

Publicação oficial do GBM

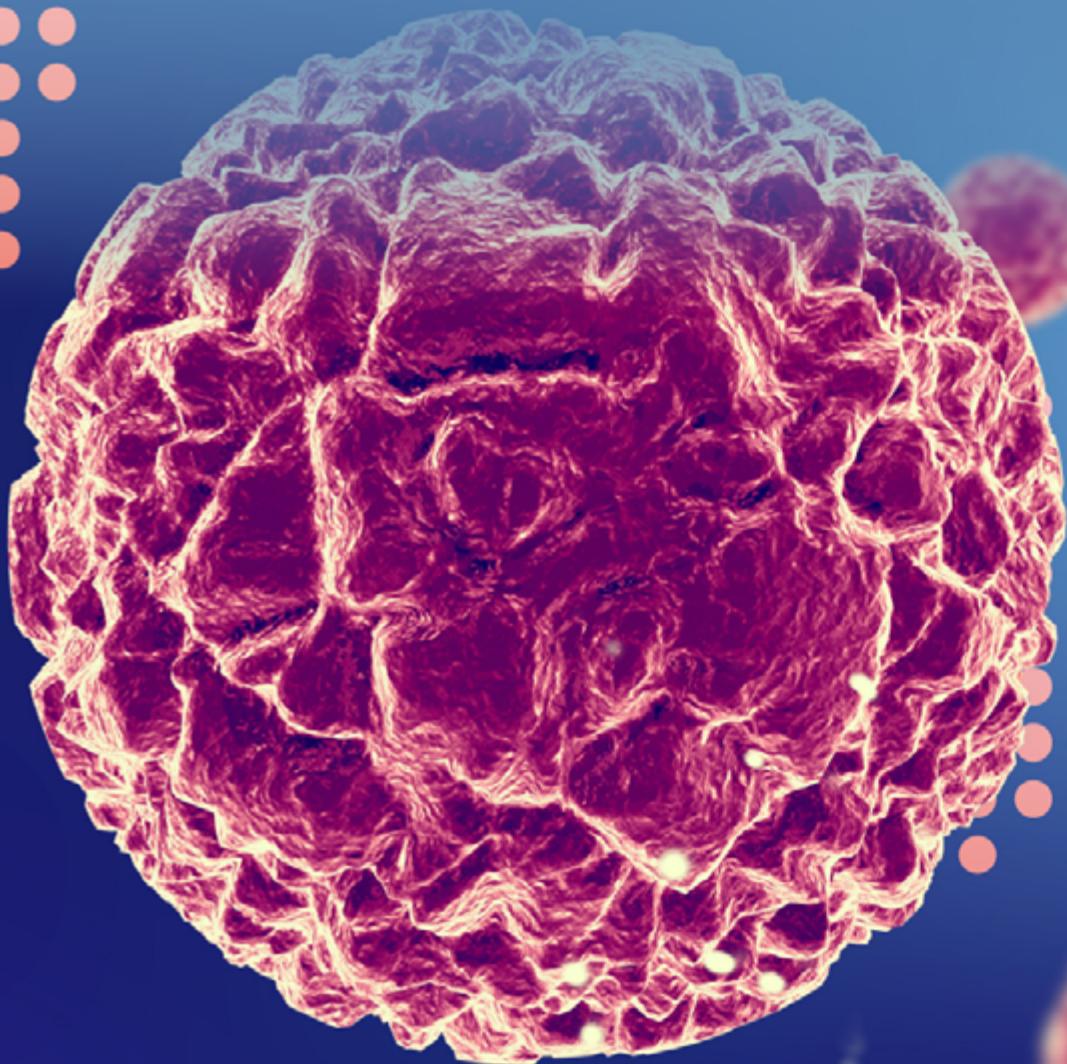


GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

melanoma

Ano XXVIII, N° 109, abril, maio e junho de 2025

EADO highlights Tumores cutâneos



Palavra do presidente

PRESIDENTE

por Dr. Miguel Ângelo Brandão



É uma grande honra do GBM estar tão bem representados no 11º congresso da World Melanoma Society e EADO, realizados na Grécia. É muito valorosa a participação dos brasileiros com participantes e palestrantes. A nossa editora Dra. Ana Sortino fez um trabalho incrível, solicitando que estes nossos representantes escrevessem sobre o que foi discutido neste congresso. É uma oportunidade ímpar de atualização. Leiam o nosso Boletim. E a próxima edição será focada na 16ª Conferência Brasileira sobre Melanoma.

Abordo novamente sobre o nosso programa científico que está disponível em nosso site gbm.org.br. O GBM tem um valor inestimável: a qualidade dos profissionais, que lutam com formação científica atual e ética, contra o câncer de pele. Vocês não podem perder estas oportunidades de educação médica continuada.

Paz e Bem ●



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

www.gbm.org.br



APOIO:



MSD

MEDISON



Bristol Myers Squibb

Editorial

por Dr. Ana Maria Sortino



Neste ano de 2025, entre 3 e 5 de abril, em Atenas, Grécia, aconteceu um evento muito importante para a oncologia cutânea, o 11th congresso mundial de melanoma em conjunto com o 21st EADO (<https://world-melanoma2025.com>).

O GBM esteve presente com vários associados de todo o Brasil, não só como participantes, mas também como palestrantes, confirmado a presença da ciência brasileira em eventos internacionais de extrema importância. Assim, essa edição traz alguns dos principais pontos abordados no evento, com o intuito de divulgar para os nossos associados as discussões mais atuais da oncologia cutânea.

Iniciamos com o Dr. Roger Krüger de Lima (Blumenau - SC), que fala sobre o lentigo maligno e seus tratamentos; o Dr. Vinicius Vasquez (Barretos -SP) discursa sobre as controvérsias do rastreamento populacional do câncer de pele; Dr.

Cícero Martins (Rio de Janeiro - RJ) traz os avanços recentes incluindo terapias celulares; o Dr. Rodrigo Munhoz (São Paulo - SP) versa sobre os Sarcomas cutâneos; o Dr. Gilles Landman (São Paulo - SP) faz um incrível compilado de vários tópicos; o Dr. José Jabur da Cunha (São Paulo - SP) pondera sobre o tratamento do CEC; a Dra. Aline Piol de Sá (Recife - PE) dá luz à discussão do "Overdiagnóstico" do melanoma, a Dra. Fernanda Yamamoto (Bauru- SP) fala sobre o tratamento de campo de cancerização incluindo queilite actínica e finalizamos com o Dr. Alberto Julius Alves Wainstein e a Dra. Vitória Rabello Nolli Granato (Belo Horizonte – MG) pontuando quando indicar cirurgias no melanoma metastático.

Por fim, temos as considerações do nosso presidente, Dr. Miguel Brandão e do ombudsman Dr. Renato Bakos. Para encerrar, convido a todos que quiserem participar, deste espaço de divulgação de informações científicas do GBM, que enviem uma mensagem para boletim@gbm.org.br. ●

DIRETORIA 2024/25

Presidente: Miguel Ângelo Brandão • 1º Vice-Presidente: Felice Riccardi • 2º Vice-Presidente: Flávia Bittencourt • Secretário-geral: Francisco Belfort • 2ª Secretária: Juliana Kida Ikino • Tesoureiro: Rodrigo R. Munhoz • 2ª Tesoureira: Laryssa Faiçal • Diretora Editorial: Ana Maria Sortino • Diretor Científico: João Duprat • Diretor de Assuntos Internacionais: Alberto Julius Alves Wainstein • Diretor de Informática: Eduardo Bertolli • Diretor da Comissão de Ética: Flávio Cavarsan • Ombudsman: Renato Bakos

EXPEDIENTE

Publicação trimestral do GBM • Tiragem: Publicação Digital • Jornalista responsável: Victor Gimenes (MTB: 30686) • Secretaria Executiva: Rua Augusta, 101 - sl 1211 - 01305-000 - Consolação - SP / Cel/WhatsApp: (11) 97179.4649 / gbm@gbm.org.br / www.gbm.org.br • Edição: Visana Comunicação

Seja sócio do Grupo Brasileiro de Melanoma

Associando-se ao GBM, você passa a integrar um seletivo grupo de profissionais dedicados ao estudo do melanoma. Além disso, tem várias vantagens e acesso a conteúdo exclusivo. Acesse nosso site e saiba mais: www.gbm.org.br.

Lentigo maligno tratamento cirúrgico e novas perspectivas de tratamentos tópicos.

por Dr. Roger Kruger



O Lentigo Maligno (LM) é um subtipo de melanoma *in situ* sendo mais prevalente em pacientes idosos e com dano solar crônico. O LM continua sendo um desafio diagnóstico e terapêutico devido apresentação clínica variada e ser localizado mais frequentemente em áreas esteticamente sensíveis.

O diagnóstico, quando possível, deve ser realizado por biópsia excisional, contudo, em lesões extensas, é aceitável e mais frequentemente realizado biópsias incisionais múltiplas guiadas por dermatoscopia, para amostrar adequadamente áreas suspeitas.

O tratamento cirúrgico permanece como a primeira linha terapêutica para o LM. Devido à extensão sub-clínica frequente métodos auxiliares para demarcação de margens — como dermatoscopia, lâmpada de Wood e microscopia confocal são importantes para aumentar a acurácia da delimitação pré-operatória da lesão.

Diversas técnicas cirúrgicas podem ser empregadas no manejo do LM. Para lesões pequenas (<2 cm) e bem delimitadas, a excisão convencional com margens amplas (geralmente 10 mm) ainda é uma estratégia válida. Entretanto, em lesões maiores ou com margens clínicas pouco definidas, recomenda-se a avaliação histológica completa das margens cirúrgicas. A escolha da técnica depende dos recursos disponíveis em cada instituição.

A cirurgia com avaliação completa das margens em parafina — também conhecida como “slow Mohs”, “spaghetti” ou “square” — é atualmente considerada o padrão ouro, pois permite uma análise histopatológica mais precisa. Sua principal limitação é a necessidade de múltiplos tempos cirúrgicos. Há diferenças das técnicas no que se refere à forma de análise das margens e a realização ou não do “debulking” da lesão central. A não realização do “debulking” central pode resultar na perda do diagnóstico de melanoma invasivo, que é achado em até 9% dos casos após a excisão completa.

A técnica de Mohs tem aumentado seu uso recentemente, porém continua a crítica quanto a dificuldade de diferenciação entre hiperplasia melanocítica da pele danificada pelo sol e células tumorais na congelação. Para aumentar a acurácia diversas técnicas são propostas como o

uso de controle intraoperatório com tecido normal, controle com tecido tumoral e uso de imuno-histoquímica intraoperatória, principalmente Sox-10.

Quando não é possível realizar a cirurgia, seja por fatores tumorais ou do paciente, há duas opções de tratamento principais: a radioterapia e o tratamento tópico com Imiquimode. Nos últimos anos tem aumentado o número de trabalhos científicos com bons resultados utilizando Imiquimode e junto com isso o seu uso na prática clínica. Porém nos “guidelines”, isto é, nas diretrizes de tratamento ainda aparece como terceira opção devido à falta de estudos de melhor qualidade.

No congresso foram apresentados dados preliminares, do RADICAL Trial, estudo fase III, que comparou radioterapia e Imiquimode em pacientes com diagnóstico patológico confirmado de LM, sem indicação cirúrgica ou que recusaram tratamento cirúrgico. O estudo incluiu 119 pacientes divididos em dois braços, avaliando como desfecho primário o controle local da doença após 24 meses. O grupo tratado com Imiquimode apresentou controle local em 90% dos casos, comparado a 79% no grupo de radioterapia, sem diferença estatisticamente significativa. Com esses dados foi antecipado que o próximo “guideline” para LM da International Dermatoscopy Society colocará o Imiquimode junto com a radioterapia como opção terapêutica quando o tumor não for passível de abordagem cirúrgica.

O protocolo de tratamento com Imiquimode envolve aplicação tópica por 12 semanas, se inicia com aplicações 5 vezes por semana, abrangendo a lesão com margens de 1-2 cm. A eficácia do tratamento está diretamente relacionada à indução de uma resposta inflamatória adequada e prolongada, sendo fundamental o acompanhamento semanal para ajuste da frequência e técnica de aplicação. Informações detalhadas e orientações práticas podem ser consultadas no site melanomaeducation.org.au/imiquimod-patient-diary.

