



Publicação oficial do GBM

GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

melanoma

Ano XXVIII, Nº III, outubro, novembro e dezembro de 2025

e insig
debatidos em

Publicação oficial do GBM
melanoma

Revista de Melanoma do Grupo Brasileiro de Melanoma

Neoadjuvância
em Melanoma

Publicação oficial do GBM
melanoma

Revista de Melanoma do Grupo Brasileiro de Melanoma

Melanoma
na prática
clínica

Publicação oficial do GBM
melanoma

Revista de Melanoma do Grupo Brasileiro de Melanoma

Carcinomas
da pele no
Brasil:
Quais os
avanços?

Publicação oficial do GBM
melanoma

Revista de Melanoma do Grupo Brasileiro de Melanoma

Fotoproteção
no Brasil

Publicação oficial do GBM
melanoma

Revista de Melanoma do Grupo Brasileiro de Melanoma

O melhor do 15º
Congresso

15º Congresso Brasileiro de Melanoma
04 a 08 de Agosto de 2025
Hotel Cosmo - Salvador - BA

Publicação oficial do GBM
melanoma

Revista de Melanoma do Grupo Brasileiro de Melanoma

Inteligência
artificial e o
diagnóstico
do melanoma

Uma revisão científica dos últimos dois anos

Palavra do presidente

PRESIDENTE

por Dr. Miguel Ângelo Brandão



Minha participação no GBM começou em 1997, na II Conferência Brasileira de Melanoma, em São Paulo. Na época, fui nomeado Delegado Regional da Bahia e, desde então participo ativamente do nosso Grupo. Na primeira edição do Boletim do GBM, participamos com o artigo sobre a alta incidência de melanoma acral na Bahia, onde tive a honra de presidir a primeira realizada fora de São Paulo, em 2005, e novamente a edição de 2023. Ser presidente do GBM é mais do que uma honra profissional, é um orgulho e um sonho realizado. Me emocionei demais quando vi a minha foto na galeria dos presidentes na sede do GBM. Para mim, é uma emoção profunda estar ao lado de pessoas que fundaram este Grupo e que continuam contribuindo para a sua preservação, crescimento e credibilidade — sendo esta última um dos maiores valores que temos.

A nossa gestão foi muito participativa, cada um exercendo seu papel. Programamos tudo com antecedência e entregamos mais do que o planejado. Os Simpósios Locais

foram realizados em todas as regiões, levando educação médica continuada até nos locais mais longínquos do Brasil. Os Simpósios Regionais foram excelentes, destaco a participação do Recife.

A Conferência realizada em Porto Alegre, presidida pelo Dr. Felice Riccardi, foi a maior conferência realizada da história do GBM. Que sucesso! Uma honra e um orgulho indescritível. O Juntos contra o Melanoma, um programa que acredito muito, foi reativado e realizado por todo o Brasil.

Agradeço imensamente a toda a Diretoria e Comissões, um agradecimento especial a Conceição e a Paula.

Desejo todo sucesso a nova Diretoria e ao presidente Dr. Rodrigo Munhoz.

Paz e Bem ●



www.gbm.org.br



APOIO:



MEDISON



Editorial

por Dr. Ana Maria Sortino



É com grande satisfação que apresentamos esta última edição do Boletim do GBM, que reúne reflexões relevantes do biênio sob a presidência do Dr. Miguel Brandão, com a minha colaboração como editora e com o Dr. Renato Marchiori Bakos na função de ombudsman.

Mais do que um registro periódico de atualizações, o Boletim reafirma-se como um instrumento de educação continuada, de integração entre especialidades e de estímulo à prática clínica baseada em evidências.

A Edição 111 propõe uma revisão científica dos dois últimos anos. Iniciamos com o Dr. João Duprat (São Paulo – SP), que aborda aspectos cirúrgicos; o Dr. Victor Carmine de Siervi (Salvador – BA) comenta sobre a cirurgia micrográfica; o Dr. Rodrigo Munhoz (São Paulo – SP) discute temas

de oncologia clínica; eu, Dra. Ana Maria Sortino, abordo o papel do Boletim do GBM; a Dra. Laryssa Faiçal (Salvador – BA) apresenta a perspectiva da dermatologia; e o Dr. Nathanael Pinheiro (Salvador – BA) contribui para a discussão patológica.

O GBM agradece a todos os autores, colaboradores e associados que contribuíram para as edições deste biênio, fortalecendo a integração entre ciência, ensino e prática clínica no Brasil. Aproveito para desejar ao Dr. Mauro Enokihara muito sucesso como editor do Boletim do GBM na gestão 2026–2027.

Por fim, apresentamos as considerações do nosso presidente, Dr. Miguel Brandão, e do ombudsman, Dr. Renato Bakos. Para encerrar, convido todos os interessados a participar deste espaço de divulgação científica: envie sua 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 seleto 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.

Qual foi a evolução da cirurgia oncológica cutânea em 2024–2025 no Brasil?

por Dr. João Pedreira Duprat Neto



A evolução recente da cirurgia oncológica cutânea no Brasil pode ser abordada a partir dos principais tipos tumorais: carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, carcinoma de Merkel e melanoma.

Carcinoma basocelular

Nos carcinomas basocelulares, observou-se no país uma maior difusão da cirurgia micrográfica de Mohs. Embora esse tema seja tratado de forma mais aprofundada em textos específicos, é relevante o apoio da comunidade cirúrgica para a implementação dessa técnica de forma padronizada, mantendo a qualidade técnica.

Carcinoma espinocelular

No carcinoma espinocelular avançado, o maior avanço recente foi de ordem clínica, com resultados expressivos da adjuvância e da neoadjuvância. Esse impacto, amplamente discutido na oncologia clínica, refletiu de maneira direta na prática cirúrgica. Houve progressão para cirurgias menos mutilantes, com adequado controle local e regional. Atualmente, essa abordagem está muito mais disseminada entre cirurgiões oncológicos e de cabeça e pescoço.

A principal dúvida cirúrgica diz respeito à definição das margens após a neoadjuvância. Embora ainda exista debate sobre o tema, parece razoável considerar margens adaptadas à lesão residual após o tratamento neoadjuvante. Como exemplo, uma lesão inicial de 6 cm, que tradicionalmente indicaria uma margem de 1 cm (resultando em uma peça de 8 cm), ao reduzir-se para 2 cm após a neoadjuvância, poderia ser ressecada com margem de 1 cm a partir da lesão residual, resultando em uma peça de 4 cm. Essa estratégia não demonstrou diferença significativa quanto à obtenção de margens livres ou à recorrência locorregional¹.

Carcinoma de Merkel

Em relação ao carcinoma de Merkel, não foram observadas mudanças cirúrgicas significativas no período analisado.

Melanoma

No melanoma, por outro lado, ocorreram mudanças relevantes na abordagem cirúrgica, com expectativa de novos avanços nos próximos anos. A principal discussão atual envolve a extensão da cirurgia após a neoadjuvância.

Não existem, até o momento, estudos prospectivos e randomizados demonstrando que, no estágio clínico III (linfo-

nodo palpável), seja possível realizar cirurgias menos extensas do que a linfadenectomia clássica. Existem estudos de fase II e III comparando neoadjuvância versus adjuvância, porém sem comparação direta entre linfadenectomia completa e a retirada isolada do linfonodo maior palpável (linfonodo índice).

No estudo PRADO, os pacientes receberam ipilimumabe e nivolumabe em neoadjuvância por dois ciclos, seguidos da retirada do linfonodo índice². Nos casos com resposta patológica completa ou com menos de 10% de células viáveis (cerca de 60% dos pacientes), optou-se por observação clínica, sem linfadenectomia ou imunoterapia adjuvante. Pacientes com resposta parcial (10–50% de células viáveis) foram submetidos à linfadenectomia, sem imunoterapia adicional. Aqueles com mais de 50% de células viáveis foram considerados sem resposta, realizando cirurgia completa e imunoterapia. Esse estudo modificou significativamente a abordagem clínica ao demonstrar a segurança do procedimento, embora não tenha comparado diretamente linfonodo índice versus linfadenectomia.

O estudo NADINA comparou adjuvância versus neoadjuvância e demonstrou benefício claro da abordagem neoadjuvante; entretanto, todos os pacientes foram submetidos à linfadenectomia³. O cenário esperado seria a comparação direta entre linfadenectomia e retirada apenas do linfonodo índice, à semelhança do proposto no MSLT III, embora a dificuldade de recrutamento de pacientes para esse tipo de estudo deva ser considerável.

Para identificar os pacientes que poderiam se beneficiar de cirurgias menos extensas, alguns fatores preditivos vêm sendo avaliados, destacando-se o uso do PET-CT antes e após a neoadjuvância, em estudo com participação brasileira relevante⁴. Observou-se que a resposta pelo RECIST (redução anatômica do linfonodo) tem importância clínica, porém tende a subestimar a resposta patológica. Por outro lado, a redução da captação no PET-CT (SUV) esteve associada a resposta patológica completa ou superior a 90% em cerca de 80% dos casos. Pacientes com estabilização ou aumento da captação metabólica não apresentaram resposta patológica maior. Em síntese, pacientes com resposta anatômica e metabólica poderiam, em contexto de estudo, ser candidatos a cirurgias minimamente invasivas, enquanto aqueles com progressão anatômica e metabólica poderiam se beneficiar de linfadenectomia direta. Ressalta-se, contudo, que esses achados ainda necessitam validação prospectiva.

Referências

1. Annals of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol. 2025 Aug 18. doi:10.1245/s10434-025-18035-9.
2. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. Nat Med. 2022;28(6):1178-1188. doi:10.1038/s41591-022-01851-x.
3. Blank CU. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. N Engl J Med. 2024;391(18):1696-1708. doi:10.1056/NEJMoa2402604.
4. Zhou L, et al. FDG-PET associations with pathological response and survival with neoadjuvant immunotherapy for melanoma. J Immunother Cancer. 2025.

Atualizações em Cirurgia Micrográfica de Mohs (2024–2025)

por Dr. Victor Carmine De Siervi



A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) permanece como uma das técnicas cirúrgicas mais relevantes no tratamento dos tumores cutâneos, especialmente daqueles associados a maior risco de recorrência, agressividade biológica ou localizados em áreas de importância estética e funcional. Nos últimos dois anos, a produção científica tem reforçado conceitos já consolidados, ao mesmo tempo em que trouxe novos dados capazes de refinar a tomada de decisão clínica.

Nesta edição do Boletim Científico do Grupo Brasileiro de Melanoma, apresento uma síntese crítica e prática das principais evidências publicadas em 2024 e 2025, com foco na aplicabilidade clínica da cirurgia micrográfica de Mohs.

O que define, de fato, a cirurgia micrográfica de Mohs

Do ponto de vista conceitual, a CMM está inserida no grupo das técnicas classificadas como PDEMA (Peripheral and Deep En Face Margin Assessment). Para que um procedimento seja corretamente denominado cirurgia micrográfica de Mohs, quatro critérios precisam ser atendidos: avaliação completa da margem periférica, avaliação completa da margem profunda, orientação precisa da peça cirúrgica que permita ampliação direcionada em caso de comprometimento e análise histológica realizada em tempo adequado, evitando distorções teciduais. Somente quando esses requisitos são plenamente cumpridos e possível garantir controle total das margens cirúrgicas no mesmo ato operatório, com máxima preservação de tecido saudável.

Atualizações metodológicas da revisão

Para a elaboração desta revisão, foi realizada busca sistemática na base PubMed, abrangendo publicações entre 2024 e 2025, utilizando os termos “Mohs Surgery”, “Mohs Micrographic Surgery” e “Micrographic Surgery”. Após aplicação de filtros metodológicos e avaliação individual dos artigos, foram incluídos 29 estudos relevantes, entre revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, estudos observacionais e guidelines.

Cirurgia micrográfica de Mohs no carcinoma basocelular

No carcinoma basocelular (CBC), os dados recentes reforçam de forma consistente a superioridade da cirurgia micrográfica de Mohs em relação a excisão convencional no controle local da doença. Destaca-se a revisão sistemática com meta-análise publicada em 2024 por Lacerda et al., que incluiu 17 estudos (2 ensaios clínicos randomizados e 15 estudos de coorte).

Foram analisados 3.050 tumores tratados com Mohs, com taxa de recorrência de 3,1%, em comparação a 5,3% nos 3.453 tumores tratados por excisão convencional. Para CBC especificamente, a técnica de Mohs reduziu significativa-

mente o risco de recorrência (RR 0,37), com redução absoluta de risco de 3,7% e número necessário para tratar (NNT) de 28 para evitar uma recidiva.

