¹⁻⁸⁴.

Tabela 6. Resumo dos tratamentos adjuvantes

Tratamento	Perfil de pacientes/desenho	Desfecho	Observação
IFN dose baixa e dose intermediária	Estádios I, II e III IFN <i>versus</i> observação	Ganho de SLD em alguns estudos. Sem ganho de SG (ganho em SG apenas em um estudo isolado)	Não recomendado
IFN em altas doses	Estádios IIb e III IFN <i>versus</i> observação	Ganho de SLD. Alguns poucos estudos com ganho de SG	Pode-se considerar para pacientes com estágio II ou III com tumor primário ulcerado
Bioquimioterapia (cisplatina + vimblastina + dacarbazina + IL-2 + IFN HD)	Estádios IIIA-N2 a IIIC-N3 Bioquimioterapia <i>versus</i> IFN HD	Ganho de SLD Sem ganho de SG	Não recomendado
Ipilimumabe (10mg/kg)	Estádios III (alto risco: excluiu-se meta LN < 1mm e meta em trânsito). Pós-linfadenectomia Ipilimumabe <i>versus</i> placebo	Ganho de SLD Ganho de SG Toxicidade importante	Não recomendado em geral, pela toxicidade. Não aprovado no Brasil
Ipilimumabe 3mg/kg	Ipilimumabe 3mg/kg <i>versus</i> ipilimumabe 10mg/kg	Ganho de SG a favor de 10mg/kg	Não recomendado
Nivolumabe	Estádios IIIB, IIIC e IV, totalmente ressecados Nivolumabe <i>versus</i> ipilimumabe	Ganho de SLD Sem ganho em SG Menos tóxico que ipilimumabe	Recomendado. Aprovado no Brasil
Pembrolizumabe	Estádio IIIA (LN metástase > 1mm), IIIB e IIIC (sem meta em trânsito) – AJCC 7ª edição Pembrolizumabe <i>versus</i> placebo (permitia crossover)	Ganho de SLD SG ainda imaturo	Recomendado. Aprovado no Brasil
Dabrafenibe + trametinibe	Estádio III alto risco. Mutação BRAF (V600K e V600E) Dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> placebo	Ganho de SLD SG ainda imaturo	Recomendado. Aprovado no Brasil

1.6 – TRATAMENTO DA DOENÇA AVANÇADA

A despeito de abordagem cirúrgica adequada e, por vezes, da realização de tratamento adjuvante, alguns pacientes ainda assim apresentarão doença metastática no decorrer do acompanhamento. Outros, por sua vez, terão seu diagnóstico inicial já com doença sistêmica. Abordagens que podem fornecer benefícios clinicamente importantes para pacientes com melanoma cutâneo metastático incluem metastasectomia cirúrgica, imunoterapia com ICIs, terapia-alvo e terapia de radiação para sítios sintomáticos de metástases. Embora a quimioterapia citotóxica tenha sido amplamente utilizada antes do desenvolvimento de imunoterapia de inibição de ponto de controle e terapias-alvo, atualmente não possui um papel estabelecido para pacientes com melanoma metastático.

Os pacientes que têm sítios limitados de doença metastática podem ser submetidos à ressecção cirúrgica. A ressecção cirúrgica completa de doença metastática limitada pode resultar em aumento de SG e tempo livre de progressão em pacientes cuidadosamente selecionados. A cirurgia para melanoma metastático sistêmico, no entanto, raramente é curativa, uma vez que a maioria dos pacientes com metástases à distância possui doença micrometastática generalizada, mesmo que os critérios clínicos e de imagem sugiram um comprometimento limitado. A ressecção deve ser reservada para o alívio ou a prevenção da morbidade devido ao crescimento local do tumor e para pacientes em quem uma sobrevivência mais longa pode ser esperada com tratamento cirúrgico em vez de farmacológico.

O estudo prospectivo multicêntrico de fase II do Southwest Oncology Group sugere benefício na ressecção completa em pacientes selecionados. Em uma mediana de seguimento de cinco anos, a mediana das taxas de SLR e de SG foi de 5 e 21 meses, respectivamente. No geral, as taxas de sobrevida de três e quatro anos foram de 36% e 31%, respectivamente, embora as recaídas tardias continuem a ser observadas após esse período. Esses achados foram semelhantes aos encontrados em um estudo fase III, que incluiu 263 pacientes submetidos à ressecção completa de todos os sítios de doença metastática. Quando a cirurgia é considerada, a seleção cuidadosa do paciente é importante e o tratamento deve ser individualizado^{85,86}.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:

<http://ocacademia.com>