O lentigo maligno continua sendo um desafio terapêutico, exigindo abordagem individualizada. A cirurgia com avaliação completa de margens segue como primeira escolha terapêutica. Radioterapia e cada vez mais o Imiquimode têm papel relevante como alternativas em casos em que a cirurgia não é viável, oferecendo taxas de controle aceitáveis e ampliando as possibilidades de manejo. ●

Referências

1. GARBE, Claus et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *European Journal of Cancer*, [S.l.], v. 215, p. 115153, 17 jan. 2025.
2. LONGO, Caterina; et al. Delphi consensus among international experts on the diagnosis, management, and surveillance for Lentigo Maligna. *Dermatology Practical & Conceptual*, [S.l.], v. 13, n. 3, e2023244, 1 jul. 2023
3. UNGUREANU, Loredana; et al. Lentigo maligna treatment—An update. *Journal of Clinical Medicine*, [S.l.], v. 13, n. 9, p. 2527, 2024
4. GUITERA, P.; et al. A practical guide on the use of imiquimod cream to treat lentigo maligna. *Australasian Journal of Dermatology*, [S.l.], v. 62, p. 478–485, 2021



Controvérsias em foco no Congresso Mundial de Melanoma: O rastreamento populacional do câncer de pele deve ser abandonado?

por Dr. Vinicius de Lima Vazquez



Durante o mais recente Congresso Mundial de Melanoma, realizou-se o simpósio "Controversies – Skin cancer screening should be abandoned?", que reuniu especialistas internacionais para debater os méritos e limitações do rastreamento populacional para câncer de pele, especialmente o melanoma. A sessão foi moderada pelos professores Claus Garbe (Tübingen, Alemanha) e Alexander Stratigos (Atenas, Grécia), e contou com apresentações contundentes de Susana Puig (Barcelona, Espanha), defendendo a interrupção do rastreamento populacional, e Peter Mohr (Buxtehude, Alemanha), argumentando em favor de sua manutenção.

Susana Puig iniciou sua exposição com uma análise crítica do rastreamento populacional. A especialista destacou que, mesmo em países onde o rastreamento é implementado amplamente, como a Alemanha, não há impacto evidente na mortalidade por melanoma quando comparado a países vizinhos, como a França. Ela também apontou para o risco de sobre-diagnóstico, especialmente de melanomas *in situ*, que frequentemente não evoluem de forma agressiva, mas demandam excisões e acompanhamento médico. Puig ressaltou que são necessários mais de 600 exames para detectar um único caso de melanoma, com uma média de 24 excisões por diagnóstico, tornando a estratégia ineficiente. Essa baixa eficiência compromete o acesso dos pacientes com câncer real ao sistema, gerando saturação nos serviços dermatológicos.

Em contraponto, defendeu uma abordagem mais racional e direcionada, centrada na triagem de grupos de risco definidos por histórico pessoal ou familiar de melanoma, presença de nevos atípicos ou múltiplos, dano solar evidente e idade avançada. Puig relatou experiências bem-sucedidas com estratégias comunitárias em Barcelona, como a triagem em praias e o uso de farmacêuticos treinados para identificar sinais de risco. A teledermatologia e o rastreamento oportunístico durante outras consultas médicas também foram propostos como alternativas mais viáveis. Em sua conclusão, Puig enfatizou a importância de manter vigilância ativa em populações de risco, com uso de tecnologias como dermatoscopia digital e fotografia corporal total, em vez de programas de rastreamento em massa.

Peter Mohr, por sua vez, argumentou que o rastreamento continua justificável, ainda que precise ser aprimorado. Ele observou que, na Alemanha, há dados de melhora em desfechos intermediários, como a detecção de tumores em estágios mais iniciais e a redução da necessidade de

tratamentos sistêmicos. Estudos locais mostram quedas na taxa de metástases regionais e à distância entre pacientes rastreados. Além disso, ele destacou que países com baixa adesão a programas de rastreamento, como a Holanda, apresentam mortalidade por melanoma significativamente maior. Mohr também ressaltou que o rastreamento alemão gerou maior conscientização populacional sobre o melanoma, contribuindo para diagnósticos precoces e maior procura por avaliação médica.

Mohr reconheceu, no entanto, as limitações do modelo atual. Apenas cerca de 30% da população elegível participa do rastreamento, e há uma dependência excessiva dos dermatologistas. Propôs a capacitação continuada de médicos generalistas, a implementação de nomogramas regionais de risco e o uso de inteligência artificial como ferramentas para tornar o processo mais eficiente. Ressaltou ainda que os custos do rastreamento podem ser compensados por economias na redução da morbidade e pela detecção precoce, sobretudo frente aos altos custos dos tratamentos modernos.

Na discussão que se seguiu, os debatedores encontraram convergências importantes. Ambos concordaram que o rastreamento universal e irrestrito é insustentável nos moldes atuais e que há necessidade de focar em estratégias dirigidas por risco. O rastreamento oportunístico e a integração entre educação populacional, capacitação médica e uso de tecnologia foram apontados como pilares de um modelo mais eficaz. Também se discutiu a importância de incluir, nas avaliações de impacto, a morbidade associada aos cânceres de pele não melanoma, frequentemente negligenciada.

Ao final da sessão, uma nova votação revelou aumento na proporção de participantes favoráveis ao abandono do rastreamento, subindo para 40%. Embora a maioria ainda apoiasse sua continuidade, o crescimento desse percentual demonstrou a força dos argumentos apresentados por Susana Puig e a relevância do tema.

O simpósio ressaltou a necessidade de reavaliar os modelos atuais de rastreamento do câncer de pele. Em um cenário de crescente incidência da doença e limitação de recursos, estratégias personalizadas, tecnologicamente integradas e baseadas em risco podem oferecer um caminho mais sustentável e clinicamente eficaz. O debate deixou claro que o foco deve migrar do rastreamento populacional irrestrito para modelos mais seletivos e racionais, preservando o acesso ao diagnóstico precoce, mas sem sobrecarregar desnecessariamente os sistemas de saúde.●

Parte do conteúdo deste artigo foi elaborado com o apoio das ferramentas Sonix AI (transcrição automatizada) e ChatGPT (OpenAI), utilizadas exclusivamente para fins de apoio técnico sob supervisão e revisão integral do autor.

Sobrediagnóstico do Melanoma

por Dr. Cícero Martins



O Congresso Mundial de Melanoma, realizado no início de abril em Atenas, na Grécia, reuniu os maiores especialistas da área para apresentar e, acima de tudo, debater as melhores condutas no tratamento dos cânceres cutâneos. Um dos principais tópicos abordados durante o simpósio foram as novas terapias para o melanoma, especialmente as estratégias para pacientes refratários à imunoterapia.

Sabe-se que, apesar da alta eficácia da imunoterapia — seja em combinação ou em monoterapia —, uma parcela significativa dos pacientes apresentará progressão da doença, seja por resistência primária, seja por resistência adquirida. Com isso, há um interesse crescente no desenvolvimento de alternativas terapêuticas para esse subgrupo de pacientes.

Um assunto que mereceu bastante destaque foi o uso de TILs (Tumor- infiltrating lymphocytes). Desde a década de 1990 já se conhecia a eficácia da terapia celular adotiva. Estudos conduzidos por Steven Rosenberg mostraram que linfócitos peritumoriais, quando selecionados e expandidos — geralmente com base em interleucina-2 (IL-2) — poderiam proporcionar grandes respostas em pacientes com melanoma avançado.

Mais recentemente, um tipo de TIL chamado Lifileucel obteve aprovação pelo FDA, com base em um estudo clínico no qual 168 pacientes — a grande maioria previamente tratados com imunoterapia anti-PD1 — foram randomizados para o uso de TILs ou de ipilimumabe. Observou-se uma sobrevida livre de progressão (PFS) de 7,2 meses versus 3,1 meses e uma taxa de resposta de 49% contra 21%, ambas favorecendo o braço com TILs.

É importante ressaltar que houve 20% de respostas completas, o que representa um marcador importante de duração de resposta, já que dados retrospectivos mostram 93% de sobrevida em 5 anos para esse subgrupo de pacientes. A maioria dos efeitos colaterais ocorreu durante o período de uso da quimioterapia linfodepletora com fludarabina e ciclofosfamida, ou durante a fase de expansão clonal com uso de IL-2.

O próximo passo seria trazer esse tratamento para linhas anteriores, uma vez que pacientes tratados com TILs após a exposição à imunoterapia apresentaram uma expressiva redução na taxa de resposta, quando comparados àqueles nunca expostos à imunoterapia (56% vs. 24%, respectivamente).

Com isso, foi apresentado o estudo IOV-COM-202, que avaliou a combinação de Lifileucel com Pembrolizumabe em pacientes não expostos à imunoterapia. Nesse estudo, observou-se uma taxa de resposta de 65%, sendo que 30% dos pacientes apresentaram resposta completa. O tempo mediano para resposta foi de 2,6 meses, e a mediana de duração da resposta ainda não havia sido alcançada. Mais uma

vez, o perfil de toxicidade ficou restrito, principalmente, às fases de quimiodepleção e expansão com interleucina.

Com base nesses dados, está em andamento um estudo de fase III avaliando a combinação de TILs com Pembrolizumabe em primeira linha.

Ainda em relação aos TILs, foi mencionada uma nova modalidade de terapia celular que dispensa a necessidade de expansão clonal com interleucina. O OBX-115 é uma nova abordagem de TILs estruturada para expandir *in vivo*, por meio da estimulação com mbIL-15, cuja atividade é regulada pela acetazolamida — uma droga já conhecida, com perfil de toxicidade muito mais favorável do que a IL-2, e que pode ser reutilizada em caso de necessidade de novas expansões.

Além disso, essa nova modalidade utiliza um regime quimioterápico de linfodepleção mais brando, reduzindo ainda mais o potencial de efeitos colaterais. Como apresentado posteriormente em outra sessão, o OBX-115 resultou em uma taxa de resposta de 67% em pacientes altamente tratados e refratários à imunoterapia, sendo que 83% apresentaram algum grau de redução tumoral — tudo isso com menor incidência de efeitos colaterais.

Em outra sessão, foram apresentadas novas opções de estratégias para pacientes refratários à imunoterapia. RP1 é uma nova modalidade de tratamento oncolítico intralesional, baseada em um vírus derivado do herpes simplex tipo 1 (HSV-1), geneticamente modificado para direcionar-se especificamente às células tumorais e estimular uma forte resposta imunológica antitumoral.

No estudo IGNYTE, 140 pacientes refratários ao uso de anti-PD1 (sendo que 45% também utilizaram anti-CTLA4, em combinação ou sequencialmente) foram tratados com RP1 intralesional associado ao Nivolumabe por 8 ciclos, seguidos de Nivolumabe isolado.

É importante destacar que, neste estudo, as lesões injetadas não eram apenas superficiais, mas incluíam também lesões viscerais, como hepáticas e pulmonares.

Observou-se uma taxa de resposta significativa de 33%, com reduções tanto em lesões tratadas quanto não tratadas. Cinquenta e três das 60 lesões viscerais não tratadas apresentaram algum grau de redução, demonstrando o potencial sinérgico entre os tratamentos.

A sobrevida global em 1 e 3 anos foi, respectivamente, de 75% e 55%. Está em andamento o estudo de fase III IGNYTE-3, com o objetivo de confirmar a eficácia dessa combinação.

Uma outra área de desenvolvimento são os biconjugados, anticorpos que se ligam a uma característica tumoral expressa na superfície da célula e a uma segunda proteína efetora. O principal exemplo é o Tebentafusp, a primeira droga aprovada especificamente para melanoma uveal, que se liga a

uma proteína fortemente expressa nesse tipo de tumor — a GP100 — e ao CD3, molécula responsável pela ativação das células T.

Uma das linhas de investigação envolve o uso do Tebentafusp em melanoma cutâneo, em combinação com imunoterapia. Nessa estratégia, pacientes previamente tratados apresentaram redução do volume tumoral de até 44%. Esse resultado motivaram o desenvolvimento de um estudo de fase 2/3 atualmente em andamento.

Outra estratégia promissora é a criação de células T direcionadas contra a proteína intracelular PRAME, amplamente expressa em tumores ginecológicos e melanomas. Um importante estudo em andamento avalia o uso de um tipo de célula T modificada chamada IMA203, direcionada especificamente a essa proteína. Por ser uma proteína intracelular, sua apresentação depende do HLA, sendo o IMA203 desenvolvido para pacientes com o alelo HLA-A*02:01.

No estudo de fase 1, foi observada uma taxa de resposta de 54% em pacientes com melanoma cutâneo e uveal — um resultado bastante expressivo dentro do contexto oncológico de refratariedade.

Por fim outras modalidades de tratamento como ADC's ou o uso de combinação de imunoterapia com inibidores de histona deacetilases estão sendo estudadas e podem trazer resultados importantes para uma população significante de pacientes portadores de melanoma carentes de opções terapêuticas.