Esses achados reforçam o papel da CMM como padrão-ouro para CBC de alto risco, cenário que permanece inalterado nas diretrizes do NCCN versão 1.2026, que não incorporaram novas referências publicadas em 2024 ou 2025.

Cirurgia micrográfica de Mohs no carcinoma espinocelular

No carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), uma revisão sistemática publicada em 2024 por Zurcher et al. demonstrou taxas de recorrência variando entre 0,7% e 9% após cirurgia micrográfica de Mohs, reforçando sua indicação como técnica de escolha para tumores de alto risco e localizados em sítios críticos.

Mais recentemente, Wang et al. publicaram na JAMA Dermatology um estudo de coorte retrospectivo com pareamento por escore de propensão, envolvendo 216 pacientes com CEC primário de alto risco. Em três anos de seguimento, a recorrência local foi significativamente maior no grupo tratado com excisão ampla (19,8%) em comparação a Mohs (9,6%), com hazard ratio de 2,33. Além disso, a taxa combinada de recorrência ou metastase e a mortalidade específica foram substancialmente menores no grupo tratado com cirurgia micrográfica. Esses dados fortalecem a indicação da Mohs como tratamento de primeira linha para CEC de alto risco, conduta também mantida sem alterações nas diretrizes do NCCN versão 1.2026.

Dermatofibrossarcoma protuberans

No dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP), dois estudos publicados em 2024 merecem destaque. Uma scoping review conduzida por Sanabria et al., envolvendo tumores de cabeça e pescoço, demonstrou taxa de recorrência de apenas 2% com cirurgia micrográfica de Mohs, em comparação a 19% com excisão ampla.

Adicionalmente, uma meta-análise abrangente evidenciou mortalidade específica baixa com ambas as técnicas, porém com sobrevida específica significativamente maior com Mohs nos tumores recorrentes. A possibilidade de obtenção de margens seguras associada a preservação tecidual reforça o valor da CMM em regiões anatómicas críticas. As diretrizes do NCCN versão 2.2026 para DFSP permanecem inalteradas nesse período.

Tumores anexiais e localizações especiais

Embora baseadas em estudos menores, publicações recentes sobre tumores anexiais e lesões em localizações especiais — como região genital e anal — demonstram resultados superiores da cirurgia micrográfica de Mohs quando comparada

a excisão ampla. Esses dados ampliam o escopo de aplicação da técnica para além dos carcinomas basocelulares e espinocelulares clássicos.

Cirurgia micrográfica de Mohs no melanoma: avanços e limites

O uso da cirurgia micrográfica de Mohs no melanoma permanece um dos temas mais controversos. Um estudo Delphi publicado em 2024 reuniu 44 especialistas e estabeleceu consenso em oito recomendações técnicas para melanoma in situ, incluindo margem periférica inicial ≤ 5 mm, uso rotineiro de imunohistoquímica (especialmente MART-1), ressecção até a gordura subcutânea e uso de métodos auxiliares de delimitação tumoral.

Por outro lado, a revisão sistemática com meta-análises publicada em 2025 por Williams et al., incluindo mais de 41.500 pacientes, não demonstrou diferença significativa em mortalidade específica por melanoma invasivo entre Mohs e excisão ampla. Os dados de recorrência local apresentaram heterogeneidade moderada, levando os autores a concluir que a evidência disponível é insuficiente para afirmar superioridade ou equivalência segura da técnica nesse contexto.

Análises populacionais baseadas no banco de dados SEER sugerem possível redução do risco de morte específica em melanoma in situ tratado com Mohs, mas esses achados devem ser interpretados com cautela devido aos potenciais vieses inerentes a esse tipo de base de dados.

O posicionamento da Sociedade Brasileira de Patologia, publicado em 2025, desencoraja o uso rotineiro de cortes por congelação em lesões melanocíticas quando margens clínicas adequadas podem ser obtidas, recomendando a Mohs apenas em subgrupos muito específicos, como melanoma in situ, lentigo maligno e melanomas invasivos muito finos (pT1a) em sítios críticos, sempre com equipe experiente e uso criterioso de imunohistoquímica.

Novas tecnologias associadas à cirurgia micrográfica

Avanços tecnológicos recentes apontam para o uso crescente da inteligência artificial na patologia de Mohs. Revisões publicadas no período demonstram alta acurácia da IA na detecção de margens, apoio a decisão cirúrgica e predição da complexidade reconstrutiva, com potencial para re-

duzir tempo operatório e padronizar condutas, sempre mantendo a validação final pelo patologista.

Outra fronteira promissora é a bioimpressão 3D aplicada à reconstrução pós-Mohs, permitindo planejamento reconstrutivo mais preciso e individualizado, com possível redução de morbidade estética e funcional.

Parecer do Conselho Federal de Medicina (CFM)

Um dos documentos mais relevantes publicados no período foi o parecer do Conselho Federal de Medicina (CFM), que esclarece de forma objetiva que a cirurgia micrográfica de Mohs não constitui uma especialidade médica, mas sim uma técnica cirúrgica aplicada ao tratamento de determinados cânceres de pele. O parecer reforça que a técnica pode ser executada por médicos devidamente capacitados, independentemente da especialidade de origem, desde que respeitados os princípios técnicos, éticos e de segurança do paciente.

O CFM também destaca que a presença de um patologista não descaracteriza a técnica; ao contrário, aumenta sua acurácia e segurança, reforçando a responsabilidade do cirurgião principal na coordenação da equipe e na garantia da adequada formação técnica dos profissionais envolvidos. Esse posicionamento tem impacto direto na ampliação do acesso dos pacientes à cirurgia micrográfica de Mohs no Brasil.

Considerações finais

As evidências publicadas entre 2024 e 2025 reforçam a cirurgia micrográfica de Mohs como técnica de excelência no tratamento dos tumores cutâneos de alto risco, especialmente nos carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares avançados e no dermatofibrossarcoma protuberans. No melanoma, seu uso deve permanecer criterioso e restrito a situações excepcionais, conforme evidências disponíveis e posicionamentos institucionais. O parecer do Conselho Federal de Medicina representa um marco importante ao consolidar a cirurgia micrográfica de Mohs como uma técnica compartilhada entre especialidades, com potencial de ampliar o acesso à melhor estratégia cirúrgica disponível. Em um país com elevada incidência de câncer de pele, disseminar, ensinar e qualificar a técnica de Mohs deve ser entendido como um avanço coletivo em benefício direto dos pacientes. ●

Referências

1. LACERDA, P. N. et al. Efficacy of micrographic surgery versus conventional excision in reducing recurrence for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2024.
2. ZURCHER, S. et al. Mohs micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma. Cancers, 2024.
3. WANG, D. M. et al. Mohs surgery versus wide local excision in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. JAMA Dermatology, 2025.
4. SANABRIA, A. et al. Mohs micrographic surgery versus wide local excision in dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. 2024.
5. CRUM, O. M. et al. Surgical outcomes in dermatofibrosarcoma protuberans. 2024.
6. WILLIAMS, G. J. et al. Mohs micrographic surgery for invasive melanoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2025.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. Posicionamento sobre cirurgia micrográfica de Mohs no melanoma. 2025.
8. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versoes 1.2026 e 2.2026.
9. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Parecer sobre cirurgia micrográfica de Mohs. Brasil, 2024.
10. TAYLOR, Michelle et al. Mohs micrographic surgery versus wide local excision for melanoma in situ: analysis of SEER database. Journal of the American Academy of Dermatology, 2025.
11. KIM, J. Y. S. et al. Mohs micrographic surgery: update and clinical applications. Dermatologic Clinics, 2024.
12. ALAM, Murad et al. Appropriateness criteria for Mohs micrographic surgery. Journal of the American Academy of Dermatology, 2024.
13. CONIC, R. R. Z. et al. Mohs micrographic surgery for rare cutaneous tumors: a review. Dermatologic Surgery, 2024.
14. CHEN, Emily et al. Mohs micrographic surgery in adnexal carcinomas: outcomes and recurrence. Journal of Cutaneous Pathology, 2024.
15. FLORES, Rafael et al. Mohs micrographic surgery in genital and perianal skin cancers. International Journal of Dermatology, 2024.
16. NELSON, Kimberly et al. Mohs micrographic surgery for high-risk basal cell carcinoma: long-term outcomes. British Journal of Dermatology, 2024.
17. LEWIS, Christopher M. et al. Surgical margin control techniques in cutaneous oncology. Current Opinion in Oncology, 2024.
18. RAMOS, Pablo et al. Peripheral and deep en face margin assessment (PDEMA): concepts and applications. Dermatologic Surgery, 2024.
19. GARCIA, Daniela et al. Mohs micrographic surgery in recurrent cutaneous squamous cell carcinoma. Cancers, 2025.
20. BROWN, Matthew et al. Mohs micrographic surgery versus standard excision in aggressive cutaneous tumors. Annals of Surgical Oncology, 2024.
21. HAZEN, Paul G. et al. Mohs surgery in complex anatomical sites. Dermatologic Surgery, 2024.
22. LEE, Sung-Ho et al. Artificial intelligence in Mohs histopathology: a systematic review. Journal of the American Academy of Dermatology, 2024.
23. PATEL, Nisha et al. Machine learning applications in dermatopathology and Mohs surgery. Cancers, 2025.
24. KRAUSS, Thomas et al. Digital pathology and artificial intelligence in margin assessment. Modern Pathology, 2024.
25. MORAES, Lucas et al. Three-dimensional bioprinting in cutaneous reconstruction: current perspectives. Aesthetic Plastic Surgery, 2024.
26. SANTOS, Felipe et al. Advances in reconstructive techniques after Mohs micrographic surgery. Plastic and Reconstructive Surgery, 2024.
27. AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. Guidelines of care for the management of melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology, 2024.
28. EUROPEAN ASSOCIATION OF DERMATO-ONCOLOGY. EADO guidelines for cutaneous melanoma. European Journal of Cancer, 2024.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Classification of skin tumours. 5. ed. Lyon: IARC, 2024.

Avanços no tratamento sistêmico do melanoma e tumores cutâneos: o que ocorreu entre 2023 e 2025

por Dr. Rodrigo Munhoz



Introdução

Os últimos dois anos foram marcados por uma intensa produção científica na oncologia cutânea, particularmente no melanoma. Estudos clínicos previamente apresentados atingiram maturidade, novas estratégias terapêuticas foram incorporadas à prática clínica e conceitos antes considerados experimentais passaram a influenciar decisões terapêuticas no mundo real. Ao mesmo tempo, algumas expectativas não se confirmaram, especialmente no cenário adjuvante, reforçando a necessidade de uma avaliação crítica e equilibrada dos resultados apresentados nesse período.

Esta breve resenha tem como objetivo sintetizar os principais avanços no tratamento sistêmico dos tumores cutâneos no intervalo de 2023 a 2025, com foco na relevância clínica e no impacto prático para nossos pacientes. Serão discutidos dados de adjuvância, neoadjuvância, doença avançada, terapias celulares adotivas e estratégias emergentes para otimização da imunoterapia.

Tratamento adjuvante no melanoma: maturação dos dados e ausência de benefício em sobrevida global (SG) para a população geral de pacientes com doença estadió III

O tratamento adjuvante do melanoma consolidou-se na última década como parte fundamental do manejo de pacientes com doença ressecada de alto risco. Entretanto, a maturação recente dos principais estudos trouxe uma constatação relevante: até o momento, não houve demonstração consistente de benefício em SG.

A análise final do estudo COMBI-AD, apresentada no congresso da sociedade americana (ASCO) em 2024, confirmou o benefício sustentado em sobrevida livre de recorrência (SLR) e sobrevida livre de metástases à distância (SLMD) com dabrafenibe e trametinibe em pacientes com melanoma estadió III BRAF V600 E/K mutado, em comparação ao placebo. Contudo, não foi observado ganho estatisticamente significativo em SG na população geral do estudo. Análises exploratórias, porém, trouxeram questionamentos quanto à variabilidade e magnitude do benefício em subgrupos específicos: enquanto pacientes com mutação no gene BRAF V600K apresentaram desfechos inferiores se tratados com a combinação de dabrafenibe e trametinibe, um incremento em SG foi demonstrado para aqueles com variante V600E, o que corresponde à maior parte da população. O impacto prático disso foi uma melhor seleção baseada em aspectos moleculares dentre a população de pacientes com melanoma estadió III e mutação do BRAF, com consideração do tratamento adjuvante com terapia-alvo exclusivamente para pacientes com a mutação V600E no gene BRAF.[1]

De forma semelhante, a análise final do estudo CheckMate-238, apresentada no congresso anual da sociedade europeia (ESMO) em 2025, não demonstrou ganho em SG com nivolumabe em comparação ao ipilimumabe, apesar do

benefício duradouro em sobrevida livre de recorrência e do perfil de toxicidade mais favorável.[2]

Esses resultados não invalidam o papel da adjuvância, que se mantém associada à menor chance de recorrência e metástases à distância, mas exigem uma abordagem mais realista na discussão com os pacientes e crítica ponderação acerca dos eventos adversos, especialmente considerando o impacto potencial no sequenciamento terapêutico e a possibilidade de que a exposição precoce a determinadas estratégias possa influenciar respostas subsequentes na doença metastática.

Neoadjuvância no melanoma: consolidação como novo padrão terapêutico

A principal mudança de paradigma no tratamento do melanoma nos últimos dois anos ocorreu no cenário neoadjuvante. Dados robustos provenientes de estudos randomizados demonstraram que a imunoterapia administrada antes da cirurgia não apenas é factível, como também se associa a desfechos clínicos superiores quando comparada às estratégias tradicionais, além de viabilizar uma menor exposição e duração do tratamento.

O estudo SWOG S1801 demonstrou melhora significativa em sobrevida livre de eventos (SLE) com o uso de pembrolizumabe no período perioperatório, estabelecendo a neoadjuvância como uma estratégia eficaz em pacientes com melanoma ressecável de alto risco. [3] Paralelamente, o estudo NADINA avaliou o uso de ipilimumabe associado a nivolumabe por apenas dois ciclos em neoadjuvância, não apenas confirmando o impacto favorável do tratamento pré-operatório, como reforçando a resposta patológica como robusto desfecho alternativo, especialmente para pacientes que atingem resposta patológica completa ou quase completa. É importante salientar que, diferentemente do estudo SWOG S1801, que usou o mesmo número total de ciclos de pembrolizumabe, trazendo três deles para o cenário neoadjuvante, o estudo NADINA já contemplou um desenho adaptativo, influenciado pela resposta patológica atingida: pacientes com 10% ou menos de células viáveis não receberam nenhum tratamento adicional após a cirurgia de esvaziamento linfonodal, cenário que ocorreu em quase 60% dos casos, abreviando de forma sensível a duração total do tratamento sistêmico e potencialmente reduzindo os custos totais associados ao tratamento.[4]

Embora não existam comparações diretas entre os estudos SWOG S1801 e NADINA, ambos contribuíram para a adoção da neoadjuvância como padrão em 2025, apesar das persistentes limitações de acesso. Questões importantes permanecem em aberto, incluindo a definição ideal de esquemas terapêuticos, a duração do tratamento adjuvante em pacientes com resposta patológica profunda, o real significado clínico no longo prazo da distinção entre resposta patológica completa e quase completa, além da melhor seleção de tratamento adjuvante subsequente para aqueles que não atingem resposta patológica completa.

Doença avançada: estabilidade terapêutica e refinamento do sequenciamento

No cenário da doença metastática, os últimos dois anos não foram marcados por revoluções terapêuticas, mas por um refinamento progressivo das estratégias existentes. Atualizações de estudos de sequenciamento, como o DRE-AMseq, reforçaram o papel da imunoterapia como estratégia inicial preferencial em pacientes com melanoma BRAF mutado, especialmente na ausência de doença sintomática ou envolvimento significativo/sintomático do sistema nervoso central.[5] Dados recentes apresentados entre 2023 e 2025 também contribuíram para uma melhor compreensão do posicionamento das combinações imunoterápicas, como nivolumabe/ipilimumabe e nivolumabe/relatlimabe.[6] Embora diferenças claras entre as combinações em eficácia global ainda não sejam evidentes, características clínicas como carga tumoral, níveis de DHL, presença de metástases cerebrais e status funcional permanecem centrais na tomada de decisão.

Assim, o manejo do melanoma avançado em 2025-2026 se caracteriza menos pela introdução de novas drogas e mais pela individualização criteriosa do tratamento, baseada em fatores clínicos, biológicos e logísticos.

Terapia celular adotiva com linfócitos infiltrantes de tumor (TIL): da pesquisa à prática clínica

A terapia celular adotiva com linfócitos infiltrantes (TIL) representa uma das incorporações mais relevantes no tratamento do melanoma avançado nos últimos anos. Após décadas de desenvolvimento, recentes estudos demonstraram benefício clínico significativo do TIL em pacientes previamente tratados, especialmente após falha à imunoterapia. Ensaios clínicos demonstraram taxas de resposta objetiva superiores às observadas com terapias sistêmicas convencionais nesse cenário, com respostas duráveis em aproximadamente 20% dos pacientes. O estudo C144-01, que embasou aprovações regulatórias recentes, confirmou a atividade do TIL em populações politratadas, consolidando seu papel como opção terapêutica válida.[7]

Apesar do entusiasmo, a incorporação do TIL na prática clínica impõe desafios relevantes, incluindo a seleção cuidadosa de pacientes, complexidade logística, necessidade de centros especializados e, naturalmente, custos. Ainda assim, trata-se de um avanço concreto em um cenário historicamente definido por opções terapêuticas limitadas.

Estratégias emergentes para otimização da imunoterapia: entre evidência e entusiasmo

Paralelamente aos avanços farmacológicos, cresceu o interesse em estratégias não convencionais para poten-

cializar a eficácia da imunoterapia. Estudos observacionais e translacionais sugeriram associações entre dieta rica em fibras, diversidade da microbiota intestinal e melhores desfechos com bloqueio de correceptores imunes.

Por outro lado, dados experimentais levantaram preocupações quanto ao uso indiscriminado de antibióticos, inibidores de bomba de prótons e probióticos, potencialmente associados a menor diversidade microbiana e pior resposta à imunoterapia. Outros fatores, como suplementação vitamínica, cronobiologia e hábitos de vida, também foram explorados em estudos recentes.

Apesar de biologicamente plausíveis e cientificamente interessantes, algumas dessas estratégias devem ser interpretadas com cautela até que dados prospectivos confirmatórios estejam disponíveis.

Tumores cutâneos não-melanoma: avanços no tratamento adjuvante do carcinoma de células escamosas da pele.

A abordagem do carcinoma de células escamosas da pele (CEC) também sofreu avanços relevantes no período recente. Ensaios randomizados de fase III avaliaram o papel da imunoterapia no cenário adjuvante, com resultados do estudo C-POST demonstrando uma redução relativa de quase 70% no risco de recidiva ou morte em pacientes com CEC de alto risco tratados com cemiplimabe,[8] culminando com sua aprovação no cenário adjuvante do CEC por diferentes agências regulatórias, incluindo a ANVISA. Além disso, estratégias neoadjuvantes com inibidores de PD-1 demonstraram altas taxas de resposta patológica em CEC localmente avançado, sugerindo potencial impacto na redução de morbidade cirúrgica e no controle locorregional da doença.[9]

Esses dados reforçam a expansão progressiva da imunoterapia para além do melanoma, consolidando seu papel central no tratamento dos demais tumores cutâneos.

Conclusão

Os últimos dois anos trouxeram avanços significativos no tratamento sistêmico do melanoma e dos tumores cutâneos, com destaque para a consolidação da neoadjuvância e a incorporação da terapia com TIL na prática clínica do melanoma, e da adjuvância no CEC de pele. Mais do que uma revolução farmacológica, o período recente foi marcado por refinamento conceitual, amadurecimento crítico da evidência e maior individualização do tratamento. O desafio para os próximos anos será integrar esses avanços de forma racional, maximizando benefício clínico e minimizando toxicidades e custos, em um cenário terapêutico cada vez mais complexo. ●

Referências

1. Long GV, et al. Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. N Engl J Med 2024; 391(18):1709
2. Ascierto PA, et al. Nivolumab for resected stage III or IV melanoma at 9 years. N Engl J Med 2026; 394: 333
3. Patel S, et al. 3-year survival with neoadjuvant-adjuvant pembrolizumab from SWOG S1801. Ann Oncol 2025; 36_suppl 2: S882
4. Blank CU, et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. N Engl J Med 2024; 391: 1696
5. Atkins MB, et al. DREAMseq: A phase III trial of treatment sequences in BRAFV600-mutant (m) metastatic melanoma (MM): Final clinical results. J Clin Oncol 2025; 43(16),_suppl 9506.
6. Shadendorf D, et al. Efficacy and safety of first-line (1L) nivolumab plus relatlimab (NIVO + RELA) versus NIVO plus ipilimumab (NIVO + IPI) in advanced melanoma: An updated indirect treatment comparison (ITC) with 4-year follow-up data. J Clin Oncol 2025; 43(16),_suppl 9554.
7. Medina T, et al. Long-term efficacy and safety of lifileucel Tumor-Infiltrating Lymphocyte Cell Therapy in patients with advanced melanoma: A 5-year analysis of the C-144-01 study. J Clin Oncol 2025; 43: 3565
8. Rischin D, et al. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2025; 393: 774.
9. Rischin D, et al. Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II–IV Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: 2-Year Follow-up and Biomarker Analyses. Eur J Skin Cancer 2025; 3_suppl 1: 100702.

Boletim do Grupo Brasileiro de Melanoma: ciência, integração e evolução contínua (Edições 104 a 111)

por Dra. Ana Maria Sortino



Desde 1998, o Boletim do Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM) cumpre um papel central na disseminação do conhecimento científico e na integração multidisciplinar da oncologia cutânea brasileira. Ao longo de mais de duas décadas, o Boletim consolidou-se como um espaço de atualização contínua, reflexão crítica e diálogo entre especialistas envolvidos no diagnóstico, tratamento e pesquisa do melanoma e de outros tumores cutâneos.

As edições 104 a 111, publicadas entre 2024 e 2025, refletem de forma clara a maturidade científica do GBM e a capacidade de acompanhar — e muitas vezes antecipar — as transformações que vêm ocorrendo na prática clínica, na pesquisa translacional e na incorporação de novas tecnologias. Com a colaboração de médicos associados ao GBM, de todo o Brasil, brindamos nossa família com 51 artigos de atualização em oncologia cutânea.

A edição 104 resgata um tema essencial: a fotoproteção. Em um cenário pós-pandemia, no qual hábitos de exposição solar e adesão ao uso de protetores solares foram impactados, a edição promove uma reflexão abrangente que envolve ciência básica, comportamento populacional, legislação sanitária e sustentabilidade ambiental. A prevenção permanece, assim, como um dos pilares centrais no enfrentamento do câncer de pele.

Na sequência, a edição 105 amplia o olhar para os carcinomas cutâneos, com foco no carcinoma basocelular e no carcinoma epidermóide. A edição revisita aspectos epidemiológicos relevantes no contexto brasileiro e integra avanços diagnósticos e terapêuticos à luz das diretrizes internacionais mais recentes, ressaltando o papel das tecnologias não invasivas na estratificação de risco e na tomada de decisão clínica.

A edição 106 marca um ponto importante ao dedicar-se integralmente à neoadjuvância no tratamento do melanoma, abordando evidências robustas que vêm modificando paradigmas terapêuticos. Estudos atuais reforçam o impacto positivo da imunoterapia e da terapia-alvo no cenário pré-operatório, destacando ganhos em sobrevida e levantando discussões fundamentais sobre seleção de pacientes, timing cirúrgico e acompanhamento multidisciplinar.

Encerrando o ano de 2024, a Edição 107 destaca a integração entre oncologistas e dermatologistas, com atuação conjunta não apenas no diagnóstico inicial, mas também

no monitoramento da resposta terapêutica e na identificação de eventos adversos cutâneos. A edição enfatiza, ainda, a relevância do cuidado paliativo nos pacientes com melanoma fora de possibilidade terapêutica.

Já em 2025, a edição 108 reflete um momento de transição tecnológica ao abordar de forma abrangente o diagnóstico por imagem e a inteligência artificial na oncologia cutânea. Dermatoscopia digital, mapeamento corporal 2D e 3D, microscopia confocal, ultrassom de alta frequência e algoritmos de IA são discutidos sob uma perspectiva crítica, reforçando que a tecnologia deve ser uma aliada — e não substituta — do raciocínio clínico especializado.

A edição 109 amplia ainda mais esse horizonte ao trazer os avanços globais em oncologia cutânea, com destaque para a participação brasileira no World Melanoma Congress & EADO 2025. Temas como lentigo maligno, terapias celulares, sarcomas cutâneos, sobrediagnóstico do melanoma e implicações éticas do rastreamento populacional reforçam a inserção do Brasil no debate científico internacional e a responsabilidade crescente dos especialistas frente à medicina de precisão.

Na sequência, a edição 110 consolida-se como um registro científico e institucional de grande relevância ao reunir os principais avanços, debates e reflexões apresentados durante a 16ª Conferência Brasileira sobre Melanoma, realizada entre 7 e 9 de agosto de 2025, em Porto Alegre (RS). Em um contexto marcado pela superação de adversidades climáticas recentes no Rio Grande do Sul, o evento — e o Boletim — simbolizam não apenas progresso científico, mas também resiliência, integração e compromisso coletivo com a oncologia cutânea brasileira.