Apesar dos inúmeros desafios ainda presentes no tratamento do melanoma refratário, os avanços recentes incluindo terapias celulares e abordagens personalizadas oferecem uma nova gama de possibilidades, trazendo para um futuro próximo, um horizonte promissor. ●

Sarcoma Pleomórfico Dérmico e Fibroxantoma Atípico: Entidades Raras com Características Comuns na Oncologia Cutânea

por Dr. Rodrigo Munhoz



Introdução

Os sarcos de partes representam um grupo heterogêneo de tumores mesenquimais incomuns, com mais de 90 subtipos descritos; apesar de sua raridade, algumas variantes dos sarcos se originam na pele, e o domínio do seu manejo é essencial aos profissionais afeitos ao cuidado das neoplasias cutâneas. Dentro os sarcos cutâneos, representados também pelo leiomiossarcoma cutâneo, dermatofibrossarcos protuberans, e sarcos vasculares (angiossarcoma e Sarcoma de Kaposi), o sarcoma pleomórfico dérmico (PDS) e o fibroxantoma atípico (AFX) ocupam lugar de destaque por suas semelhanças histológicas, evolução clínica distinta e desafios diagnósticos. Ambos ocorrem predominantemente em indivíduos idosos, em áreas de pele fotoexposta, e derivam de linhagens fibrohistiocíticas.[1]

A distinção entre essas duas entidades tem implicações prognósticas e terapêuticas importantes. Enquanto o AFX, descrito por EB Helwig nos anos 1960, é geralmente limitado à derme e apresenta excelente prognóstico, o PDS pode invadir estruturas profundas, recorrendo localmente ou apresentando metástases à distância numa parcela não desprezível de casos. Essa breve resenha visa revisar os aspectos clínicos, patológicos, moleculares e terapêuticos dessas entidades, com base na literatura atual e na experiência institucional.[1,2]

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

Tanto o AFX quanto o PDS acometem predominantemente pacientes do sexo masculino, na sétima ou oitava décadas de vida, e usualmente num contexto de exposição solar crônica. A incidência estimada é de 1 a 2 casos por milhão de habitantes por ano.[1,2] São tumores típicos de áreas fotoexpostas, como couro cabeludo, cintura escapular e extremidades superiores.[3] Fatores de risco adicionais incluem radioterapia prévia, imunossupressão, como em transplantados de órgãos sólidos, e também síndromes hereditárias específicas, como Xeroderma pigmentoso ou Síndrome de Li-Fraumeni.[1,2]

O AFX tende a ser superficial, confinado à derme, com crescimento exofítico, e raramente se associa a metástases (<1-5% dos casos), ainda que recorrências locais possam ocorrem, sobretudo frente a um tratamento inicial inadequado. Já o PDS se caracteriza por comportamento mais agressivo, com potencial invasão de hipoderme, fáscia, músculos e, eventualmente, metástases à distância em até 20% dos casos.[3]

Histopatologia e Biologia Molecular

Tanto o AFX quanto o PDS, apesar de certa controvérsia em sua classificação e diagnóstico, são hoje entendidos como espectros distintos de uma mesma doença e, de fato, compartilham muitas características histológicas: células pleomórficas, mitoses atípicas frequentes e padrão de crescimento desorganizado. No entanto, a presença de necrose, extensão para estruturas profundas, presença de invasão linfovascular ou perineural são fatores que favorece o diagnóstico de PDS.[4]

Da mesma forma, análises genômicas e epigenéticas têm contribuído para a compreensão da natureza comum dessas entidades. Estudos de sequenciamento genético de nova geração revelaram alterações frequentes nos genes TP53, CDKN2A, NOTCH, FAT1 e no promotor de TERT tanto no AFX quanto no PDS.[5] Perfis de metilação do DNA também sugerem um espectro biológico contínuo entre as duas doenças, reforçando a hipótese de que o PDS possa representar uma progressão do AFX.[6]

Diagnóstico

A apresentação clínica pode ser inespecífica, e usualmente marcada por lesões exofíticas/nodulares firmes e eritematosas ou isocrônicas à pele, com rápido crescimento (mesmo no caso do AFX) e ocasionalmente ulceradas. Diagnósticos diferenciais incluem o carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, melanoma amelanótico ou mesmo carcinoma de células de Merkel. O diagnóstico definitivo depende da avaliação histopatológica detalhada, com correlação clínico-radiológica. A revisão por patologista com experiência em tumores cutâneos é essencial, dada a sobreposição morfológica com outras neoplasias como carcinoma espinocelular, melanoma desmoplásico e sarcos de partes moles. Ao exame anatopatológico, é usual a presença de células fusiformes ou epitelioides em padrão estoriforme, com pleomorfismo variável e mitoses atípicas frequentes. As características imunohistoquímicas são semelhantes no AFX e PDS, com positividade para vimentina e CD10 em 90-100% dos casos, além de negatividade para marcadores melanocíticos ou neuroectodérmicos e epiteliais.[7]

Não há diretrizes consolidadas sobre o estadiamento por imagem. Em geral, para AFX a realização de exames de imagem não é recomendada de rotina. Já no PDS, a avaliação por tomografia ou ressonância é indicada em casos de lesões profundas, recorrentes ou maiores que 2 cm. No caso de lesões em couro cabeludo, a avaliação por imagem de modo a afastar a invasão da calota craniana é recomendada.[8]

Tratamento

O tratamento padrão para ambas as entidades é cirúrgico, com excisão completa e margens negativas. A excisão ampla convencional (WLE) com margens de 1 a 2 cm é amplamente utilizada, embora a cirurgia micrográfica de Mohs (MMS) ou a excisão por CCPDMA sejam alternativas em áreas anatômicas críticas.[9-11] Algumas evidências apontam uma menor taxa de recorrência local com MMS em comparação à WLE (2,0% vs. 8,7%), embora sem diferenças significativas na taxa de metástases.[9]. A radioterapia adjuvante pode ser considerada em casos de margens comprometidas ou recidivas locais, mas seu impacto no risco de recidiva ou permanece incerto. Da mesma forma, não há dados que embasem o uso da quimioterapia citotóxica adjuvante em pacientes submetidos à cirurgia com intuito curativo.

O prognóstico do AFX é geralmente favorável, com taxas de recidiva local de 7 a 10% e raras metástases. Já o PDS apresenta recorrência local em até 30% dos casos e metástases em até 20%, sendo o pulmão o principal sítio de disseminação. A maioria das metástases ocorre nos primeiros três anos após o diagnóstico inicial. Fatores de risco para desfechos desfavoráveis incluem sexo masculino, idade avançada, localização em cabeça e pescoço, e diâmetro tumoral superior a 15 mm. [10-12]

Para pacientes com doença irressecável ou metastática, a eficácia de agentes citotóxicos convencionais parece ser

modesta, com possível atividade demonstrada sobretudo com antraciclinas ou trabectedina.[1,2,13] Dados emergentes, porém, sugerem um possível espaço para uso da imunoterapia com bloqueadores de correceptores imunes, sobretudo frente ao potencial imunogênico do PDS, com respostas reportadas em pacientes tratados com agentes anti-PD-1. [14,15] Estudos transcriptômicos e de imunofenotipagem revelam, em subgrupos do PDS, uma alta carga mutacional, forte expressão de PD-L1, e densa infiltração por linfócitos T CD8+. [16,17] Análises adicionais demonstram expressão de marcadores de exaustão como LAG-3 e TIGIT, além de expressão sustentada de MHC-I.[18]

Considerações Finais

O AFX e o PDS representam variantes de um mesmo espectro de tumores fibrohistiocíticos que afetam caracteristicamente pacientes em idade avançada, sendo fundamental a diferenciação precisa entre essas entidades, especialmente frente à implicação prognóstica e terapêutica. O tratamento cirúrgico com margens negativas é essencial, e o papel da radioterapia adjuvante deve ser considerado com cautela.

Avanços no entendimento molecular e imunológico dessas neoplasias abrem novas perspectivas terapêuticas, especialmente no cenário metastático. A validação de biomarcadores preditivos e o desenho de ensaios clínicos específicos são passos essenciais para o aprimoramento do cuidado a essa população. ●

Referências

- STONEHAM, S. et al. Cutaneous sarcoma: A review and practical approach to management. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 48, n. 8, p. 866–872, 2023.
- MESSINA, V. et al. Management of skin sarcomas. *Surgical Oncology Clinics of North America*, v. 31, n. 3, p. 511–525, 2022.
- FRUERGAARD, O. et al. The incidence of atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma in Denmark from 2002 to 2022. *Surgical Oncology*, v. 57, p. 102147, 2024.
- GRIEWANK, K. G. et al. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma harbor frequent NOTCH1/2 and FAT1 mutations and similar DNA copy number alteration profiles. *Modern Pathology*, v. 31, n. 3, p. 418–428, 2018.
- CHEN, F. et al. Pleomorphic dermal sarcoma does not represent an entity different from atypical fibroxanthoma. *American Journal of Dermatopathology*, v. 44, n. 8, p. 620–621, 2022.
- KOEHLSCHE, C. et al. Genome-wide methylation profiling and copy number analysis in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas indicate a similar molecular phenotype. *Clinical Sarcoma Research*, v. 9, n. 1, p. 2, 2019.
- ORHOLT, M. et al. Immunohistochemical Characteristics of Atypical Fibroxanthoma and Pleomorphic Dermal Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Dermatopathology*, v. 44, n. 12, p. 913–920, 2022.
- NEWLANDS, C. et al. Pleomorphic dermal sarcoma. UK multidisciplinary team members have wide variation in opinions on management and pathways. *Clinical Surgical Oncology*, v. 3, n. 4, 100061, 2024.
- TOLKACHJOV, S. et al. Atypical fibroxanthoma: Systematic review and meta-analysis of treatment with Mohs micrographic surgery or excision. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 79, n. 5, p. 929–934, 2018.
- IBANEZ, M. A. et al. Prognostic factors, treatment, and survival in cutaneous pleomorphic sarcoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 83, n. 2, p. 388–396, 2020.
- ORHOLT, M. et al. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: Local recurrence and metastasis in a nationwide population-based cohort of 1118 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 86, n. 6, p. 1177–1184, 2023.
- ORHOLT, M. et al. Risk factors for local atypical fibroxanthoma recurrence and progression to pleomorphic dermal sarcoma: A meta-analysis of individualized participant data. *Journal of Surgical Oncology*, v. 126, n. 3, p. 555–562, 2022.
- SOLEYMANI, T. et al. Conception and management of a poorly understood spectrum of dermatologic neoplasms: Atypical Fibroxanthoma, Pleomorphic Dermal Sarcoma, and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma. *Current Treatment Options in Oncology*, v. 18, n. 8, p. 50.
- VIEIRA, A. C. et al. Response to anti-PD1 immunotherapy in patients with metastatic cutaneous sarcoma: case reports and literature review. *Oxford Medical Case Reports*, v. 2020, n. 1, p. omz138, 2020.
- KLEIN, S et al. First report on two cases of pleomorphic dermal sarcoma successfully treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*, v. 8, n. 12, p. 1665977, 2019.
- KLEIN, S et al. Immune-phenotyping of pleomorphic dermal sarcomas suggests this entity as a potential candidate for immunotherapy. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, v. 68, n. 6, p. 973–982, 2019.
- GAMBICHLER, T. et al. Intratumoural programmed cell death protein expression in 92 patients with atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, epub ahead of print, 2024.
- KLEIN, S et al. Integrative Analysis of Pleomorphic Dermal Sarcomas Reveals Fibroblastic Differentiation and Susceptibility to Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, v. 26, n. 21, p. 5638–5645, 2020.

Temas variados e de relevância da Conferência Mundial de Melanoma.

por Dr. Gilles Landman



1. Simpósio sobre biópsia líquida

Simpósio mostrando a utilidade da biópsia líquida e quais as aplicações:

A apresentação da pesquisadora Evi Lianidou – Atenas – Grécia iniciou-se comentando em que circunstâncias a biópsia líquida pode ser aplicada:

- i. Na detecção precoce de lesões metastáticas.
- ii. No acompanhamento de pacientes para identificar recorrência.
- iii. Na avaliação de pacientes que têm heterogeneidade molecular e que podem desenvolver clones metastáticos com diferentes mutações e que poderiam se beneficiar de terapias alvo específicas.
- iv. No estudo de ctDNA (DNA circulante), para os quais já existem protocolos para muitos tipos de câncer.
- v. Para estudo de Células Tumorais Circulantes (CTCs): com ou sem marcação de抗ígenos específicos (ex.: PD1/PDL1). Há vários ensaios aprovados pelo FDA com biópsias líquidas.

Em seguida abordou os tipos de teste que podem ser utilizados para estudo de CTCs e ctDNA?

- i. Para identificar mutações pontuais de DNA, perfil mutacional, metilação, miRNAs, etc.
- ii. Para estudar biomarcadores – como PDL1 nas células
- iii. Para realizar oncogramas e secretomas, etc.

Informou que já há expertise sedimentada em câncer de mama, colorretal e de próstata.

Em resumo, a avaliação de pacientes por biópsia líquida ou células tumorais circulantes tem importância para analisar células tumorais em circulação ou ctDNA e estratificar pacientes por risco e também para acompanhamento do tratamento.

Finalmente, comentou que se houver interesse no assunto, há associações e sociedades de biópsia líquida, como abaixo mencionado:

- International Líquid Biopsy Society (ILSB): <https://islb.info/>
- International Liquid Biopsy Standardization Alliance (ILSA): <https://fnih.org/our-programs/international-liquid-biopsy-standardization-alliance-ilsa/>

Seguiu-se a apresentação do pesquisador Christopher Gebhardt – Hamburgo – Alemanha que apresentou dados sobre o uso de avaliação de DNA por TC ultrassensível em plasma de pacientes recebendo inibidores de check-point. A sensibilidade é de 2,3 ppm em até 29% de todos os casos positivos. Estudos preliminares indicam que quando o DNA tumoral não é detectado, nenhuma recidiva ocorreu durante o seguimento. Em 76,9% (n=10/13) dos pacientes com recorrência durante terapia adjuvante para melanoma,

foi encontrado ct-DNA pelo método. Este tem sido utilizado em neoplasias de mama e melanoma, avaliando os seguintes genes, até o momento: BRAF, NRAS, EGFR, NRAS, S100. Prevê que em futuro próximo, será rapidamente incorporada no arsenal de acompanhamento de pacientes, especialmente nos protocolos (adjuvante e neoadjuvante).

O oncologista de Manchester – Reino Unido, Paul Lorigan, mencionou quais os objetivos a serem alcançados em protocolos de pesquisa que utilizam a detecção de DNA circulante: 1. ctDNA – permite análise molecular comparável ao RECIST. 2. Estudos para avaliar doença residual mínima, recidiva molecular, estudos de heterogeneidade etc. Entretanto, a detecção de ctDNA é dependente da sensibilidade do ensaio. Por fim, mencionou haver um ensaio clínico denominado CAcTUS: "Circulating tumor DNA guided therapy switch", em andamento.

2. Houve duas conferências magnas iniciais (Keynote):

A primeira pelo pesquisador David Whiteman – Brisbane – Austrália, que discutiu a "Epidemia de câncer de pele: há luz no fim do tunel?". Os carcinomas espinocelulares cutâneos, avaliados pela IARC com versão da Globocan 2022, apresentam um mapa de mortalidade. Os países com maior mortalidade por 100.000 habitantes desta neoplasia são o Chipre (3,0), a Macedônia do Norte (2,9), a Romenia (2,8), a Irlanda (2,3), Latvia e Sérvia (2,2). Também os carcinomas de células de Merkel estão com incidência crescente em países como EUA, Austrália, Nova Zelândia, Noruega e Escócia. Em vários países o diagnóstico de melanoma *in situ* tem aumentado significativamente. Em todos os países, a incidência de melanoma está crescendo em idosos. Quando se avalia melanomas por espessura, o grupo de melanomas espessos continua sendo diagnosticado e tem aumentado sua incidência (4,4 por 100.000 habitantes) em caucasianos dos EUA. Por quê? Como estão escapando da vigilância? Entretanto, o estudo da mortalidade por melanoma na Europa tem indicado que na última década (2010-2020), houve queda na maioria dos países. (Koczkoda et al, Cancers, 2023 12:1514).

A segunda conferência magna foi proferida por Alan Hunter Shain - UCSF – EUA.

Mencionou os estudos de biologia molecular de melanócitos, queratinócitos e fibroblastos em coortes grandes. Ao avaliar os queratinócitos, notou-se que em sua maioria apresentam menor carga mutacional, indicando resistência ao efeito deletério da radiação ultravioleta. Entretanto, um pequeno grupo tem maior carga mutacional do que os melanócitos. De acordo com uma investigação baseada em estudos genéticos de células isoladas, quando encontradas mutações em TP53 ou NOTCH1, os queratinócitos tendem a exibir uma maior carga mutacional. Além disto, quando carcinomas espinocelulares se originam em queratose actínica, mutações no promotor do gene TERT e em CDKN2A são mais frequentes, assim como a inativação de ARID2 ativação da via MAPK.

3. Simpósio sobre Inteligencia artificial (IA) em dermat-oncologia

O dermatologista e pesquisador Allan Halpern, comentou que a IA tem sido utilizada tanto para análise de imagens como em todo o espetro dos cuidados médicos. Um estudo em andamento é a classificação por IA para distinção entre melanoma e não-melanomas. Há programas sendo utilizados na prática, com programas públicos como Google Lens utilizados para a pele e que auxiliam no diagnóstico. Outros programas sugeridos são o TelacDoc, Doctor on Demand, entre outros. Além disto estão sendo desenvolvidos dermatoscópios associados à IA. Criou-se uma sociedade, a "International Society of Imaging

Collaboration (ISIC)", uma colaboração internacional entre a indústria e a academia para estudo de imagens de pele no intuito de reduzir o número de cânceres de pele. Porém há grandes desafios anuais para o ISIC, pois aparentemente, o desempenho da IA é melhor que o de especialistas em dermatologia clínica. Por exemplo, em um estudo, de 15 lesões mais atípicas selecionadas pela IA em pacientes, 78% eram melanomas. O problema é que a IA precisa ser mais representativa na população e não apenas de centros de referência. Além disso, é necessário determinar que pacientes selecionar, quais lesões avaliar e também, estabelecer critérios e parâmetros de confiabilidade para a imagem adquirida. Outro desafio é a aprovação de marcos regulatórios e de garantia de qualidade.●

Direções futuras no tratamento do carcinoma de células escamosas da pele

por Dr. José Antonio Jabur da Cunha



Dante do desafio de palestrar para uma plateia de especialistas sobre o futuro do tratamento do carcinoma de células escamosas (CEC) da pele — em outras palavras, “para onde estamos indo” — a Dra. Chrysaline Schmults (Professora Associada de Dermatologia da Harvard Medical School, Vice-Chefe de Oncologia Cirúrgica do Departamento de Dermatologia do Brigham and Women’s Hospital e Ex-Presidente do Painel de Diretrizes do NCCN para Câncer de Pele Não Melanoma) optou por um caminho menos óbvio, propondo à plateia uma reflexão: “para onde deveríamos ir?”

Apesar de semelhantes, são perguntas bastante distintas onde a segunda, mais propositiva, exige intenção, revisão crítica e capacidade de imaginar o que ainda não é realidade e, de identificar as lacunas que devemos preencher:

*“I have a dream that one day, no *in situ* carcinoma will have surgery as a first-line treatment. I have a dream that all skin carcinomas requiring surgery will undergo Mohs or Tübingen and complete margin examination until clear margins are achieved, because this is what cures people the best.”* C. Schmults

Desta maneira organizou-se de forma didática os principais pontos que ainda se interpõem entre o estado atual do tratamento do CEC e aquilo que poderíamos — e, na visão dela, deveríamos — ser capazes de oferecer aos nossos pacientes no futuro.

Tratamento tópico do carcinoma de CEC *in situ*

A proposta de substituir a cirurgia como primeira linha para o tratamento do CEC *in situ* se apoia em dados crescentes que evidenciam a eficácia de abordagens tópicas bem conduzidas. A Dra. Schmults apresentou estudos recentes com resultados expressivos, colocando em xeque a necessidade de ressecções sistemáticas como primeira linha terapêutica nesse cenário.

Em um estudo publicado em 2025 no *Journal of the American Academy of Dermatology* verificou-se uma taxa de sobrevida livre de recidiva em dois anos de 95% para CEC *in situ*.¹ Esses números ganham ainda mais força diante do esquema terapêutico utilizado: uma combinação de 5-fluorouracil (5-FU) e calcipotriol aplicada duas vezes ao dia, por apenas cinco dias, em lesões faciais. Trata-se de um protocolo curto, bem tolerado e com perfil de adesão superior aos esquemas mais longos tradicionalmente utilizados com imiquimode ou 5-FU isoladamente.¹

Além disso, a associação entre 5-FU e calcipotriol parece oferecer benefícios imunológicos duradouros. Um outro estudo avaliou a eficácia da combinação de calcipotriol e 5-fluorouracil (5-FU) na prevenção de CEC em áreas previamente tratadas de ceratoses actínicas (AKs) na face e couro

cabeludo.² A população avaliada incluiu inicialmente 130 participantes de um ensaio clínico randomizado, sendo 64 alocados para o grupo intervenção (calcipotriol + 5-FU) e 66 para o grupo controle (vaselina + 5-FU). Apesar de perdas por seguimento e exclusões por uso de imunossupressores, a análise final incluiu 86 pacientes para os desfechos de um ano, 85 para dois anos e 84 para três anos de acompanhamento.

Durante o acompanhamento de até 1.500 dias, houve uma redução significativa na incidência de novos CECs na face e couro cabeludo dos pacientes que receberam a combinação calcipotriol + 5-FU. Apenas 2 de 30 pacientes do grupo intervenção desenvolveram CEC nessas áreas nos três anos após o ensaio, em comparação a 11 de 40 pacientes no grupo controle (hazard ratio: 0,215; IC 95%: 0,048–0,972; p = 0,032).

Por fim, análise de biópsias obtidas durante o seguimento demonstrou um aumento significativo na densidade de células T CD4+ e CD8+ residentes (Trm) na epiderme de áreas previamente tratadas com a combinação calcipotriol + 5-FU, reforçando a hipótese de que a persistência dessas células pode ter papel central no efeito quimiopreventivo observado.

Essas novas evidências abrem espaço para que as terapias tópicas e imunomoduladoras possam assumir um maior protagonismo no tratamento de lesões *in situ* no futuro. Naturalmente, dada a extensa variabilidade clínica do CEC *in situ*, permanece indispensável a avaliação criteriosa caso a caso para a eleição do melhor tratamento a ser instituído. Porém, o tratamento tópico apresentado parece ser especialmente útil em lesões as planas, associadas a campo de cancerização, ou localizadas em áreas anatomicamente delicadas e em pacientes com contraindicações à cirurgia.

Controle das margens na cirurgia do CEC

Ao abordar o tratamento do CEC invasivo, a Dra. Schmults apresentou dados que reforçam o benefício da cirurgia com controle completo de margens, seja pela técnica de Mohs ou pela variação europeia conhecida como Tübingen, ambas consideradas formas diferentes de avaliação completa histológica das margens - PDEMA, peripheral and deep en-face margin assessment.

Um estudo retrospectivo de coorte, publicado em 2019 por um grupo holandês, demonstrou que pacientes com CEC invasivo apresentaram uma taxa de cura 5% superior quando submetidos à cirurgia de Mohs, em comparação com a excisão convencional.³ Embora essa diferença possa parecer modesta, em números absolutos seu impacto em escala populacional é expressivo, considerando a alta incidência do CEC. Estima-se que, apenas nos Estados Unidos, ocorram cerca de 1,5 milhão de casos novos de CEC por ano. Neste cenário, a adoção sistemática do controle adequado das margens poderia evitar recorrências em aproximadamente 75 mil pacientes ao ano, e com isso, evitar os desfechos negativos associados

ao manejo do tumor recidivado, que agora tende a evoluir de modo mais agressivo e mais refratário ao tratamento.

Resultados semelhantes também têm sido observados com a técnica de Tübingen, e estudos comparativos demonstram taxas de cura equivalentes entre ambas. A principal vantagem dessas abordagens é o controle histológico completo das margens — tanto laterais quanto profundas — o que se traduz em maior segurança oncológica, especialmente em tumores de risco elevado.

Em um outro estudo publicado no *JAMA Dermatology* em maio deste ano (2025), coordenado pela própria Dra. Schmults, foram avaliados desta vez os pacientes com CEC de alto risco. Estes casos foram definidos pela presença de dois ou mais dos seguintes fatores: diâmetro ≥ 2 cm; invasão além do tecido subcutâneo; diferenciação pobre; invasão perineural por nervo de grande calibre. A coorte incluiu 216 indivíduos com idade média de 73,5 anos (desvio padrão de 13,3 anos), dos quais 69,9% eram homens. O tempo mediano de seguimento foi de 33,1 meses. Utilizou-se pareamento por escore de propensão (propensity score matching) para controle das variáveis de confusão, conferindo ao estudo qualidade metodológica comparável à de um ensaio clínico randomizado.

O estudo revelou que ao final de três anos, os pacientes tratados com excisão convencional (WLE) apresentaram taxas significativamente maiores de desfechos negativos quando comparados aos tratados com cirurgia de Mohs. As taxas cumulativas de recorrência local foram de 19,8% no grupo WLE versus 9,6% no grupo Mohs, com uma razão de risco específica (HR) de 2,33 (IC de 95%: 1,39 a 3,92; $p = 0,001$). O risco de metástase linfonodal foi de 17,9% no grupo WLE em comparação a 11,0% no grupo Mohs (HR: 1,80; IC 95%: 1,07 a 3,02; $p = 0,03$). Para metástase à distância, observou-se uma taxa de 8,4% no grupo WLE versus 4,4% no grupo Mohs, com uma razão de risco de 2,10 (IC 95%: 0,97 a 4,57; $p = 0,06$), demonstrando tendência à significância estatística.

Quando considerados todos os tipos de recorrência (local, linfonodal ou distante), a incidência cumulativa foi de 32,0% no grupo tratado com excisão convencional e de 15,8% entre os pacientes submetidos à cirurgia de Mohs (HR: 2,38; IC 95%: 1,57 a 3,61; $p < 0,001$). Mais importante ainda, a taxa de mortalidade específica por câncer foi significativamente menor no grupo Mohs: 7,1% contra 17,5% no grupo WLE (HR: 2,74; IC 95%: 1,54 a 4,88; $p = 0,001$).⁴

A análise dos dados permite ainda estimar que aproximadamente 10% dos casos de CEC apresentam dois ou mais fatores de risco. Extrapolando esse percentual à incidência mundial de cerca de 3 milhões de casos anuais,⁵ estima-se que 300 mil pacientes seriam incluídos neste grupo. A adoção universal da cirurgia com controle completo de margens nesse subgrupo teria o potencial de reduzir pela metade a mortalidade específica, o que representaria cerca de 30 mil vidas salvas por ano — número comparável à metade das mortes anuais por melanoma em todo o mundo.⁵ Além disso, mesmo entre pacientes com apenas um fator de risco isolado, observou-se uma redução de 6,5% no risco composto de recorrência, metástase ou óbito por CEC, quando comparada a excisão convencional versus a cirurgia de Mohs.⁴

O racional para a superioridade da cirurgia de Mohs e da técnica de Tübingen (técnicas de PDEMA) está na abrangência da avaliação histológica das margens. Enquanto a excisão convencional com cortes verticais analisa apenas cerca de 1% da superfície marginal sob o microscópio — o que favorece a perda de focos de invasão perineural ou disseminação focal — as técnicas de PDEMA permitem a avaliação completa da periferia e do plano profundo da peça cirúrgica. Este estudo enfatiza a importância da ressecção cirúrgica completa do tumor através do controle adequado das margens na redução do risco de recidiva e óbito decorrente da doença.