Esta edição 111 é um compilado do biênio, evidenciando as tendências claras na oncologia cutânea:

- consolidação da terapia alvo e imunoterapia;
- expansão das tecnologias diagnósticas não invasivas;
- incorporação progressiva da inteligência artificial;
- fortalecimento da abordagem multidisciplinar;
- crescente protagonismo do Brasil no cenário científico internacional.

Ao manter esse compromisso desde 1998, o Grupo Brasileiro de Melanoma segue contribuindo de forma decisiva para o avanço da oncologia cutânea no Brasil e para a formação crítica de seus profissionais. Nosso lema: ciência compartilhada é ciência que salva vidas. ●

Revisão científica dos últimos dois anos em dermatologia oncológica

por Dra. Laryssa Faíçal



A Introdução

A última década foi marcada por avanços expressivos na oncologia cutânea, especialmente no campo do tratamento sistêmico, mas também no diagnóstico, impulsionado pela incorporação de novas tecnologias de imagem, pelo refinamento dos critérios dermatoscópicos e pela rápida evolução da inteligência artificial (IA). Nos últimos dois anos, esse movimento se intensificou, com o surgimento de ferramentas capazes de ampliar tanto a acurácia diagnóstica quanto a estratificação prognóstica dos tumores cutâneos. Em paralelo, desafios clássicos, como o diagnóstico precoce do lentigo maligno (LM), o mapeamento de suas margens subclínicas e a adequada seleção de pacientes para terapias adjuvantes, continuam a demandar soluções cada vez mais precisas. Abordaremos, nesta revisão, alguns dos avanços recentes em dermatoscopia e suas novas ferramentas, o papel atual e possibilidades futuras da IA no diagnóstico e no manejo dos tumores cutâneos, bem como a importância da fotoproteção como pilar da prevenção do câncer de pele.

Dermatoscopia fluorescente induzida por ultravioleta (UVFD)

A dermatoscopia fluorescente induzida por ultravioleta (UVFD) foi incorporada a dermatoscópios portáteis comerciais a partir de 2022, permitindo a avaliação em tempo real da fluorescência emitida por cromóforos cutâneos quando excitados por radiação ultravioleta [1]. Estruturas como melanina, colágeno, NADPH, flavinas e porfirinas, além de metabólitos bacterianos, podem emitir fluorescência detectável, criando padrões de contraste distintos da dermatoscopia polarizada convencional, que vêm sendo descritos na literatura [1]. Do ponto de vista clínico, a UVFD melhora a visualização de queratina, aberturas foliculares, fissuras e cristas, além de favorecer a delimitação das bordas tumorais. Outro emprego é no auxílio na identificação de local de biópsia recente. No melanoma, foi descrita também uma coloração ocre no componente invasivo, sugerindo maior concentração de melanina superficial e possível correlação com maior atividade tumoral [1]. Essas propriedades tornam a UVFD particularmente atrativa para o mapeamento de margens cirúrgicas e para a identificação de áreas biologicamente mais ativas dentro de uma mesma lesão.

Dermatoscopia de super alta magnificação (400×)

A dermatoscopia de super alta magnificação (SHMD) permite a visualização de estruturas celulares e subcelulares inacessíveis à dermatoscopia convencional [2]. Em 2025, a International Dermoscopy Society publicou um consenso que padronizou a terminologia dos achados, incluindo estruturas poligonais marrons, estruturas arredondadas, estruturas arredondadas com projeções, estruturas azul-arroxeadas desfocadas e padrões vasculares como vasos arboriformes, glomerulares, irregulares e em alça (looped vessels) [2]. Essa padronização permite treinamento estruturado e reprodutibilidade entre centros. Embora ainda não amplamente difundida, a SHMD oferece uma “microarqui-

tetura” tumoral in vivo, com potencial para refinar o diagnóstico diferencial entre tumores melanocíticos e não melanocíticos, especialmente em lesões pigmentadas atípicas. Várias publicações já estão surgindo com o intuito de descrição e correlação dos diversos achados.

Lentigo maligno: novos critérios dermatoscópicos e mapeamento de margens

O lentigo maligno (LM) e o lentigo maligno melanoma (LMM) representam desafios diagnósticos importantes por sua ocorrência em áreas cronicamente fotoexpostas, com tendência à extensão subclínica e vários diagnósticos diferenciais. Um avanço recente foi a descrição das projeções lineares perifoliculares (PLP) como novo critério dermatoscópico. Em um estudo com 252 lesões faciais, as PLP foram identificadas em 61,8% dos melanomas e em apenas 3,9% das lesões não melanocíticas, com especificidade de 96% e forte associação independente com o diagnóstico de LM [3]. Essas estruturas correlacionam-se, na microscopia confocal por reflectância (MCR), com o “abaulamento dos folículos”, representando a proliferação atípica de melanócitos ao redor das unidades pilosebáceas. Esse modelo reforça a ideia de que o LM se expande preferencialmente ao longo dos anexos cutâneos, explicando sua extensão subclínica. A MCR consolidou-se como ferramenta essencial para o mapeamento pré-operatório das margens de LM e LMM, com sensibilidade superior a 90%, especificidade próxima a 95% e valor preditivo negativo em torno de 89% quando comparada à histopatologia [4]. Seu uso reduz o número de estágios cirúrgicos e favorece técnicas de cirurgia com controle de margens, como slow Mohs e técnica do espaguete.

Inteligência artificial no diagnóstico e prognóstico

Meta-análises recentes demonstram que modelos de IA baseados em deep learning alcançam AUC em torno de 0,96 para a detecção de melanoma, com desempenho ainda maior em modelos híbridos [5]. Esses sistemas identificam padrões imperceptíveis ao olho humano, tornando-se ferramentas promissoras para triagem, apoio diagnóstico e segunda opinião. Mais recentemente, a IA passou a ser explorada como ferramenta prognóstica. Um estudo multicêntrico demonstrou que características extraídas de imagens dermatoscópicas do tumor primário podem prever o risco de metástase com desempenho semelhante ao de fatores histopatológicos clássicos, como espessura de Breslow e ulceração [6]. A combinação dessas abordagens mantém alta capacidade preditiva, estabelecendo o conceito de biomarcadores digitais. Essa abordagem pode permitir estratificação precoce de risco, orientando a indicação de terapias adjuvantes em pacientes com tumores aparentemente iniciais, mas biologicamente agressivos.

Fotoproteção e câncer de pele

Estudos mais antigos apresentaram resultados contraditórios sobre o impacto do filtro solar no risco de melanoma, em

grande parte devido a vieses, como maior exposição solar entre usuários, aplicação inadequada e confusão por foto-tipo. Revisões sistemáticas recentes, baseadas em estudos longitudinais mais bem controlados, demonstram que o uso regular e adequado de filtro solar está associado à redução do risco de melanoma e de outros cânceres cutâneos [7–9]. Além da prevenção primária, a fotoproteção é fundamental na prevenção secundária em pacientes com histórico de câncer de pele, reduzindo o surgimento de novas lesões e a progressão do campo de cancerização.

Conclusão

Os avanços científicos dos últimos dois anos apontam para uma dermatologia oncológica cada vez mais integrada e orientada por dados. Novas modalidades de imagem, critérios dermatoscópicos refinados, inteligência artificial e estratégias preventivas atuam de forma complementar, ampliando a capacidade do especialista de oferecer diagnósticos mais precoces, tratamentos mais direcionados e melhores desfechos para os pacientes. ●

Referências

[1] BHAT, Yasmeen Jabeen; UL ISLAM, Mohd Shurjel; ERRICHETTI, Enzo. Ultraviolet-induced fluorescence dermoscopy, a novel diagnostic technique in dermatological practice: a systematic review. Indian Dermatology Online Journal, v. 16, n. 1, p. 25–39, 2025.

[2] CINOTTI, Elisa et al. Magnified dermoscopy terminology for skin tumours: International Dermoscopy Society Delphi consensus. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 39, p. e963–e966, 2025.

[3] NAVARRETE-DECHENT, Cristian et al. Perifollicular linear projections: a dermoscopic criterion for the diagnosis of lentigo maligna on the face. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 90, n. 1, p. 52–57, 2024.

[4] GUITERA, Pascale et al. Reflectance confocal microscopy for margin assessment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology, 2024.

[5] ERTÜRK ZARARSIZ, Gözde et al. Diagnosis melanoma with artificial intelligence systems: a meta-analysis study and systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 39, p. 1912–1922, 2025.

[6] LI, Yi et al. Prediction of melanoma metastasis using dermoscopy deep features: an international multicentre cohort study. British Journal of Dermatology, v. 191, n. 5, p. 847–848, 2024.

[7] GANDINI, Sara et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Sun exposure. European Journal of Cancer, v. 192, p. 27–45, 2024.

[8] OZIER, Emily et al. Sunscreen use and melanoma risk: a systematic review. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, v. 40, n. 1, p. 3–14, 2024.

[9] ELWOOD, J. Mark; JOPSON, J. Ultraviolet radiation and melanoma. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, v. 33, n. 2, p. 211–219, 2024.



Trabalhos
Premiados
da 16ª
Conferência
Brasileira de
Melanoma

Imunoterapia perioperatória para melanoma de mucosa: relato de dois casos com resposta completa à neoadjuvância com ipilimumabe e nivolumabe: clínico-cirúrgica

por Beatriz Devito Alencar de Oliveira, Gustavo Benfatti Olivato, Isabela Paulino Serur, Beatriz Mendes Awni Cidale, Giulia Kodja Zanetta, Jacqueline Nunes de Menezes, Ronaldo Nunes Toledo, Francisco Aparecido Belfort, Rodrigo Ramella Munhoz

A Introdução

O melanoma de mucosa (MM) é uma forma rara de melanoma não cutâneo, correspondendo a aproximadamente 1-2% de todos os casos diagnosticados¹. Além da baixa incidência, esse subtipo apresenta comportamento biológico mais agressivo e características moleculares e genéticas distintas^{2,3}.

Ainda que diagnosticado em estágio localizado e passível de ressecção completa, o MM se associa a alta taxa de recidiva e elevada mortalidade⁴. A sobrevida relativa em 5 anos é de aproximadamente 20% a 30%, em contraste com 92% a 96% para o melanoma cutâneo^{5,6,7,8}. Para pacientes com doença avançada, o tratamento de primeira linha atualmente envolve imunoterapia combinada, com ipilimumabe associado a nivolumabe, com taxas de resposta objetiva entre 37% e 43%⁹, ou ainda a combinação de imunoterapia com inibidor de tirosina quinase, como a combinação de pembrolizumabe com lenvatinibe, com respostas em cerca de 50% dos casos¹⁰. Para aqueles que se apresentam com doença passível de ressecção cirúrgica, a incorporação de terapias sistêmicas em contexto perioperatório ainda é pouco explorada, e não há consenso estabelecido quanto à melhor abordagem terapêutica para estes casos. O papel da terapia adjuvante em pacientes com MM permanece incerto e os dados disponíveis sugerem eficácia limitada da monoterapia com inibidores de PD-1^{11,12}, enquanto alguns estudos demonstram possível superioridade de poliquimioterapia baseada em esquema com temozolomida e cisplatina em relação aos imunoterápicos em monoterapia¹³. No entanto, o padrão de tratamento adjuvante permanece incerto. Com base em resultados promissores no melanoma cutâneo ressecável, há interesse pela utilização da imunoterapia também em regime neoadjuvante^{14,15}.

A ausência de estratégias terapêuticas bem definidas no contexto perioperatório do MM representa uma necessidade clínica não atendida. O presente trabalho descreve dois casos de pacientes com MM que apresentaram resposta completa à imunoterapia neoadjuvante com ipilimumabe e nivolumabe, destacando o potencial dessa abordagem como alternativa promissora no manejo da doença passível de ressecção cirúrgica.

Relatos de casos: Caso 1

Paciente do sexo masculino, 50 anos, com antecedente de hipertensão e dislipidemia, passou a cursar, a partir do início de 2022, com sintomas respiratórios de via aérea superior associados à epistaxe ocasional, o que motivou investigação adicional. Exames de imagem realizados em junho de 2022, revelaram lesão expansiva no antro maxilar direito (4,2 x 3,1

x 3,6 cm), com extensão para a fossa nasal ipsilateral e contato com o septo nasal.

Em 4 de julho de 2022, foi submetido à biópsia da lesão, cujo exame anatomopatológico evidenciou melanoma invasivo de mucosa, com marcação imunohistoquímica positiva para vimentina, Melan-A, S100 e HMB45. Complementou a avaliação molecular somática com painel genômico ampliado, que evidenciou mutação em AXIN2, amplificação de MYC, carga mutacional tumoral (TMB) de 3 mut/Mb e ausência de instabilidade de microssatélites.