Tratamento neoadjuvante do CEC avançado

Ainda no campo dos CECs agressivos, é sabido que eventualmente a cirurgia isoladamente não é capaz de oferecer bons resultados aos pacientes, e que nestes casos, a associação de terapias adjuvantes ou neoadjuvantes podem ser benéficas. Um estudo de grande repercussão publicado em 2022 no *New England Journal of Medicine* avaliou o cemiplimabe como terapia neoadjuvante em pacientes com carcinoma espinocelular cutâneo ressecável em estágio II, III ou IV (MO). Os pacientes receberam cemiplimabe na dose de 350 mg a cada 3 semanas, por até quatro doses, antes de serem submetidos à cirurgia com intenção curativa.

Dos 79 pacientes tratados, 40 (51%; IC 95%: 39% a 62%) atingiram resposta patológica completa, enquanto outros 10 pacientes (13%; IC 95%: 6% a 22%) apresentaram resposta patológica maior (definida como presença de células tumorais viáveis representando $\leq 10\%$ do espécime cirúrgico). Eventos adversos de qualquer grau foram registrados em 69 pacientes (87%) enquanto eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 14 pacientes (18%).

Frente aos dados atuais resta ainda a questão sobre qual seria o paciente ideal para terapia neoadjuvante no tratamento do CEC de alto risco. Neste sentido Dra Schmults trouxe sua experiência de como têm tentado selecionar estes casos: pacientes com doença ressecável borderline (o tratamento cirúrgico é possível mas com alta morbidade); que apresentam elevado risco de recidiva mesmo após obtenção de margens livres; pacientes com invasão linfovacular positiva (mesmo em tumores pequenos); pacientes com metástases em trânsito.

No entanto, identificar com maior precisão os pacientes com alto risco de recidiva, mesmo após tratamento cirúrgico adequado, e que podem se beneficiar de terapia neoadjuvante, continua sendo um objetivo importante. Um estudo demonstrou que o uso do painel de expressão de 40 genes (40-GEP) em associação aos critérios de risco do Brigham and Women's Hospital (BWH) foi superior ao uso isolado dos critérios BWH na predição de metástases.⁶

Ainda nesse contexto, foi apresentada uma calculadora de risco (<https://riscsc.scoutconsortium.org>), de acesso clínico, baseada em critérios clínicos e histopatológicos — sem incluir o 40-GEP — e construída a partir da análise de mais de 23.000 casos de CEC.⁷ Além de separar os riscos de acordo com o tipo de cirurgia adotada, segundo os autores, essa ferramenta apresenta ainda desempenho superior aos sistemas tradicionais de estratificação de risco e oferece uma estimativa individualizada das probabilidades de recidiva local, metástases e óbito, expressas em valores percentuais.

A apresentação da Dra. Schmults destacou avanços relevantes e propôs uma revisão crítica dos paradigmas atuais no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo. A ampliação do uso de terapias tópicas imunomoduladoras para lesões *in situ*, a consolidação das técnicas cirúrgicas com avaliação histológica completa de margens nos casos invasivos, e a incorporação criteriosa da terapia neoadjuvante em subgrupos de alto risco parecem representar direções

promissoras para a melhoria dos desfechos clínicos. A adoção mais ampla dessas estratégias dependerá da validação através estudos prospectivos, da implementação de ferramentas de estratificação de risco mais acuradas e do acesso equitativo às tecnologias e técnicas envolvidas. Tais avanços têm o potencial de refinar a abordagem terapêutica do CEC, com impacto significativo na redução da morbidade, recorrência e mortalidade associadas à doença. ●

Referências

1. Loranger, N, Mirza, NM, Lee T, Lowder E, Karn E, Libby T, Ruiz E, Guggina L. Combined topical 5-fluorouracil and calcipotriene effectively treats superficial keratinocyte carcinomas: A retrospective cohort study from 2 academic centers. *J Am Acad Dermatol.* 2025 Mar;92(3):610-612.
2. Rosenberg AR, Tabacchi M, Ngo KH, Wallendorf M, Rosman IS, Cornelius LA, Demehri S. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI Insight.* 2019 Mar 21;4(6):e125476.
- 3 Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, Voorham Q, Mooyart AL, Vijlder HC, Nijsten T, Bos R. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2019 Aug;181(2):338-343
4. Wang DM, Vestita M, Murad FG, Morgan FC, Rowley R, Rettig EM, Lotter W, Waldman AB, Ruiz ES, Schmults CD. Mohs Surgery vs Wide Local Excision in Primary High-Stage Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2025 May 1;161(5):508-514.
5. Liu C, Liu X, Cao P, Li x, Xin H, Zhu S. Global, regional, national prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years of cutaneous squamous cell carcinoma and trend analysis from 1990 to 2021 and prediction to 2045. *Front Oncol.* 2025 Feb 6;15:1523169.
6. Ruiz E et al. CLO25-055: Metastasis-Free Survival Prediction With the 40-Gene Expression Profile Test in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Risk Stratified According to the National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025 Mar 28;23(3.5):CLO25-055.
7. Jambusaria-Pahlajani et al. riSCC: A personalized risk model for the development of poor outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2025 Feb 28;S0190-9622(25)00373-1

“Sobrediagnóstico” do melanoma

por Dra. Aline Piol



INTRODUÇÃO

Estamos acompanhando um aumento exponencial do número de casos de melanoma nas últimas décadas, entretanto o número de mortes por melanoma se mantém praticamente o mesmo nos últimos anos. Esta desproporção entre o número de casos e o número de óbitos levantou um debate interessante entre especialistas em oncologia cutânea sobre o fenômeno do ‘sobrediagnóstico’ do melanoma e seus impactos a nível individual e social.

O ‘sobrediagnóstico’ não é um fenômeno específico do melanoma e pode acontecer em várias outras condições médicas. É definido pelo aumento do número de diagnósticos de uma doença ou condição, no caso da oncologia, de um tumor, que nunca causaria sintomas e nem teria potencial para levar à morte. Uma das principais características estatísticas do ‘sobrediagnóstico’ é o aumento do número de casos de uma determinada doença, sem um respectivo aumento na mortalidade por esta doença, que é exatamente o que está acontecendo com o melanoma.

Argumenta-se que esses dados podem refletir, não só o aumento da detecção precoce de melanomas finos, mas também os avanços terapêuticos para tumores avançados, que impactaram significativamente na redução da mortalidade. Além disso, as evidências apontam para um aumento real na incidência do melanoma, particularmente em homens mais velhos.

Porém, embora estejamos diagnosticando mais precocemente e curando um maior número de pacientes, se analisarmos os dados com mais atenção, vamos constatar alguns vieses importantes e chegar à conclusão de que o sobrediagnóstico do melanoma é um fato e que embora não seja, necessariamente um problema grave e não cause danos médicos significativos aos pacientes individualmente, é um tema complexo e pode ter efeitos negativos econômicos e emocionais.

Um dos problemas decorrentes do sobrediagnóstico do melanoma é que ele pode levar ao “sobretretamento” e causar danos reais ao paciente. Um exemplo disso é o lentigo maligno (LM). Alguns estudos apontam que menos de 5% dos casos de LM evoluem para melanoma invasivo. Porém, apesar do seu baixo potencial de letalidade e do seu comportamento indolente na maioria dos casos, as diretrizes atuais de melanoma recomendam tratamento com cirurgias extensas, o que pode ter um impacto importante, especialmente em pacientes idosos e em áreas nobres como a face.

Mas o principal problema do sobrediagnóstico do melanoma não é a nível individual para cada paciente, pois por mais que se argumente que o paciente possa ser prejudicado pelo impacto psicológico do diagnóstico de um câncer e

por um tratamento, geralmente cirúrgico, com impacto físico, emocional e econômico, vários autores levantam o contraponto de que os danos de se remover uma lesão inicial são relativamente pequenos diante do benefício de aumentar a atenção desse paciente para a adoção de medidas de prevenção e para um acompanhamento dermatológico mais próximo, permitindo a detecção de outros problemas no futuro.

O problema envolve toda a cadeia de cuidados, desde o médico generalista, que fica com um limiar mais baixo para encaminhar ao dermatologista, que por sua vez está com um limiar mais baixo para indicar biópsias e por fim os patologistas, que, recebendo um número maior de lesões melanocíticas atípicas, acabam ficando com limiar mais baixo para diagnosticar como melanoma, lesões que não possuem atributos convincentes de neoplasias malignas. O ‘sobrediagnóstico’ pode levar a um desperdício de esforço no manejo de lesões benignas como malignidades, desviando o foco de clínicos e epidemiologistas para a detecção e manejo adequado dos melanomas que realmente oferecem risco.

Isso tem um custo financeiro e psicológico que deve ser pesado e discutido, principalmente quando envolve ações a nível populacional e pode ter um impacto importante nos estudos sobre os melanomas.

Dois aspectos principais confluíram para a formação desse cenário de sobrediagnóstico: um aumento nos esforços de detecção precoce ao longo das últimas décadas e mudanças na classificação histopatológica de lesões melanocíticas atípicas, expandindo os critérios para definição do que é melanoma *in situ*, abrangendo lesões antes classificadas como nevos displásicos.

SUPERDEFINIÇÃO DO MELANOMA

Algumas mudanças na última classificação de patologia da OMS para tumores melanocíticos impactaram diretamente no sobrediagnóstico do melanoma, especialmente nos casos de melanoma *in situ*, que tiveram um aumento exorbitante na incidência a nível global. A partir de 2024, a OMS modificou alguns critérios e passou a classificar como melanoma *in situ*, algumas lesões com um alto grau de atipia, que anteriormente eram classificadas como benignas.

Além disso, como os critérios de análise morfológica são subjetivos, as lesões limitrofes, ainda possuem uma alta taxa de discordância na classificação, mesmo entre patologistas experientes, e em casos dúbios a tendência dos patologistas é classificar essas lesões como melanoma.

AUMENTO DA DETECÇÃO

Em relação ao aumento da detecção, muito se deve ao aumento da conscientização da população sobre o melanoma,

alcançada com décadas de campanhas educacionais em massa e ao investimento crescente em programas de rastreamento, mas muito se deu pela rápida evolução das ferramentas de diagnóstico, permitindo o reconhecimento cada vez mais precoce do melanoma.

A dermatoscopia desempenhou um papel crucial nessa mudança, já que o dermatoscópio é um dispositivo portátil disponível em qualquer ambiente e que aumenta substancialmente a acurácia diagnóstica para o melanoma.

A partir do advento da dermatoscopia na década de 1980, o avanço do arsenal tecnológico para diagnóstico precoce do melanoma segue crescendo numa velocidade impressionante, com equipamentos de mapeamento corporal total integrados à inteligência artificial e outras tecnologias que podem ser associadas para aumentar a especificidade diagnóstica, como a dermatoscopia ampliada, a microscopia confocal e a tomografia de coerência óptica.

O CICLO DO SOBREDIAGNÓSTICO

O aumento da incidência do melanoma alimenta o chamado "ciclo do sobrediagnóstico". Se temos mais pessoas conscientizadas sobre o melanoma, maior será a procura por dermatologistas para examinar lesões suspeitas. O aumento da incidência, por sua vez, deixa os dermatologistas mais atentos, procurando diagnosticar cada vez mais precocemente o melanoma, indicando biópsias para lesões cada vez mais iniciais, aumentando a detecção de lesões muito iniciais e reforçando a sensação de perigo e retroalimentando este ciclo.

Alguns trabalhos demonstram uma incidência de melanoma proporcionalmente maior em populações com maior concentração de dermatologistas e em populações submetidas a programas de rastreamento. Um exemplo interessante é o estudo australiano Sun and Health Study, um coorte com mais de 40 mil adultos acompanhados por até 7 anos, que sugere uma taxa de detecção de melanomas 25% maior entre o grupo rastreado.

SUGESTÕES DOS ESPECIALISTAS

Algumas sugestões foram levantadas nos debates entre especialistas para resolver o problema.

1. Aumento do acesso a tecnologias de Mapeamento Corporal Total (MCT) e Dermatoscopia Digital Sequencial (DDS)

Em contraste com exames estáticos, essas técnicas fornecem informações sobre a dinâmica biológica das lesões. Elas melhoram a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico de melanoma e reduzem o número de excisões ao revelar a estabilidade biológica de lesões que poderiam ter sido consideradas suspeitas em um primeiro exame. Atualmente, seu uso é limitado a indivíduos de altíssimo risco devido à exigência significativa de tempo e experiência, o que restringe seu impacto a nível populacional. No entanto, a nova geração de MCT 2D e o desenvolvimento de MCT 3D oferecem documentação rápida da superfície total da pele com qualidade sem precedentes, o que pode tornar essas tecnologias mais acessíveis num futuro próximo.

2. Utilização da Inteligência Artificial (IA) associada às tecnologias de Mapeamento Corporal Total e aplicada à análise histopatológica das lesões melanocíticas

A IA tem o potencial de melhorar a precisão diagnóstica do MCT/ DDS e pode maximizar seu impacto, reduzindo

excisões desnecessárias. No entanto, os algoritmos precisam ser desenvolvidos com uma aplicação clínica clara, em conjuntos de dados diversos e com relatórios padronizados. A IA aplicada a imagens histológicas também é promissora, mas a falta de critérios objetivos no diagnóstico patológico ainda é um desafio para o treinamento dos algoritmos.

3. Melhor definição anatomo-patológica do melanoma, excluindo lesões melanocíticas de baixo potencial maligno

Alguns autores sugerem modificar a nomenclatura e não chamar de melanoma lesões atípicas de baixo risco de metástase ou recorrência local. Eles tentam demonstrar que melanomas com os seguintes critérios: idade < 45 anos, espessura < 0,8 mm, ausência de crescimento vertical, ulceração ou regressão e nível de Clark I são tumores sem potencial de letalidade. Seriam os chamados "melanomas com risco zero" e só rariamente esses casos teriam potencial de recidiva e metástase. Eles propõem que esses tumores deveriam ser reclassificados com outra nomenclatura: Neoplasia melanocítica de baixo potencial maligno "MNLMP" ou Neoplasia melanocítica de baixo risco (in situ).

Uma definição diagnóstica mais precisa ainda não foi validada e uma solução possível é a associação da histopatologia com marcadores imunohistoquímicos e com testes moleculares.

4. Aumento do Limite para Biópsia/Excisão

Embora proposto por alguns autores, voltar a usar o diâmetro clínico como critério para excisão expõe uma questão ética importante, pois é sabido que, mesmo sendo raros, melanomas pequenos (< 6mm) já podem ser invasivos e potencialmente agressivos.

5. Reconsideração das recomendações de tratamento para tumores minimamente agressivos

O lentigo maligno (LM) é o tumor que causa mais controvérsia quanto ao "sobretretamento". Alguns autores argumentam que o manejo recomendado (margens mais amplas ou excisões em etapas, com controle de margem) requer um custo significativo e pode levar a cirurgias potencialmente mutilantes, o que seria questionável como tratamento de um tumor com "possível menor chance de invadir a derme". Dados recentes sugerem que a cirurgia conservadora seguida de tratamento tópico com imiquimode adjuvante pode oferecer taxas de cura aceitáveis para LM, abordando parcialmente o problema.

Essas medidas são consideradas passos lógicos e razoáveis para mitigar os efeitos negativos do 'sobrediagnóstico' no momento. No entanto, uma solução definitiva requer uma maior eficiência na acurácia diagnóstica do melanoma. Atualmente, o padrão ouro no diagnóstico do melanoma é a histopatologia, que é puramente morfológica, subjetiva e estática e não leva em conta o curso biológico. Idealmente, o diagnóstico de melanoma deve envolver uma "avaliação dinâmica da biologia" para identificar lesões com potencial para invadir ou metastatizar. No futuro, testes moleculares ou outros testes, combinados com histopatologia e IA, podem melhorar as previsões sobre quais melanomas se disseminarão.

A grande questão é que ainda não temos ferramentas validadas para prever o comportamento biológico dessas lesões iniciais e provavelmente muitas delas não teriam impacto real na saúde dos pacientes. Enquanto algumas lesões in situ possuem um comportamento indolente, como a maioria das lesões de lentigo maligno, que podem crescer por anos

e permanecer *in situ* sem nunca evoluir para melanoma invasivo, outras lesões podem ter um comportamento muito agressivo, com alto potencial de morbimortalidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os autores que discorrem sobre o tema concordam que o sobrediagnóstico de melanoma é um problema real com impactos negativos econômicos e emocionais. Embora o sobrediagnóstico em si não cause danos médicos significativos ao paciente individualmente, o sobretratamento de lesões indolentes é uma preocupação importante e a perpetuação do ciclo do sobrediagnóstico pode causar uma sobrecarga nos sistemas de saúde comprometendo recursos que poderiam ser mais bem utilizados.

Mas apesar do problema epidemiológico em torno do sobre-diagnóstico, a tomada de decisão médica é livre e deve se basear na ética, na ciência e na tecnologia disponíveis. Nenhum clínico ou paciente quer correr o risco de não excisar uma lesão suspeita de melanoma devido a um problema epidemiológico e ser surpreendido por um desfecho negativo no futuro. Nas palavras de um dos autores, “tratamos humanos, não números”.

Finalizo com uma ressalva de que a questão do ‘sobrediagnóstico’ do melanoma ainda não é um problema epidemiológico no Brasil. Na realidade brasileira, os melanomas nos estádios iniciais ainda são a minoria, correspondendo a apenas 32% do total dos casos, enquanto na Austrália, na Europa e nos EUA, onde o ‘sobre-diagnóstico’ está atualmente em debate, os casos de melanoma *in situ* representam a maioria dos diagnósticos de melanoma. ●

Referências

1. NAVARRETE-DECHEINT, C.; LALLAS, A. Overdiagnosis of melanoma: is it a real problem? *Dermatology Practical & Conceptual*, \[S.L.\], v. 13, n. 4, p. e2023246, 2023.
2. BETZ-STABLEIN, B.; SOYER, H. P. Overdiagnosis in melanoma screening: is it a real problem? *Dermatology Practical & Conceptual*, \[S.L.\], v. 13, n. 4, p. e2023247, 2023.
3. WU, Z. et al. Impact of alternative diagnostic labels for melanoma *in situ* on management choices and psychological outcomes: protocol for an online randomised study. *BMJ Open*, \[S.L.\], v. 14, n. 12, p. e089558, dez. 2024. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-089558.
4. BERKMAN, L. F. et al. Cohort profile: the QSkin Sun and Health Study. *International Journal of Epidemiology*, \[S.L.\], v. 41, n. 4, p. 929–929f, ago. 2012. DOI: 10.1093/ije/dys064
5. PANDEYA, N.; OLSEN, C. M.; NEALE, R. E.; WHITEMAN, D. C. Melanoma as a detection dependent cancer: proxy measures of screening and surveillance associated with 3-year incidence of detection procedures for skin cancer in a national prospective study. *British Journal of Dermatology*, \[S.L.\], v. 192, n. 2, p. 238–246, 24 jan. 2025. DOI: 10.1093/bjd/bjae372.
6. GOLDSMITH, S. M. The rapid rise in cutaneous melanoma diagnoses. *New England Journal of Medicine*, \[S.L.\], v. 384, n. 14, p. e54, 8 abr. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2101980. PMID: 33826835.
7. WHITEMAN, D. C. et al. Cohort profile: the QSkin Sun and Health Study. *International Journal of Epidemiology*, \[S.L.\], v. 41, n. 4, p. 929–929f, ago. 2012. DOI: 10.1093/ije/dys064.
8. SERIGNE, N. L. et al. Long-term survival across Breslow thickness categories: findings from a population-based study of 210042 Australian melanoma patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 117, n. 1, p. 152–156, jan. 2025. DOI: 10.1093/jnci/djae198.
9. DE MELO, A. C.; WAINSTEIN, A. J. A.; BUZAID, A. C.; THULER, L. C. S. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed-population country in the past 15 years. *Melanoma Research*, v. 28, n. 6, p. 629–636, dez. 2018. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000511. PMID: 30204684.

Campo de Cancerização Cutânea e Queilite Actínica

por Dra Fernanda Yamamoto



Durante o Congresso Mundial de Melanoma 2025, realizado na Grécia, um simpósio que chamou minha atenção foi o manejo do campo de cancerização e da queilite actínica (QA), abordado em apresentações por três palestrantes de destaque: Dr. Markus Heppt, Dra. Maria Concetta Farnoli e Dra Nicole Kelleners-Smeets.

Abrindo o painel, o Dr. Markus Heppt, trouxe uma análise crítica do manejo da ceratose actínica (CA) e do campo de cancerização cutânea. Iniciou destacando dados da revisão sistemática conduzida por George et al. (2024), que atualiza a compreensão global da carga epidemiológica das CAs: a prevalência média mundial é de 14%, com incidência anual de 1.928 casos por 100 mil habitantes. Em regiões tropicais e temperadas, essa taxa pode chegar a 18%, enquanto áreas subtropicais apresentam médias em torno de 2% (1). Essas variações refletem fatores como latitude, fototipo e exposição solar ocupacional.

Com base nesse panorama, destacou as atualizações das diretrizes da European Association of Dermato-Oncology (EADO, 2024) e da diretriz S3 alemã (2022). Dois pontos centrais merecem atenção: o primeiro é o reconhecimento explícito da CA como uma lesão pré-maligna, com potencial comprovado de progressão para carcinoma espinocelular (CEC). Essa perspectiva reforça a necessidade de intervenção precoce — tratando as lesões desde os estágios iniciais, antes que se tornem hiperqueratóticas ou avancem para formas invasivas (2-3). O segundo, diz respeito ao manejo das lesões múltiplas ou do campo de cancerização como um todo em que se recomenda que o tratamento vá além das abordagens destrutivas pontuais, priorizando terapias de campo, como agentes tópicos ou terapia fotodinâmica (2-3). Para o Dr. Heppt, insistir exclusivamente em métodos ablativos em pacientes com envolvimento difuso significa subtratar uma condição que, por definição, é multifocal e muitas vezes subclínica.

O palestrante valorizou ainda a forma como essas diretrizes sistematizam os principais tratamentos tópicos, com graus de recomendação, níveis de evidência e parâmetros práticos como tempo de tratamento e área máxima recomendada (2). Embora a comparativa apresentada não permita inferir superioridade entre modalidades, ela contribui para decisões mais seguras e individualizadas.

Em seguida, compartilhou dados de uma meta-análise conduzida por seu grupo, que comparou a eficácia das principais terapias. Segundo ele, embora os dados agrupados ofereçam uma visão geral do desempenho clínico das diferentes terapias, os intervalos de confiança amplos impedem que se estabeleçam conclusões estatisticamente robustas sobre a superioridade de uma em relação às demais (4). O palestrante destacou ainda que a eficácia do tratamento é fortemente influenciada pelo contexto clínico — campos extensos, com maior número e densidade de lesões, tendem a apresentar taxas de resposta inferiores. Assim, reforça-se a importância de considerar a gravidade do dano actínico e a distribuição anatômica na interpretação dos resultados terapêuticos.

Destacou-se o papel da tirbanibolina 1% no tratamento do campo de cancerização, especialmente em face e couro cabeludo. Um estudo multicêntrico com 250 pacientes, demonstrou resposta clínica satisfatória em 88,8% dos casos e respostas expressivas inclusive em situações off-label envolvendo lesões grau II/III de Olsen e áreas extrafaciais. O perfil de segurança foi considerado favorável, com apenas 2,8% de eventos adversos de grau 4 (5). Evidências adicionais de estudos de vida real reforçam sua utilidade como alternativa prática, segura e eficaz. Nos Estados Unidos, o medicamento é aprovado para uso em áreas de até 100 cm², mantendo um perfil consistente de tolerabilidade. Em ensaio clínico fase 3, foi observada redução média de 77,8% no número de lesões — resultado compatível com os dados de eficácia obtidos em campos menores (≤ 25 cm²) avaliados em estudos prévios (6).

Entre os tratamentos tópicos disponíveis, destacou o 5-fluorouracil (5-FU) como a terapia com maior respaldo na literatura, especialmente em áreas extensas e com lesões hiperqueratóticas. Chamou atenção para a relação direta entre a intensidade da reação inflamatória local — eritema, edema e erosões — e a eficácia do tratamento, sugerindo que uma resposta inflamatória robusta é indicativa de maior atividade terapêutica (7). No entanto, esses eventos adversos podem comprometer a adesão ao tratamento, e em situações em que a tolerabilidade é um limitador, esquemas encurtados de duas semanas, embora menos eficazes, ainda apresentam taxas de clareamento completo próximas a 60% e parciais de até 85%, oferecendo uma alternativa viável em contextos clínicos específicos (8).

Também foi discutido os resultados de um estudo que avaliou a combinação tópica de 5-fluorouracil 5% com imiquimode 5%, aplicada uma vez ao dia até resposta inflamatória intensa — em média após 11 dias de uso. Essa estratégia resultou em uma taxa média de clareamento de 90,3%, com 62,5% dos campos apresentando resposta $\geq 90\%$ e nenhum campo com resposta inferior a 75%. Os eventos adversos foram autolimitados (9). Segundo o palestrante, o regime combinado surge como alternativa eficaz, segura e de curta duração.

Finalizando sua apresentação o Dr. Heppt apresentou dados de um estudo que avaliou agentes queratolíticos (ureia) como alternativa à curetagem na terapia fotodinâmica com luz do dia (DL-PDT). As taxas de clearance em 3 meses foram semelhantes (58,7% vs 54,7%), sugerindo que os queratolíticos podem ser úteis quando a curetagem não é viável ou desejável (10).

Dando continuidade ao simpósio, a Dra. Maria Concetta Farnoli dedicou sua conferência ao manejo da queilite actínica (QA), manifestação ainda subestimada. Apresentou dados de uma revisão sistemática com mais de 700 pacientes, indicando uma taxa de transformação maligna de 14% (11), ressaltando que o carcinoma espinocelular de lábio tem risco de metástase até quatro vezes maior do que os de outras localizações.