Diante do contexto de doença de alto risco (Figura 1), optou-se por realizar tratamento sistêmico com imunoterapia neoadjuvante com a combinação de ipilimumabe (3 mg/kg) e nivolumabe (1 mg/kg) a cada 21 dias por quatro ciclos. No entanto, durante o tratamento, o paciente apresentou diplopia e déficit na abdução do olho esquerdo, associado a fadiga. A investigação demonstrou hipofisite e miosite focal no músculo reto lateral do olho esquerdo, compatíveis com toxicidades imuno-mediadas (Figura 2). O quadro foi revertido com a introdução de corticoterapia, observando-se melhora clínica progressiva entre o terceiro e o quinto dia de tratamento. Em razão dessas toxicidades, foram realizados apenas 3 ciclos de imunoterapia no período entre 2 de agosto a 14 de setembro de 2022. Em 18 de outubro de 2022 procedeu-se à ressecção maxilar direita e linfadenectomia do nível II, cujo exame anatomopatológico da peça cirúrgica evidenciou resposta patológica completa (RpC).

O caso foi discutido em reunião multidisciplinar, sendo optado por seguir tratamento adjuvante com radioterapia em 30 frações (2 Gy na área do tumor primário e 1,8 Gy nos linfonodos retrofaríngeos, níveis IB e II) associada ao nivolumabe, completando 12 meses de terapia de manutenção. Desde outubro de 2023, o paciente segue em acompanhamento oncológico exclusivo, sem evidência de doença oncológica em atividade e sem sequelas estéticas ou funcionais limitantes.

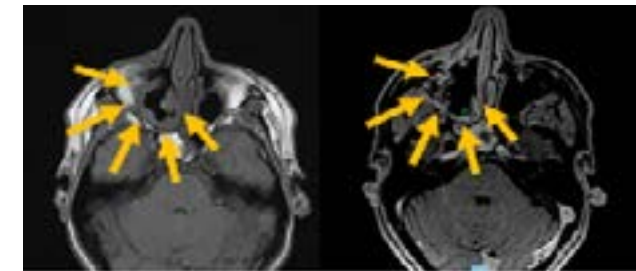


Figura 1: Ressonância magnética pré-imunoterapia, demonstrando lesão infiltrativa no seio maxilar direito, com extensão à fossa nasal e ao canal infraorbitário.

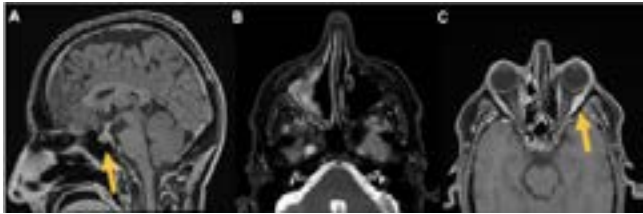


Figura 2: Ressonância magnética pós-imunoterapia demonstrando os seguintes achados: (A) hipófise de dimensões aumentadas, achado consistente com hipofisite; (B) redução do componente nodular com aumento do espessamento infiltrativo em seio maxilar e fossa nasal, compatível com resposta radiológica à neoadjuvância; (C) espessamento com realce em músculo reto lateral esquerdo, consistente com miosite focal.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 75 anos, com antecedente de hipertensão e diabetes mellitus, apresentou lesão periuretral com extensão vaginal identificada em exame ginecológico de rotina em março de 2023. Foi submetida à ressecção de lesões em uretra distal e parede vaginal anterior em 27 de novembro de 2023, cujo exame anatomopatológico evidenciou MM, confirmado por estudo imuno histoquímico com positividade para S100, SOX-10 e Melan-A. Os exames de estadiamento sistêmico, com PET-CT e ressonância magnética de pelve, foram negativos para metástases à distância.

De dezembro de 2023 a fevereiro de 2024, a paciente foi mantida em seguimento oncológico. Em fevereiro de 2024, constatou-se o surgimento de duas lesões pigmentadas na uretra distal e na parede vaginal anterior, motivando investigação adicional. Em 26 de fevereiro de 2024, foi submetida a uretroscopia, sendo identificada lesão pigmentada de 1,0 cm na uretra distal, além de múltiplas lesões em vagina anterior e lateral, caracterizando recidiva multifocal com padrão de satelitose. Prosseguiu a avaliação com exames de reestadiamento sistêmico, mantendo-se sem sinais de doença secundária à distância. A avaliação molecular somática ampliada evidenciou mutação em BRAF V600E, SF3B1, amplificação de LAMP1, TMB de 2 muts/Mb e ausência de instabilidade de microssatélites.

Frente ao padrão de recidiva multifocal, ainda que tecnicamente passível de ressecção, após discussão multidisciplinar, foi favorecido tratamento sistêmico com imunoterapia baseada em ipilimumabe (3 mg/kg) e nivolumabe (1 mg/kg) a cada 21 dias. De 10 de abril a 12 de junho de 2024, a paciente recebeu quatro ciclos de tratamento, sendo submetida à biópsia de lesões uretrais, cujo anatomopatológico constatou RpC, evidenciando apenas melanose tumoral residual. À despeito da RpC e considerando a elevada morbidade do procedimento cirúrgico, bem como o benefício adicional incerto, optou-se pelo tratamento sistêmico definitivo com imunoterapia. Desde então, a paciente segue tratamento de manutenção com nivolumabe 480 mg a cada 28 dias, com exames de reestadiamento subsequentes mantendo achados de resposta completa sustentada (Figura 3).



Figura 3: Uretrocistoscopia da uretra distal e da parede vaginal anterior: (A, D) avaliação basal evidenciando lesões pigmentadas; (B, E) após 4 ciclos de imunoterapia neoadjuvante, com regressão das lesões; (C, F) após 4 ciclos de nivolumabe adjuvante, sem evidência de lesão residual.

Discussão e revisão de literatura:

O MM é uma neoplasia rara, biologicamente agressiva e associada a prognóstico reservado, mesmo em estágios iniciais. As localizações anatómicas mais frequentemente acometidas como as regiões de cabeça e pescoço, o trato anorretal e as regiões vulvovaginais¹⁶, contribuem para esse contexto, frequentemente impondo limitações ao controle cirúrgico local¹⁷. Ademais, a raridade desse subtipo dificulta o desenvolvimento de estudos clínicos específicos, levando à extra-polação de condutas baseadas em evidências provenientes do melanoma cutâneo, apesar das diferenças genéticas e imunológicas entre ambos.

Relatamos dois casos de MM tratados com imunoterapia combinada (ipilimumabe e nivolumabe), em contexto neoadjuvante, que evoluíram com RpC, e permanecem sem sinais de recidiva nos exames de acompanhamento.

No cenário neoadjuvante, a imunoterapia apresenta vantagens adicionais. A presença do tumor no início do tratamento induz maior exposição antigênica e pode desencadear uma resposta imune mais robusta¹⁵. Em paralelo, a redução tumoral obtida nessa fase tende a diminuir a complexidade e a morbidade cirúrgicas¹⁷. Por fim, a avaliação da resposta patológica após a terapia neoadjuvante orienta o manejo personalizado quanto às estratégias cirúrgicas e adjuvantes, possibilitando discutir desintensificação do tratamento cirúrgico em bons respondedores¹⁸.

No melanoma cutâneo, a eficácia da imunoterapia perioperatória já está estabelecida. O estudo NADINA demonstrou que a imunoterapia neoadjuvante com ipilimumabe e nivolumabe conferiu benefício significativo em termos de sobrevida livre de eventos em pacientes com melanoma estágio III ressecável, em comparação à imunoterapia exclusiva no contexto adjuvante¹⁵. De forma consistente, o estudo SWOG S1801 demonstrou ganhos significativos em sobrevida livre de eventos com o uso perioperatório do pembrolizumabe em relação à monoterapia adjuvante¹⁴, reforçando o papel da abordagem perioperatória no manejo do melanoma cutâneo.

No entanto, o manejo perioperatório do MM permanece desafiador, sem consenso definido quanto à melhor estratégia terapêutica, devido a escassez de dados científicos específicos para este subtipo. Essa limitação levanta incertezas sobre a equivalência de resposta à imunoterapia entre o MM e o melanoma cutâneo. Dados do CheckMate-067 avaliaram a resposta à imunoterapia em pacientes com melanoma de mucosa irresssecável ou metastático, com taxa de resposta objetiva de 30% com nivolumabe em monoterapia e 43% com a combinação de nivolumabe e ipilimumabe⁹. Esses resultados demonstram a potencial sensibilidade desse subtipo à imunoterapia e sugerem benefício clínico superior com o bloqueio combinado de PD-1 e CTLA-4.

Alguns estudos exploraram abordagens neoadjuvantes com combinações terapêuticas distintas para melanomas de sub-

tipos agressivos. Como exemplo, o estudo CAP 03-NEO, conduzido em pacientes com melanoma acral ressecável, avaliou a combinação de imunoterapia, quimioterapia e inibidor de tirosina quinase (camrelizumabe, temozolomida e apatinibe), apresentando resultados promissores em termos de resposta patológica¹⁹. Considerando as semelhanças biológicas entre melanoma acral e mucoso, esses dados endossam o potencial da imunoterapia combinada no contexto neoadjuvante. Particularmente para o MM, Ho et al. avaliaram a combinação de ipilimumabe e nivolumabe em cenário neoadjuvante, reportando resposta patológica completa ou quase completa em 26% dos casos e sobrevida livre de eventos mediana de 9,2 meses. A mediana de sobrevida global não havia sido atingida após 37,9 meses de seguimento¹⁷. Esses resultados reforçam o potencial da imunoterapia combinada em induzir respostas profundas e duradouras, sustentando seu papel como estratégia promissora no manejo perioperatório do MM.

Conclusão:

O MM continua a representar um desafio clínico devido à sua baixa incidência, agressividade biológica e escassez de evidências específicas para orientar o manejo terapêutico, especialmente em casos localizados e ressecáveis. A RpC observada com imunoterapia neoadjuvante combinada (anti-PD-1 e anti-CTLA-4), como demonstrado nos casos apresentados, evidencia o potencial dessa estratégia no contexto perioperatório, oferecendo benefícios adicionais, como maior controle locorregional, aumento das taxas de resposta patológica e possibilidade de cirurgias menos extensas. Apesar desses achados promissores, ensaios clínicos prospectivos e controlados são necessários para validar a eficácia da imunoterapia combinada, definir critérios de seleção de pacientes e estabelecer diretrizes terapêuticas baseadas em evidência para o manejo do MM no cenário perioperatório.

Referências

- McLAUGHLIN, C. C. et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the United States. *Cancer*, v. 103, n. 5, p. 1000–1007, 2005. DOI: 10.1002/cncr.20866
- YENTZ, S.; LAO, C. D. Immunotherapy for mucosal melanoma. *Annals of Translational Medicine*, v. 7, supl. 3, p. S118, 2019. DOI: 10.21037/atm.2019.05.62
- D'ANGELO, S. P. et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 2, p. 226–235, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9258
- LIAN, B. et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- γ with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clinical Cancer Research*, v. 19, n. 2, p. 448–454, 2013. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2100
- BOER, F. L.; HO, V. K. Y.; LOUWMAN, M. W. J. et al. Trends in incidence and survival of 1496 patients with mucosal melanoma in The Netherlands (1990–2019). *Cancers (Basel)*, v. 15, n. 5, p. 1541, 2023. DOI: 10.3390/cancers15051541
- ALTIERI, L. et al. Predictors of mucosal melanoma survival in a population-based setting. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 81, n. 1, p. 136–142.e2, 2019. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.09.054
- ZHENG, S. et al. Analysis and prediction of 5-year survival in patients with cutaneous melanoma: a model-based period analysis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, v. 14, p. 1238086, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1238086
- JOSHI, U. M.; KASHANI-SABET, M.; KIRKWOOD, J. M. Cutaneous melanoma: a review. *JAMA*, 2025. DOI: 10.1001/jama.2025.13074
- SHOUSHTARI, A. N. et al. CheckMate 067: long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 15, supl., p. 10019, 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10019
- GUO, J. et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in Chinese patients with unresectable or metastatic melanoma: results from LEAP-003. *Journal of Clinical Oncology*, v. 43, n. 16, supl., p. 9553, 2025. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.9553
- JACQUES, S. K. et al. Outcomes of patients with resected stage III/IV acral or mucosal melanoma treated with adjuvant anti-PD-1-based therapy. *European Journal of Cancer*, v. 199, p. 113563, 2024. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.113563
- KOMORI, T. et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapy for acral and mucosal melanoma. *EJC Skin Cancer*, v. 3, p. 100277, 2025. DOI: 10.1016/j.ejsc.2025.100277
- LIAN, B. et al. Temozolomide plus cisplatin versus toripalimab (anti-PD-1) as adjuvant therapy in resected mucosal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 16, supl., p. 9508, 2023. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9508
- PATEL, S. P. et al. Neoadjuvant–adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 9, p. 813–823, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2211437
- BLANK, C. U. et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 391, n. 18, p. 1696–1708, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2402604
- MAO, L. et al. Immunotherapy in acral and mucosal melanoma: current status and future directions. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 680407, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680407
- HO, J. et al. Neoadjuvant checkpoint inhibitor immunotherapy for resectable mucosal melanoma. *Frontiers in Oncology*, v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.1001150
- LINS JUNIOR, D. S. R.; CIDALE, B. M. A.; PEREIRA, A. Z. L. et al. Emerging indications for neoadjuvant systemic therapies in cutaneous malignancies. *Med. Sci.*, v. 12, n. 3, p. 35, 2024. DOI: 10.3390/medsci12030035
- MAO, L. et al. Neoadjuvant camrelizumab plus apatinib and temozolomide for resectable stage II/III acral melanoma: the CAP 03-NEO trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 43, n. 16, supl., p. 9512, 2025. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.9512

Reação Granulomatosa Tipo Sarcoide em Áreas de Procedimentos Estéticos após Imunoterapia Adjuvante com Pembrolizumabe para Melanoma Cutâneo.