Defendeu uma abordagem proativa baseada no diagnóstico precoce e acompanhamento regular. Destacou que o tra-

tamento da QA envolve desafios anatômicos e funcionais, além de elevada sensibilidade estética. Modalidades terapêuticas comuns à ceratose actínica apresentam eficácia reduzida e eventos adversos mais intensos nessa topografia. Além disso, as evidências ainda são limitadas, com poucos ensaios clínicos randomizados.

Dra. Farnoli também abordou as limitações na avaliação de desfechos terapêuticos na QA. Destacou que, até o momento, não há instrumentos clínicos amplamente validados para mensurar com precisão a gravidade e a resposta ao tratamento. Além disso, fatores como sazonalidade da radiação UV e uso de hidratantes ou fotoprotetores podem interferir na avaliação clínica da lesão. Sendo que em aproximadamente metade dos casos, não há correlação direta entre a clínica e achados histológicos, o que justifica a inclusão de critérios histopatológicos em avaliações mais acuradas. A duração do seguimento também foi apontada como um fator relevante, já que o campo de cancerização subjacente pode influenciar na recidiva tardia, impactando a real percepção de eficácia dos tratamentos (12).

Ressaltou a falta de diretrizes específicas para QA, com ênfase na diretriz alemã S3 (2023). Segundo esse documento, o tratamento padrão-ouro para QA é cirúrgico, sendo a vermillionectomy recomendada para casos extensos ou refratários, com grau de recomendação A e nível de evidência 1, por permitir controle histológico completo e apresentar baixas taxas de recidiva. A PDT também é considerada uma opção válida em casos de lesões múltiplas (recomendação B). Em contrapartida, a maioria dos agentes tópicos ainda carece de evidência robusta para sustentar recomendações formais, e os lasers ablativos, embora utilizados em prática clínica, apresentam apenas nível de recomendação baixo na diretriz (3).

Para ilustrar as recomendações da diretriz S3, apresentou duas revisões sistemáticas. A primeira avaliou 18 estudos com 411 pacientes e demonstrou que a vermillionectomy e a ablação com laser de CO₂ apresentaram taxas de recorrência significativamente menores do que os tratamentos tópicos — como 5-fluorouracil, gel de diclofenaco e PDT —, sendo, portanto, mais indicadas em pacientes de alto risco. A associação entre PDT e laser ablativo foi apontada como uma estratégia promissora (13). A segunda, incluiu

36 estudos e 699 pacientes, e reforça os melhores resultados com abordagens invasivas, tanto em eficácia quanto em desfechos estéticos. A PDT mostrou-se eficaz, especialmente quando combinada ao imiquimode, enquanto os tópicos isolados foram os menos eficazes (14).

Concluiu apontando a necessidade de ensaios clínicos com maior rigor metodológico, desfechos clínicos e histológicos combinados, uso de ferramentas não invasivas para monitoramento e seguimento prolongado.

Encerrando o simpósio, a Dra. Nicole Kelleners-Smeets trouxe uma perspectiva frequentemente subestimada no manejo da CA: a experiência e a participação do paciente.

Destacou que, embora a ceratose actínica costume causar pouco impacto direto na qualidade de vida, muitos pacientes relatam melhora significativa após o tratamento (15,16). Estudos mostram que a motivação para tratar decorre principalmente da compreensão do potencial de transformação maligna, reforçada por médicos e diretrizes clínicas (17). Entre os aspectos que mais preocupam os pacientes estão a eficácia e a duração do tratamento (16,17). Em contrapartida, razões estéticas ou pressões externas — como a opinião de familiares — são menos frequentemente relatadas como determinantes para a adesão. Defendeu, portanto, uma abordagem centrada no paciente, com comunicação clara, escuta ativa e compartilhamento de decisões alinhado às preferências individuais (17).

O simpósio evidenciou a crescente refinamento no manejo da ceratose actínica e da queilite actínica, reforçando que a prática clínica deve se basear não apenas em evidências atualizadas, mas também em abordagens personalizadas e centradas no paciente. Avanços ampliam as opções terapêuticas disponíveis, mas ainda há importantes lacunas — sobretudo no tratamento da QA. Ao integrar recomendações de diretrizes, dados de vida real, análise crítica de desfechos e a perspectiva do paciente, as apresentações demonstraram que o futuro do manejo dessas condições depende da produção de estudos comparativos robustos, com desfechos clínicos e histológicos bem definidos, seguimento de longo prazo e personalização do tratamento. Mais do que nunca, decisões terapêuticas eficazes exigem não apenas ciência, mas também escuta ativa, individualização e sensibilidade às particularidades de cada caso.●

Referências

1. GEORGE, C. D. et al. Global epidemiology of actinic keratosis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, [S.l.], v. 190, n. 4, p. 465–476, 2024.
2. KANDOLF, L. et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis, treatment and prevention of actinic keratoses, epithelial UV-induced dysplasia and field cancerization on behalf of European Association of Dermato-Oncology, European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venereology and Union of Medical Specialists (Union Européenne des Médecins Spécialistes). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, [S.l.], v. 38, n. 6, p. 1024–1047, 2024.
3. HEPPT, M. V. et al. S3 guideline “actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma” – update 2023, part 1: treatment of actinic keratosis, actinic cheilitis, cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen’s disease), occupational disease and structures of care. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, [S.l.], v. 21, n. 10, p. 1249–1262, 2023.
4. STEEB, T. et al. A systematic review and meta-analysis of interventions for actinic keratosis from post-marketing surveillance trials. *Journal of Clinical Medicine*, [S.l.], v. 9, n. 7, p. 2253, 15 jul. 2020.
5. NAZZARO, G. et al. Efficacy and tolerability of tirbanibulin 1% ointment in the treatment of cancerization field: a real-life Italian multicenter observational study of 250 patients. *International Journal of Dermatology*, [S.l.], v. 63, n. 11, p. 1566–1574, 2024.
6. BHATIA, N. et al. Safety and tolerability of tirbanibulin ointment 1% treatment on 100 cm² of the face or scalp in patients with actinic keratosis: a phase 3 study. *JAAD International*, [S.l.], v. 17, p. 6–14, 18 jul. 2024.

7. HEPPT, M. V. et al. Association between local skin reactions and efficacy with 5-fluorouracil 4% cream in actinic keratosis: a post-hoc analysis of two randomised clinical trials. *Dermatology and Therapy* (Heidelberg), [S.I.], v. 15, n. 2, p. 307–321, 2025.
8. HEPPT, M. V.; ULRICH, C. Does early discontinuation of topical 4% 5-fluorouracil affect lesion clearance for actinic keratosis? Results from a dose-ranging study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, [S.I.], Publicado online em 22 nov. 2024.
9. REGESTER, M. R. et al. Combination therapy with imiquimod and 5-fluorouracil cream for the treatment of actinic keratoses: a prospective open-label nonrandomized uncontrolled pilot trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, [S.I.], v. 90, n. 6, p. 1247–1249, 2024..
10. CACCAVALE, S. et al. Keratolytics can replace curettage in daylight photodynamic therapy for actinic keratosis on the face/scalp: a randomized clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, [S.I.], v. 38, n. 3, p. 594–601, 2024.
11. CARNEIRO, M. C. et al. Clinicopathological analysis of actinic cheilitis: a systematic review with meta-analyses. *Head and Neck Pathology*, [S.I.], v. 17, n. 3, p. 708–721, 2023.
12. GARBERS, L. E. F. M.; MIOLA, A. C.; MIOT, H. A. Concerning the assessment of outcomes in the treatment of actinic cheilitis. Comment on: "Cheilitis actinica: topical treatment with 3.75% imiquimod". *International Journal of Dermatology*, [S.I.], v. 61, n. 7, p. e241–e242, 2022.
13. TRAGER, M. H. et al. Actinic cheilitis: a systematic review of treatment options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, [S.I.], v. 35, n. 4, p. 815–823, 2021.
14. BAKIRTZI, K. et al. Treatment options and post-treatment malignant transformation rate of actinic cheilitis: a systematic review. *Cancers (Basel)*, [S.I.], v. 13, n. 13, p. 3354, 4 jul. 2021.
15. AHMADY, S. et al. The effect of four approaches to treat actinic keratosis on the health-related QOL, as assessed by the Skindex-29 and Actinic Keratosis QOL. *Journal of Investigative Dermatology*, [S.I.], v. 141, n. 7, p. 1830–1832, 2021.
16. SGOUROS, D. et al. Actinic keratoses (AK): an exploratory questionnaire-based study of patients' illness perceptions. *Current Oncology*, [S.I.], v. 29, n. 7, p. 5150–5163, 21 jul. 2022.
17. STEEB, T. et al. Treatment motivations and expectations in patients with actinic keratosis: a German-wide multicenter, cross-sectional trial. *Journal of Clinical Medicine*, [S.I.], v. 9, n. 5, p. 1438, 12 maio 2020.

Cirurgia no melanoma estádio IV. Quando indicar?

por Dr. Alberto Julius Alves Wainstein e
Dra. Vitória Rabello Nolli Granato



Resumo:

O melanoma é uma neoplasia maligna cutânea com elevado potencial metastático e mortalidade significativa, especialmente em estágios avançados. Este estudo teve como objetivo avaliar o papel da cirurgia no tratamento do melanoma estádio IV e elucidar quando indicar. Foi realizada uma revisão bibliográfica sistematizada, com base em critérios definidos e na diretriz PRISMA, por meio de buscas nas bases PubMed, Embase, SciELO, Web of Science, Cochrane Library e LILACS. Os estudos selecionados, majoritariamente retrospectivos e publicados entre 2019 e 2024, abordaram a relevância da metastasectomy concomitante aos tratamentos clínicos, a sobrevida dos pacientes submetidos aos procedimentos cirúrgicos, os benefícios prognósticos e a aplicabilidade da metastasectomy em casos de melanoma estádio IV. Os resultados apontam que a cirurgia continua a ter papel relevante no melanoma como um todo, mas nos casos de pacientes estádio IV os pacientes devem ser selecionados após avaliação individual. A associação entre cirurgia e imunoterapia mostrou potencial para ampliar a sobrevida, reduzir a carga tumoral, promover melhor qualidade de vida e em casos específicos até cura. Conclui-se que, embora o tratamento cirúrgico tenha importante papel no melanoma, nos casos metastáticos deve ser indicada com cautela e quando possível complementar às terapias clínicas modernas. Ademais, vale ressaltar que novas avaliações de ensaios clínicos e a realização de estudos randomizados adicionais são necessários para definir com maior precisão os critérios de indicação.

Palavras-chave:

Melanoma; Metástase; Cirurgia oncológica; Estágio IV; Imunoterapia.

Abstract:

Melanoma is a malignant skin neoplasm with high metastatic potential and significant mortality, particularly in advanced stages. This study aimed to evaluate the role of surgery in the treatment of stage IV melanoma and to clarify its appropriate indications. A systematic literature review was conducted based on predefined criteria and the PRISMA guidelines, with searches performed in PubMed, Embase, SciELO, Web of Science, Cochrane Library, and LILACS. Most of the selected studies were retrospective and published between 2019 and 2024, addressing the relevance of metastasectomy in conjunction with systemic therapies, survival outcomes in surgically treated patients, prognostic benefits, and the applicability of surgery in stage IV melanoma. The findings suggest that surgery remains important in melanoma treatment in general, and in stage IV cases, it should be reserved for selected patients following individual assessment. The combination of surgery and immunotherapy demonstrated potential to increase survival, reduce tumor burden, improve quality of life, and, in specific cases, achieve cure. It is concluded that while surgery plays a significant role in melanoma treatment, in metastatic cases it should be indicated with caution and preferably as a

complement to modern systemic therapies. Furthermore, the evaluation of new clinical trials and the development of additional randomized studies are necessary to more precisely define surgical indications.

Keywords:

Melanoma; Metastasis; Surgical oncology; Stage IV; Immunotherapy.

Introdução: O melanoma é uma neoplasia maligna originada dos melanócitos apesar de representar apenas cerca de 5% dos cânceres de pele, é o tipo com maior potencial de metástase e de mortalidade (INCA, 2023). Sua incidência tem aumentado globalmente nas últimas décadas, especialmente em países de alta exposição solar, como o Brasil.

Fatores como exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV), histórico familiar de melanoma, pele clara e presença de nevos atípicos estão entre os principais elementos de risco associados à doença (GUERRA et al., 2021). A detecção precoce é essencial, uma vez que o prognóstico está diretamente relacionado à espessura da lesão no momento do diagnóstico (BALCH et al., 2009) e ao seu estadiamento, ou seja, o quanto essa doença já progrediu no paciente. O estadiamento vai do 0 ao IV sendo o estádio IV o mais avançado e aquele que se refere a presença de metástase a distância. (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2017).

O tratamento cirúrgico foi por longo tempo o “padrão ouro” no tratamento do melanoma metastático, mas com a evolução recente dos tratamentos clínicos a excisão cirúrgica de metástases passou a ser questionada. (TESTORI; BLANKENSTEIN; VAN AKKOOI, 2019).

Diante disso, este artigo tem como objetivo apresentar uma análise atualizada sobre o tratamento cirúrgico do melanoma estádio IV e responder a pergunta: Quando indicar a cirurgia do melanoma estádio IV?