Giovana Ajnhorn Mattiello, Rodrigo Perez Pereira, Ana Paula Rossol, Laura Luzzatto, Luiza Andres, Maria Carolina Widholzer Rey

INTRODUÇÃO:

O melanoma é uma das neoplasias cutâneas mais agressivas e letais, responsável pela maioria das mortes relacionadas ao câncer de pele. Embora corresponda a apenas cerca de 1% de todos os cânceres de pele, é considerado o tipo mais grave devido ao seu elevado potencial metastático e à rápida progressão quando não diagnosticado precocemente, sendo responsável por mais de 80% das mortes associadas a neoplasias cutâneas [1].

Os melanócitos são células derivadas da crista neural, uma estrutura embrionária responsável pela formação de diversos tipos celulares, incluindo neurônios, células gliais e melanócitos [2]. Por essa origem, essas células mantêm propriedades singulares, como a capacidade de migrar durante o desenvolvimento e a expressão de diversas moléculas de sinalização que, quando ocorre a transformação maligna, favorecem a invasão e a formação de metástases [2]. Embora correspondam a apenas cerca de 1% de todos os cânceres de pele, os melanomas são responsáveis por mais de 80% das mortes associadas a essas neoplasias cutâneas [1].

O melanoma corresponde a cerca de 1,7% de todos os diagnósticos de câncer no mundo e é o quinto tipo de câncer mais comum nos Estados Unidos [1]. Apesar de um aumento substancial de casos novos de melanoma em países desenvolvidos, a mortalidade está diminuindo gradualmente na última década, resultado da aprovação de aproximadamente 10 novos agentes terapêuticos direcionados e imunoterapias desde 2011 [1].

Avanços recentes da imunoterapia revolucionaram o tratamento do melanoma cutâneo, em estágios iniciais e avançados, com impactos em sobrevida global. Embora os eventos adversos imuno-mediados sejam reconhecidos, reações localizadas em áreas de procedimentos dermatológicos estéticos anteriores são raras na literatura. Portanto, descrevemos neste relato de caso uma manifestação rara e clinicamente relevante: o desenvolvimento de reação granulomatosa tipo sarcoide em regiões de preenchimentos e fios de sustentação, seguida por manifestações em outras áreas do tecido subcutâneo, após início de imunoterapia adjuvante com pembrolizumabe para melanoma.

JUSTIFICATIVA:

O relato tem grande interesse para a comunidade, pois investiga a relação do uso do pembrolizumabe para tratamento adjuvante de melanoma à reação tipo granulomatosa, incluindo regiões de intervenções estéticas prévias.

O aumento da expectativa de vida tem levado a uma maior procura por procedimentos estéticos voltados à redução dos sinais do envelhecimento, como os preenchimentos dérmicos, amplamente utilizados na prática dermatológica para contornar alterações cutâneas decorrentes do envelhecimento [3]. Embora esses procedimentos sejam geralmente seguros, podem ocorrer reações de corpo estranho, especialmente na presença de fatores predisponentes. Este relato descreve o desenvolvimento de reação granulomatosa em áreas previamente submetidas a procedimentos estéticos em uma paciente de 52 anos em tratamento imunoterápico para melanoma maligno — um fenômeno ainda pouco documentado na literatura dermatológica, destacando a importância do acompanhamento cuidadoso desses pacientes.

RELATO DE CASO:

Paciente feminina, 52 anos, diagnosticada em 2025 com melanoma acral em pé direito (Breslow 4,0 mm; pT3b pN1a MO; estágio IIIC). A testagem molecular revelou mutação no gene BRAF, indicativo de aumento no crescimento celular e a maior probabilidade de formação de metástase.

Após a cirurgia definitiva, iniciou imunoterapia adjuvante com pembrolizumabe, 200 mg IV a cada 21 dias, apresentado logo após o primeiro ciclo, edema facial bilateral, autolimitado, sem sinais flogísticos. Houve resolução rápida com prednisona oral, 1 mg/Kg, por dois dias. O quadro recorreu após o segundo ciclo, acompanhado de endurecimento na região mandibular e do músculo masseter, coincidente com áreas previamente tratadas com bioestimuladores de colágeno (Sculptra® – ácido poli-L-lático, em 2022 e 2023) e fios de sustentação (i-Thread®, em 2023). Além dessas regiões na face, reações semelhantes de padrão similar foram identificadas nos glúteos, na região posterior de coxas e em membros superiores.



Imagem 1: Lesões nodulares, de consistência endurecida, sem sinais flogísticos linearmente distribuídas em regiões mandibulares bilateralmente - na foto delimitadas por lápis de marcação.



Imagem 2: Exame clínico - lateral da face sem lesões perceptíveis à inspeção.

Na pesquisa com ultrassonografia dermatológica da face com Doppler, foram analisadas as regiões zigomáticas, malares, pré-parotídeas, regiões bucais e de ângulos mandibulares com evidências de formações teciduais hipoeóicas, alongadas, de contornos arredondados, porém nítidos, com leve hiperemia ao estudo Doppler, restritas ao tecido subcutâneo profundo, mais comumente relacionadas a reações granulomatosas tardias ao ácido polilático. Logo, são prováveis reações granulomatosas tardias ao ácido polilático restritas ao tecido subcutâneo profundo das regiões zigomáticas, malares, pré-parotídeas, regiões bucais e de ângulos mandibulares.

Também foram realizadas biópsias de lesões de face, sendo coletados dois fragmentos: um fragmento para a análise do anátomo-patológico, e outro para a investigação de cultura.

Na investigação do anátomo-patológico, foi diagnosticada inflamação crônica com granulomas epitelioides, sem necrose e com a presença de algumas células gigantes-multinucleadas em derme profunda. Também, as pesquisas para BAAR e fungos foram realizadas, apresentando resultados negativos nas colorações de PAS e Grocott. Posteriormente também foi realizado exame micológico direto da biópsia da pele, bem como cultura para fungo, bactéria e micobactérias - os resultados para todos os testes foram negativos. Portanto, os achados histopatológicos foram sugestivos de reação sarcoide cutânea.

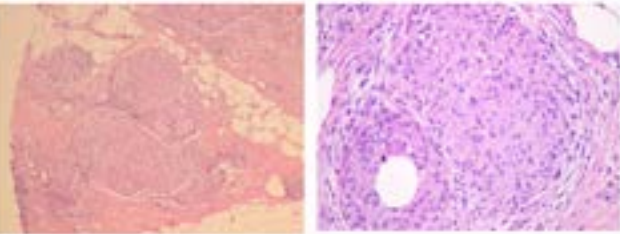


Imagem 3 e 4: Inflamação crônica com granulomas epitelioides sem necrose, em biópsia da face, coloração HE.



Imagem 5 e 6: Presença de corpo estranho evidenciado pela luz polarizada, em granuloma sarcomatóide, em biópsia da face.

Em sequência do resultado do anátomo-patológico, a paciente foi investigado por meio da tomografia computadorizada de abdome e tórax se haveria em outras regiões reações granulomatosas ou indícios de metástase. Os resultados foram negativos tanto para lesões sarcoid-like quanto para sinais de metástase.

Diante do quadro, optou-se pela suspensão temporária do tratamento imunoterápico adjuvante, sendo avaliadas as opções de tratamento para a paciente após complementação diagnóstica.

DISCUSSÃO:

O caso da paciente, apenas pelo diagnóstico de melanoma acral, é um relato especial pela raridade - especialmente, em pessoas de pele clara. O melanoma acral é um subtipo raro de melanoma que surge em áreas de pele não pilosa, como leito ungueal, palmas das mãos e solas dos pés. Ao contrário da maioria dos melanomas, não está associado à exposição à radiação ultravioleta (UV), resultando em uma incidência semelhante entre populações de diferentes origens étnicas, incluindo asiática, hispânica, africana e europeia [4].

Clinicamente, o melanoma acral tende a ser diagnosticado em estágios mais avançados, com mais de 62% dos casos em estágio II ou superior na apresentação inicial [4]. Esse atraso no diagnóstico pode ser atribuído à localização em áreas menos visíveis e à falta de conscientização sobre a doença em populações de risco.

O prognóstico do melanoma acral é geralmente pior do que o dos melanomas cutâneos convencionais, com taxas de sobrevida específicas para melanoma em 5 e 10 anos significativamente menores. Isso pode ser parcialmente devido à apresentação clínica mais tardia e à resposta reduzida a terapias convencionais [4].

Além do diagnóstico de um melanoma mais raro e agressivo, a paciente realizou cirurgia para ressecção de lesão cutânea em pé direito (4,0 mm) com margens cirúrgicas adequadas. Iniciou tratamento adjuvante com pembrolizumabe.

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4/kappa direcionado contra o receptor PD-1, produzido em células ovarianas de hamster [5]. O PD-1 atua como regulador negativo da atividade das células T, controlando as respostas imunes; ao bloquear a ligação de PD-1 a seus ligantes PD-L1 e PD-L2, o pembrolizumabe potencializa a resposta imunológica antitumoral, promovendo a ativação das células T contra as células neoplásicas [5].

Além de seu uso em tumores metastáticos, o pembrolizumabe também é indicado como terapia adjuvante em pacientes que realizaram ressecção completa de melanoma em estágio IIB, IIC ou III, ajudando a reduzir o risco de recorrência - como foi aplicado neste caso.

O ponto principal de discussão deste respectivo caso é a reação granulomatosa tipo sarcoide em áreas de procedimentos estéticos. Na literatura científica, há registros de reações tipo sarcoide associadas ao uso de pemrbolizumabe para tratamento neoadjuvante oncológico. Entretanto, este caso expande esse espectro de manifestações ao sugerir uma possível correlação entre a imunoterapia e o desenvolvimento de edema facial localizado em regiões previamente submetidas a procedimentos estéticos. Esse achado ressalta que o aumento da resposta imunológica induzida

pela imunoterapia não se restringe às células tumorais, podendo também desencadear respostas inflamatórias contra antígenos exógenos remanescentes. Um aspecto particularmente relevante é a constatação de que, mesmo após um intervalo de dois a três anos desde a realização dos procedimentos estéticos, o sistema imunológico permanece capaz de reconhecer esses elementos como potenciais alvos. Embora benigno e autolimitado, esse tipo de manifestação merece ser reconhecido por dermatologistas, oncologistas e imunologistas, especialmente considerando o crescente uso de terapias imunológicas e de procedimentos estéticos na população geral.

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica caracterizada pela ativação de células T auxiliares. A reação semelhante à sarcoidose (RSS) é uma entidade bem definida que pode estar associada a diversas neoplasias malignas e seus tratamentos. Embora a RSS tenha sido descrita há mais de 20 anos, casos recentes têm sido relatados em pacientes tratados com inibidores de ponto de verificação imunológica (IPCs), como o pembrolizumabe, com resultados favoráveis frequentemente observados nesses indivíduos. Clinicamente, entretanto, essas lesões podem ser confundidas com progressão tumoral, levando à suspensão ou ajuste da terapia [6].

A patogênese da sarcoidose não é bem compreendida, mas envolve a formação de granulomas não caseosos, resultante da ativação desregulada de macrófagos e células T auxiliares (principalmente Th1) em resposta a antígenos extrínsecos, que podem ser infecciosos, ambientais ou medicamentosos. Os granulomas são compostos por histiócitos epitelioides, células gigantes multinucleadas e células T CD4+ no centro, com células T CD8+, células B, T reguladoras e fibroblastos na periferia, refletindo a participação dos sistemas imunológicos inato e adaptativo.