Metodologia: O trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica, conduzida com base em critérios pré-definidos, com o objetivo de identificar, selecionar, avaliar e sintetizar estudos relevantes sobre o tratamento cirúrgico do melanoma estádio IV. A estratégia de busca foi estruturada com base nas diretrizes da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed (via MEDLINE), Embase, SciELO, Web of Science, Cochrane Library e LILACS. Foram utilizados descritores controlados do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e do MeSH (Medical Subject Headings), tais como: “melanoma”, “surgery”, “metastatic melanoma” e “melanoma stage IV”. Os termos foram combinados com os operadores booleanos AND e OR para maximizar a abrangência e precisão dos resultados. Foram incluídos artigos publicados entre 2004 e 2024 escritos em inglês e disponíveis na íntegra.

Resultados: Dos artigos incluídos, a maioria foi publicada entre 2019 e 2024, com predominância de estudos prove-

nientes dos Estados Unidos e Europa. Os tipos de estudo mais frequentes foram estudos retrospectivos observacionais e os temas abordados foram o papel da cirurgia oncológica no prognóstico de pacientes com melanoma em diferentes estágios, a relevância do tratamento cirúrgico em pacientes estádio IV, o impacto da metastasectomia na sobrevida de pacientes e a circunstância em que o paciente estádio IV pode ser beneficiado da abordagem cirúrgica. Os achados indicam que a cirurgia permanece como estratégia terapêutica central nos estágios iniciais da doença e que apesar dos avanços dos tratamentos clínicos os pacientes selecionados em estágio IV que são submetidos a metastasectomia tem aumento da sobrevida no longo prazo quando bem indicada. No entanto, é importante ressaltar que os casos devem ser analisados de forma multidisciplinar e individualmente e que ainda se faz necessário a elaboração de estudos randomizados para determinar o verdadeiro benefício terapêutico e resultados de ensaios clínicos robustos para definir um delineamento específico para indicação cirúrgica.

Discussão: Durante a revisão dos estudos realizados nas últimas décadas, ficou claro que a abordagem cirúrgica no tratamento do melanoma metastático tem sido amplamente discutida e reavaliada à luz dos avanços recentes nas terapias sistêmicas. Historicamente, a cirurgia era indicada como principal alternativa terapêutica para o melanoma mesmo metastático (TESTORI et al., 2019). Contudo, com a introdução de imunoterapias e terapias-alvo esse panorama foi modificado, permitindo novas estratégias combinadas com o tratamento cirúrgico. Uma das abordagens mais promissoras é a neoadjuvância, onde é feito o tratamento sistêmico para gerar memória imunológica seguido de cirurgia para reduzir a carga tumoral.

Os estudos mostraram que, em pacientes com poucas metástases e com bom estado geral, a metastasectomia pode aumentar a sobrevida, especialmente quando a ressecção completa (R0) é alcançada (YOUNG; MARTINEZ; ESSNER, 2006; LEUNG et al., 2012). Segundo Testori et al. (2019), a cirurgia ainda ocupa papel importante, mesmo em estágios avançados e quando realizada em combinação com terapias sistêmicas modernas, como os inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1 e anti-CTLA-4) esses resultados são ainda mais eficazes e reduzem a taxa de remissão dos pacientes (TESTORI et al., 2019; SMITH et al., 2018; ZAGER & HYAMS, 2024). Zager & Hyams (2024) demonstraram que associado a evolução dos tratamentos sistêmicos, o domínio do estadiamento da doença e o melhor acesso as características biológicas do melanoma possibilitou inter-

venções mais assertivas e maior controle da doença ao longo dos anos.

Ademais, foi possível perceber que existe consenso crescente de que a cirurgia, em pacientes em estádio IV pode contribuir significativamente para o aumento da sobrevida, para o controle ou até mesmo a cura da doença, mas, deve ser avaliada individualmente e levar em consideração fatores como carga tumoral, sítios acometidos, tempo livre de doença e resposta às terapias sistêmicas, (LEUNG et al., 2012; SMITH et al., 2018).

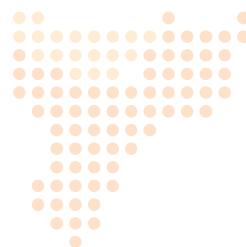
Não obstante ao propósito de redução de doença, aumento da expectativa de vida ou cura, vale ressaltar que a cirurgia em paciente estádio IV pode ter como objetivo a terapia paliativa proporcionando melhor qualidade de vida, tratamento da dor e das complicações locais do tumor ou mesmo diminuir a quantidade de tumor para tornar a imunoterapia mais eficiente tendo uma menor quantidade de tumor a reconhecer e destruir (KLEMEN; SHINDORF; SHERRY, 2019)

No entanto, como descrito por Enomoto et al., (2020), para que a ressecção cirúrgica seja considerada uma opção terapêutica, o número de locais da doença (melhor prognóstico em metástase cutânea, linfo nodal e pulmonar), a capacidade projetada para atingir a ressecção completa, o tempo de duplicação do tumor (TDT), o intervalo livre de doença (DFI), a desidrogenase láctica sérica (LDH) e a resposta ao tratamento médico sistêmico devem ser cuidadosamente ponderados e para isso, resultados dos ensaios clínicos mais recentes devem ser avaliados e a um estudo randomizado deve ser realizado (WASIF et al., 2019)

Conclusão: Concluímos que, a cirurgia ainda é a melhor opção terapêutica para os melanomas em estágio inicial, que nos estágios mais avançados deve ser considerada em casos selecionados. É uma excelente terapia paliativa e que quando associado ao conhecimento biológico dos tumores e aos tratamentos clínicos mais recentes tem potencial para aumentar a sobrevida livre de doença, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e até mesmo aumentar as chances de cura. Entretanto, para estabelecer uma indicação clínica precisa e definir qual paciente deve ser submetido ao procedimento cirúrgico, ensaios clínicos mais recentes precisam ser avaliados e estudos randomizados devem ser realizados. Sendo os melhores pacientes estádio IV candidatos a cirurgia os com oligometástases (1 a 3), metástases cutâneas, linfonodais e pulmonares) e principalmente, com metástases tardias preferencialmente com ano ou anos após o diagnóstico inicial.●

Referências

- DEUTSCH, Gary B.; KIRCHOFF, Daniel D.; FARIES, Mark B. Metastasectomy for stage IV melanoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*, Philadelphia, v. 24, n. 2, p. 279–298, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.12.006>.
- ENOMOTO, Laura M.; LEVINE, Edward A.; SHEN, Perry; VOTANOPoulos, Konstantinos I. Surgery for stage IV melanoma: there is hope. *Surgical Clinics of North America*, Philadelphia, v. 99, n. 5, p. 1013–1028, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.011>.
- KLEMEN, Nicholas D.; SHINDORF, Mackenzie L.; SHERRY, Richard M. Role of surgery in combination with immunotherapy. *Surgical Oncology Clinics of North America*, Philadelphia, v. 28, n. 3, p. 481–487, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2019.02.011>.
- LASITHIOTAKIS, Konstantinos; ZORAS, Odysseas. The role of surgery in patients with stage IV melanoma in the era of novel systemic treatments. *European Journal of Surgical Oncology*, London, v. 43, n. 3, p. 587–596, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.001>.
- LEUNG, Anna M.; HARI, Danielle M.; MORTON, Donald L. Surgery for distant melanoma metastasis. *The Cancer Journal*, Philadelphia, v. 18, n. 2, p. 176–184, mar./abr. 2012.
- SMITH, M. J. F. et al. The impact of effective systemic therapies on surgery for stage IV melanoma. *European Journal of Cancer*, Oxford, v. 103, p. 135–147, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.008>.
- TESTORI, Alessandro A. E.; BLANKENSTEIN, Stephanie A.; VAN AKKOOI, Alexander C. J. Surgery for metastatic melanoma: an evolving concept. *Current Oncology Reports*, Cham, v. 21, n. 8, p. 72, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0816-0>.
- WASIF, Abil; BAGARIA, Sanjay P.; RAY, Partha; MORTON, Donald L. Does metastasectomy improve survival in patients with stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *Journal of Surgical Oncology*, New York, v. 104, n. 2, p. 111–115, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.21919>.
- WONG, Sandra L.; COIT, Daniel G. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Current Opinion in Oncology*, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 155–160, 2004.
- YOUNG, Shawn E.; MARTINEZ, Steve R.; ESSNER, Richard. The role of surgery in treatment of stage IV melanoma. *Journal of Surgical Oncology*, New York, v. 94, n. 4, p. 344–351, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.20485>.



Ombudsman

por Dr. Renato Bakos



Caros colegas,

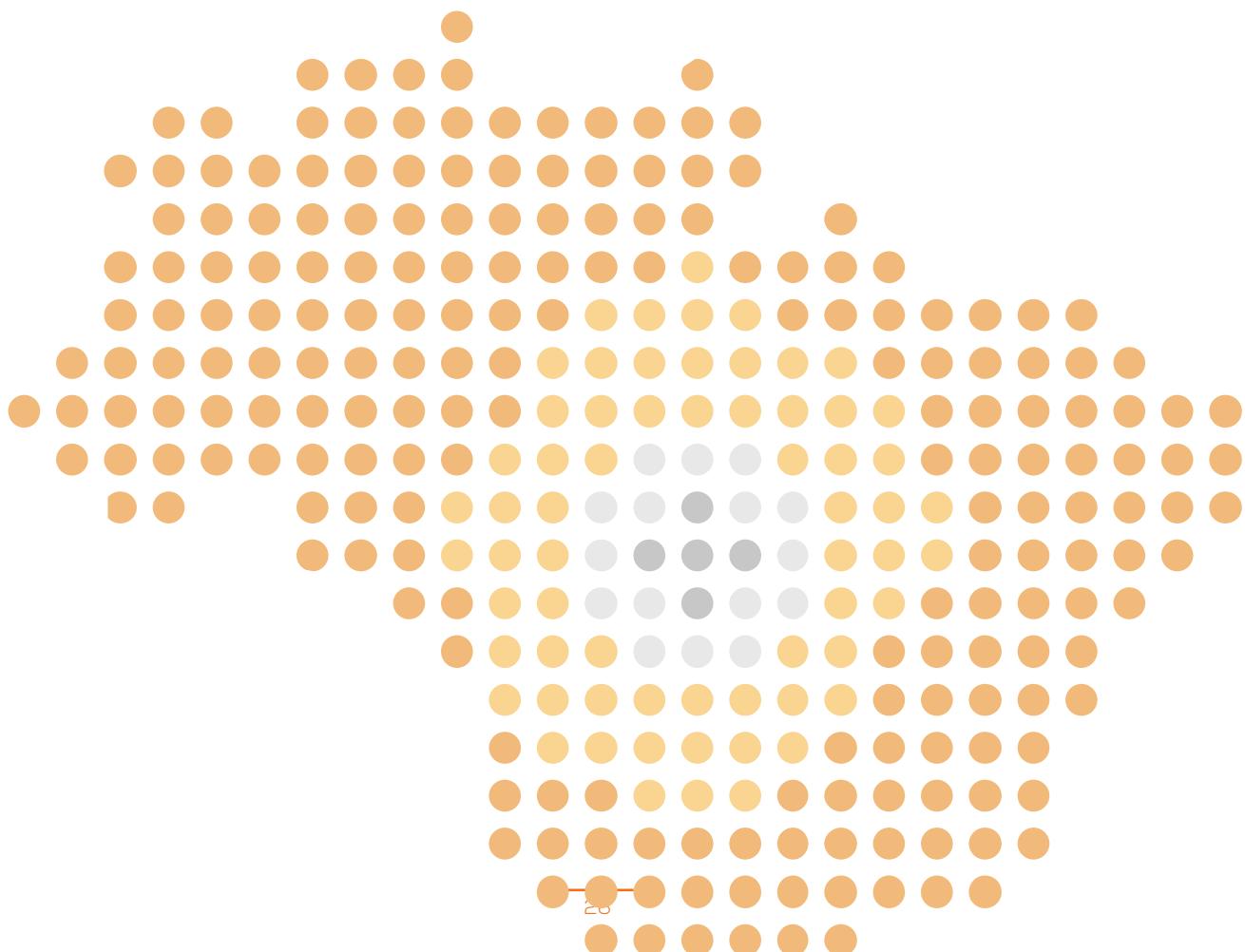
Nesta edição do boletim, temos a oportunidade de apreciar highlights do 11º Congresso Mundial de Melanoma/21º EADO que ocorreu em Atenas a partir de associados do GBM que estiveram por lá.

A multidisciplinaridade característica de nosso grupo fica evidenciada nos relatos que vão desde o fatores epidemiológicos e diagnóstico precoce de neoplasias, passando por técnicas cirúrgicas aprimoradas e finalmente em modalida-

des terapêuticas inovadoras. Todos eles embasados com rigor científico que também é peculiar ao grupo.

O intercâmbio do GBM com instituições estrangeiras e a internacionalização do grupo diante de um cenário tão dinâmico como o que testemunhamos na Oncologia cutânea são fundamentais para manter uma atualização constante de nossos associados e fortificar ainda mais a abordagem de nossos pacientes na prática clínica.

Uma ótima leitura a todos. ●





GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

www.gbm.org.br