Nas RSS induzidas por ICI, essa hiperatividade imunológica é potencializada: os inibidores de PD-1/PD-L1 e CTLA-4 aumentam a ativação de células Th1 e Th17, promovendo a produção de IL-17, essencial para a formação de granulomas. Além disso, o bloqueio da via PD-1/PD-L1 pode ativar a via PI3K/mTOR em macrófagos e células T, prejudicando a função das células T reguladoras e intensificando a inflamação granulomatosa. Esse mecanismo explica a ocorrência de reações granulomatosas durante a imunoterapia com ICIs [7].

Em uma revisão da literatura, apenas existem 12 casos relatados de RSS cutânea induzida por ICI sem envolvimento sistêmico [7]. Neste caso, é muito interessante e único na literatura científica a associação da reação sarcoid-like às áreas que foram previamente expostas a procedimentos estéticos. A paciente havia realizado as intervenções na face há mais de três anos e, mesmo assim, o corpo teve uma reação de hipersensibilidade aos materiais depositados no tecido.

CONCLUSÃO:

Este relato evidencia uma manifestação rara e clinicamente significativa de reação granulomatosa tipo sarcoide induzida por pembrolizumabe, com apresentação inicial localizada em áreas de procedimentos estéticos prévios. O caso ilustra a capacidade dos inibidores de checkpoint imunológico de direcionar respostas imunes para antígenos exógenos residuais, mesmo após longos intervalos desde a intervenção estética, sem envolvimento sistêmico. Ressalta-se a importância da avaliação cuidadosa de novas alterações cutâneas em pacientes submetidos à imunoterapia, evitando interpretações equivocadas de progressão tumoral e permitindo ajustes terapêuticos adequados. Além disso, o relato contribui para ampliar o conhecimento sobre efeitos adversos cutâneos de ICI, fornecendo subsídios para o manejo clínico e para futuras pesquisas sobre a interação entre imunoterapia e intervenções dermatológicas estéticas.

Referências

- 1 - SAGINALA, Kaylan et al. Epidemiology of Melanoma. Med. Sci 2021, 9 (4), 63.
- 2 - MORT, Richard et al. The melanocyte lineage in development and disease. Development, 2015 Apr 1;142(7)
- 3 - MENEGHELLO, L. et al. Granulomatous reaction after facial filler during metastatic melanoma treatment with immunotherapy: a case report, Anais Brasileiros de Dermatologia, Volume 100, Issue 1, 2025, Pages 181-183.
- 4 - CARVALHO, Larissa et al. Acral melanoma: new insights into the immune and genomic landscape, Neoplasia, Volume 46, 2023
- 5 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Keytruda: Relatório de Avaliação Pública (EPAR). 2025.
- 6 - PAYDAS, S et al. Sarcoid-like reaction in cases treated by checkpoint inhibitors. Med Oncol 38, 29 (2021).
- 7 - MAZUMDER, A et al. Immunotherapy-induced exclusively cutaneous sarcoid-like reaction. BMJ Case Rep. 2023 Jul.

Impacto da Variabilidade Visual e Artefatos em Modelos de Inteligência Artificial Aplicados à Oncodermatologia

Jéssica Guido de Araújo Sá; Natalia Araújo Lopes; Kelvin Batista da Cunha; Érico Moutinho Medeiros; Thales de Oliveira Bezerra; Tsang Ing Ren; Shirley da S. Jacinto de Oliveira Cruz; Paulo Henrique Monteiro Borba; Emanuel Thyago Cordeiro dos Santos; Rodrigo Abreu A. de Freitas Mota.

INTRODUÇÃO:

A necessidade do diagnóstico precoce do câncer de pele é fundamental tanto na prática clínica quanto para a saúde pública. É desafiador para um médico não especialista em Dermatologia diferenciar lesões cutâneas em malignas ou benignas [1]. Dermatologistas dependem do uso do dermatoscópio, enquanto imagens clínicas capturadas com smartphones diferem significativamente em qualidade, o que impacta a acurácia diagnóstica em ferramentas baseadas em Inteligência Artificial (IA) [2].

A maioria dos conjuntos de dados carece de protocolos de aquisição de imagens, resultando, frequentemente, em imagens borradas e artefatos visuais, além de possuírem sub-representação de diversos tons de pele e lesões de diagnósticos diferenciais [3]. Além disso, práticas comuns, como a aplicação de gel ou a marcação de lesões, podem introduzir vieses visuais que confundem os modelos de IA. A IA explicável e a análise de qualidade de imagem são utilizadas para avaliar a influência de artefatos visuais nas decisões do modelo. [4].

OBJETIVO

Investigar o impacto da variabilidade visual em conjuntos de dados públicos em Dermatologia pode enviesar modelos de IA baseados em imagens.

MÉTODO

Redes neurais convolucionais foram treinadas utilizando quatro conjuntos de dados públicos - Human Against Machine with 10000 training images (HAM10000), Pigmented skin lesions dataset from the Federal University of Espírito Santo (PAD-UFES-20), Diverse Dermatology Images (DDI) e Projeto Brasileiro para Avaliação de IA em Saúde (ProveAI) - em Dermatologia. Representações de imagens latentes foram extraídas e projetadas em um espaço de dimensão reduzida para análise visual. Essas projeções foram correlacionadas com metadados para avaliar a diversidade da amostra (Figura 1). Métodos de explicabilidade destacaram se artefatos contribuíram para erros ou decisões tendenciosas.

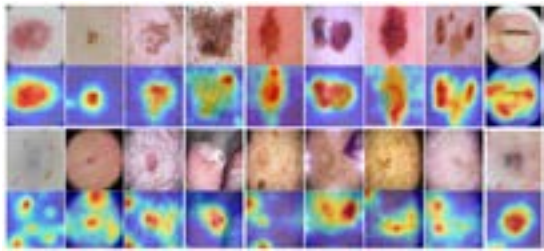


Figura 1. Avaliação das áreas de atenção das imagens para os modelos de IA utilizados para classificação das lesões de pele.

RESULTADOS

Modelos treinados exclusivamente com imagens clínicas apresentaram escores F1 abaixo de 6% em comparação com aqueles treinados com imagens dermatoscópicas. (Figura 2) A incorporação de 30% de dados clínicos melhorou o escore F1 para 67%. Descobriu-se que artefatos visuais reduzem o desempenho e confundem as previsões do modelo. Diversas regiões que não representaram a lesão possuíram relevância para a IA (áreas vermelhas), quando inseridas no treinamento. (Figura 1). A avaliação binária melhorou as taxas de predição do modelo de IA em relação a predição de categorias, simplificando a tarefa e combinando diferentes amostras entre bases. (Figura 3)

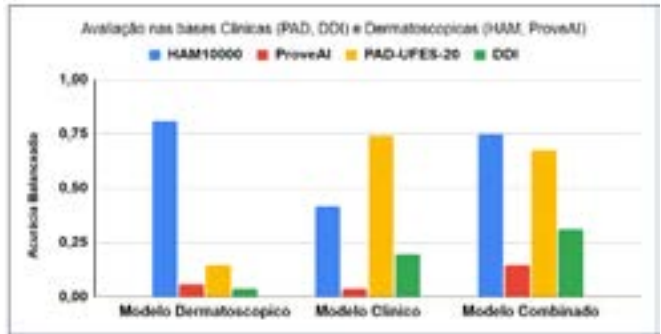


Figura 2. Variação dos resultados entre modelos clínicos e dermatoscópicos treinados em diferentes bases.

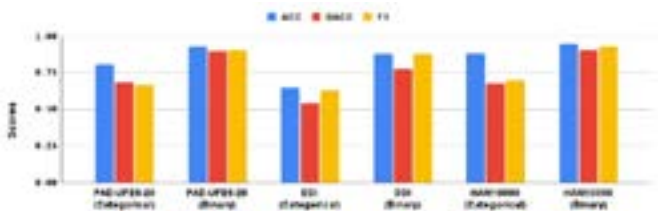


Figura 3. Resultados em diferentes bases para predição de lesões categóricas e binárias (maligno ou benigno). Acurácia (ACC), acurácia balanceada (BACC) e F-Score (F1).

DISCUSSÃO

Os resultados revelaram diferenças substanciais entre os domínios de imagem clínica e dermatoscópica (Figura 1 e 2). Condições de aquisição inconsistentes levam a conjuntos de dados heterogêneos, limitando a eficácia da IA na prática clínica e promovendo erros em condutas médicas [5]. Além disso, técnicas utilizadas na prática para apoiar a

avaliação humana podem introduzir vieses aos modelos de IA que aprendem incorretamente [2].

Vale ressaltar que a falta de diversidade nos conjuntos de dados está diretamente relacionada a disparidades de desempenho em grupos populacionais distintos, como no Brasil [4]. Bases públicas como HAM10000 foram essenciais para avanços em IA, mas ainda apresentam limitações relacionadas à representatividade em fototipos diversos [6].

CONCLUSÃO

Este estudo destacou a necessidade de protocolos de aquisição de imagem projetados especificamente para aplicações de IA, a fim de reduzir vieses de confundimento e aprimorar a robustez e a imparcialidade no uso clínico. Os treinamentos entre bases, dermatoscópicas e/ou clínicas, não garantiram resultados satisfatórios por diferenças de aquisição das imagens, a combinação das bases diminuiu o impacto da variação de domínio.

Referências

- 1 Carminate CB, Rocha AB, Gomes BP, Nakagawa FN, Oliveira GL, Vieira JF, et al. Detecção precoce do câncer de pele na atenção básica. Rev Eletr Acervo Saúde. 2021;13(9):1–7.
- 2 Freeman K, Dinnes J, Chuchu N, Takwoingi Y, Bayliss SE, Matin RN, et al. Algorithm based smartphone apps to assess risk of skin cancer in adults: systematic review of diagnostic accuracy studies. BMJ. 2020;368:m127.
- 3 Daneshjou R, Smith MP, Sun MD, Rotemberg V, Zou J. Lack of transparency and potential bias in artificial intelligence data sets and algorithms: a scoping review. JAMA Dermatol. 2021;157(11):1362–9.
- 4 Daneshjou R, Vodrahalli K, Novoa RA, Jenkins M, Liang W, Rotemberg V, et al. Disparities in dermatology AI performance on a diverse, curated clinical image set. Sci Adv. 2022;8(32):eabq6147.
- 5 Pacheco AGC, Lima GR, Salomão AS, Krohling B, Biral IP, de Angelo GG, et al. PAD-UFES-20: A skin lesion dataset composed of patient data and clinical images collected from smartphones. Data Brief. 2020;32:106221.
- 6 Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. The HAM10000 dataset, a large collection of multi-source dermatoscopic images of common pigmented skin lesions. Sci Data. 2018;5(1):180161.

Associação entre a razão neutrófilo-linfócito basal e o prognóstico em pacientes com melanoma tratados com bloqueio PD-1/PD-L1: uma revisão sistemática e meta-análise

Michele Kreuz, médica; Francisco Cezar Aquino de Moraes, MS, Vitor Kendi Tsuchiya Sano, MS; Fernando Luiz Westphal Filho, MS; Ana Laura Soares Silva, MS; Maria Lúcia Paysano, MD

Introdução

O melanoma cutâneo representa ~1,7% dos cânceres globais e concentra a maior mortalidade entre as neoplasias de pele. Incidência e mortalidade variam amplamente conforme geografia, etnia e fatores socioeconômicos. Historicamente, o estágio IV apresentava SG mediana ~1 ano e sobrevida em 5 anos <10%. A última década, porém, mudou o panorama com os inibidores de checkpoint imune (ICIs), notadamente anti-CTLA-4 e anti-PD-1, que proporcionam respostas duradouras e ganhos inéditos de sobrevida. Ainda assim, as taxas de resposta sustentada ficam abaixo de 40% para muitos cenários avançados, toxicidades imunomediadas podem ser relevantes e o custo limita o acesso em diversos países. Portanto, biomarcadores acessíveis para seleção de candidatos a ICI são prioritários.

Não há, até o momento, biomarcadores validados que prevejam com precisão a eficácia da terapia anti-PD-1 no melanoma metastático. Entre marcadores simples derivados do hemograma, a razão neutrófilo-linfócito (RNL) tem emergido como indicador prognóstico: valores mais altos associam-se a piores desfechos, possivelmente refletindo inflamação sistêmica e exaustão imune. Esta revisão sistemática e meta-análise investigou o valor preditivo da RNL basal para sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em pacientes com melanoma tratados com bloqueio PD-1/PD-L1.

Métodos Protocolo, busca e elegibilidade

Conduzimos a revisão em 20/abr/2024 nas bases MEDLINE, Scopus e Web of Science (pesquisa por FCAdM e VKTS), utilizando termos MeSH/EMTREE e operadores booleanos, conforme PRISMA e recomendações Cochrane. Registro PROSPERO: CRD42024551239. Questão PECO: P—melanoma metastático; E—terapia com inibidor de PD-1/PD-L1; C—RNL basal baixa vs. alta; O—SLP e SG.

Registros foram importados no Rayyan; duplicatas removidas via Zotero. Dois revisores (FCAdM, MK) triaram títulos/resumos e extraíram dados de forma independente; divergências foram resolvidas por consenso com terceiro revisor (FCAdM). Inclusão: ≥18 anos, melanoma estágio IV confirmado, tratamento com anti-PD-1/PD-L1 (p. ex., nivolumabe, pembrolizumabe) e relato de SLP/SG por RNL basal. Exclusão: populações sobrepostas; combinações terapêuticas com outros fármacos (quando impedissem a análise isolada do efeito dos anti-PD-1/PD-L1 por estratos de RNL); relatos de caso, séries, revisões/opiniões/relatórios técnicos/diretrizes; estudos pré-clínicos; ausência de desfechos de interesse. Sem restrições de idioma.

resumos e extraíram dados de forma independente; divergências foram resolvidas por consenso com terceiro revisor (FCAdM). Inclusão: ≥18 anos, melanoma estágio IV confirmado, tratamento com anti-PD-1/PD-L1 (p. ex., nivolumabe, pembrolizumabe) e relato de SLP/SG por RNL basal. Exclusão: populações sobrepostas; combinações terapêuticas com outros fármacos (quando impedissem a análise isolada do efeito dos anti-PD-1/PD-L1 por estratos de RNL); relatos de caso, séries, revisões/opiniões/relatórios técnicos/diretrizes; estudos pré-clínicos; ausência de desfechos de interesse. Sem restrições de idioma.

Extração de dados e qualidade

Três autores (FLWF, ALSS, de forma independente) extraíram: autores/ano, valor de corte da RNL, idade mediana, SG/SLP mediana, país, sítio primário, desfechos e linhas de tratamento prévias. Qualidade metodológica: Escala Newcastle-Ottawa (NOS; 0–9 pts) por três revisores (MK, VKTS, FCAM); discrepâncias por consenso. Viés de publicação: inspeção visual por gráficos de funil.

Desfechos e análise estatística

Desfechos primários: SLP (tempo até progressão ou morte) e SG (tempo até morte por qualquer causa). Para ambos, sintetizamos HR (hazard ratio), com HR>1 interpretado como benefício relativo no grupo RNL baixa (conforme convenção empregada), e HR<1 favorecendo RNL alta. Heterogeneidade: teste Q de Cochrane (p>0,10 = não significativo) e I² (≥25% = heterogeneidade relevante). Variância entre estudos (τ²) pelo estimador Sidik-Jonkman; modelos de efeitos aleatórios DerSimonian-Laird para todos os desfechos. Análises no RevMan 5.3. Realizamos análise de sensibilidade leave-one-out.

Resultados Seleção de estudos

A busca recuperou 432 registros (Figura 1). Após remoção de duplicatas e triagem por critérios pré-especificados, 35 estudos foram avaliados em texto completo e 20 atenderam aos critérios, totalizando 2.691 pacientes [7,11,19,30–46].

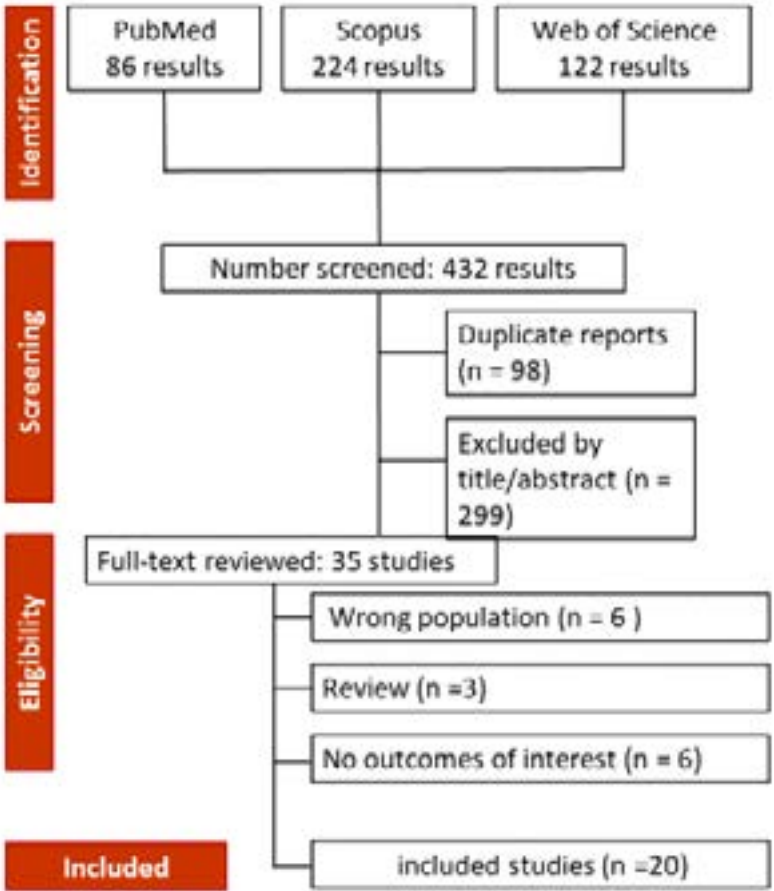


Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA de triagem e seleção de estudos

Características dos estudos

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (2.278; 84,7%); idades medianas variaram de 55 a 72 anos. Medianas de SG e SLP oscilaram, respectivamente, entre 5,0–44,4 meses e 1,8–15,0 meses. Os pontos de corte da RNL foram

heterogêneos (2,1 a 5,0), refletindo critérios institucionais distintos. As coortes incluíram múltiplos países (Europa, Américas, Ásia) e diferentes linhas de tratamento. Para brevidade, os detalhes linha-a-linha da Tabela 1 foram sintetizados neste parágrafo; a Tabela 1 completa permanece referenciada no material suplementar.

Tabela 1. Características individuais dos estudos incluídos									
Estudo, ano	Valor de corte RNL	Idade mediana	N de pacientes	País	Sítio primário	Meses medianos de SLP	Meses medianos de SG	NOS	Linhas de tratamento anteriores
Augsaktham 2023	<3.4 vs ≥ 3.4	69.7	110	Índia	NR	NR	NR	7	NR
Ausiero 2019	<5 vs ≥ 5	59	71	Índia	Acml: NR; Cutâneo: 22 (73); Mucosa: 2 (7); Uveal: 2 (7); Desconhecido: 2 (7)	3.2	9.9	9	0.0 1 ^o : 1 2 ^o : 17 ≥3 ^o : 33
Bardien 2020	<5 vs ≥ 5	63.5	224	EUA	Acml: NA; Cutâneo: 160 (71); Mucosa: 27 (12); Uveal: 0; Desconhecido: 34 (15)	8.0	28.6	5	NR
Capone 2018	<5 vs ≥ 5	61	96	Índia	NR	4	6	9	0.0 1 ^o : 25 2 ^o : 48 ≥3 ^o : 24
Genies 2018	<5 vs ≥ 5	66.8	101	Franga	NR	5.7	10	9	0.54 1 ^o : 11 2 ^o : 14 ≥3 ^o : 0
Gua 2022	<3.4 vs ≥ 3.4	67	272	Índia	Acml: NR; Cutâneo: 218 (77.2); Mucosa: 19 (7); Uveal: 14 (5.1); Desconhecido: 29 (10.7)	10	29	6	0.0 1 ^o : 209 (76.8) 2 ^o : 37 (20.9) ≥3 ^o : 6 (2.2)

Gurus 2022	<5 vs ≥ 5	41	49	Peru	NR	4,98	13,5	7	N/D
Kocika 2023	<4 vs ≥ 4	64	174	República Tcheca	Arm: NR; Cutâneo: 115 (66,1); Mucosa: 17 (9,5); Uveal: 120 (6,9); Desconhecido: 10 (5,7,2)	3,9	12,4	8	0,0 I ² : 69 (39,7); I ² : 37 (21,3); ≥hd: 68 (39,1)
Kopecky 2024	<3 vs ≥ 3	66	64	República Tcheca	NR	17	23,6	7	NR
Kusudo 2021	<5 vs ≥ 5	72	527	Canadá	Arm: NR; Cutâneo: 202 (76,8); Mucosa: 22 (7,3); Uveal: 22 (7,3); Desconhecido: 26 (8,6)	NR	22,5	7	NR
Lee 2019	<2,1 vs ≥ 2,1	61	152	Coreia	Arm: 58 (58); Cutâneo: 36 (24); Mucosa: 47 (31); Uveal: 4 (2); Desconhecido: 7 (5)	NR	32,9	9	0,96 (6); I ² : 28 (18); I ² : 22 (15); ≥hd: 6 (4)
Martins 2019	<3 vs ≥ 3	65,5	83	Portugal	Arm: NR; Cutâneo/Mucosa: 75 (90,4); Uveal: 8 (9,6); Desconhecido: 0;	7,3	15,9	8	NR
Minadym 2022	<3 vs ≥ 3	37	29	Rússia	Cutâneo: 29 (100); Mucosa: 0; Uveal: 0; Desconhecido: 0;	NR	NR	9	0,0; I ² : 29 (100); I ² : 0; ≥hd: 0
Nakamura 2019	<2,8 vs ≥ 2,8	69,3	44	Japão	Arm: 12 (26); Cutâneo: 34 (71,1); Mucosa: 17 (38); Uveal: 0; Desconhecido: 2 (5)	9,4	NR	7	NR
Pozorski 2023	<5 vs ≥ 5	<65-93(51,8); ≥65-88 (48,1)	183	EUA	Arm: NR; Cutâneo: 138 (75,4); Mucosa: 0; Uveal: 0; Desconhecido: 45 (24,6)	4,5	26,7	7	0,134 (67,7); I ² : 43(23,5); I ² : 16 (8,8); ≥hd: 0
Qi 2020	<3 vs ≥ 3	<60-91; ≥60-66	119	China	Arm: NR; Cutâneo: NR; Mucosa: 18 (23,8); Uveal: NR; Desconhecido: 121 (76,1)	7,0	18,9	9	NR
Rosner 2019	<4,73 vs ≥ 4,73	60,5	209	EUA	NR	NR	44,4	9	NR
Tsutsumida 2019	<4 vs ≥ 4	64	61	Japão	Arm: 31 (18); Cutâneo: 7 (1,6); Mucosa: 31 (58,8); Uveal: 4 (6,7); Desconhecido: 8 (13,2)	1,8	17,1	9	NR
Vila 2021	<5 vs ≥ 5	55	44	Espanha	NR	4,9	17,5	6	NR
Wang 2023	<3 vs ≥ 3	54,5	83	China	Arm: 33 (20,6); Cutâneo: 33 (20,6); Mucosa: 39 (30,2); Uveal: 10 (5,9); Desconhecido: 8 (12,7)	15,8	5,8	7	0,0; I ² : 36 (57,1); I ² : 27 (42,9); ≥hd: NR

Razão neutrófilo-linfócito (RNL) ; Número (N); Estados Unidos da América (EUA); Não relatado (NR); Sobrevida global (SG); Sobrevida livre de progressão (SLP); Escala de Newcastle-Ottawa (NOS).

Análise Geral
Sobrevivência sem progressão

Uma análise comparativa abrangente foi conduzida entre os 15 estudos que investigaram a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) nos grupos com diferentes valores de RNL no início do estudo. Os resultados revelam uma associação significativa entre um valor baixo de RNL no início do estudo e

uma maior probabilidade de SLP (HR 1,59; IC 95% 1,39-1,81; p < 0,00001; I² = 31%; Figura 2).

O valor de corte do RNL do subgrupo ≥5, composto por cinco estudos, mostrou um resultado geral estatisticamente significativo favorecendo o grupo de RNL baixo em comparação ao grupo de RNL alto (HR 1,58; IC 95% 1,21-2,06; p = 0,0007; I² = 48%). Análises de subgrupos para outros valores de corte, incluindo ≥4 (HR 1,90; IC 95% 1,21-3,21; p = 0,02; I² = 44%), ≥3 (HR 1,69; IC 95% 1,26-2,26; p = 0,0004; I² = 33%) e outros (HR 1,49; IC 95% 1,20-1,84; p = 0,0003; I² = 28%), também demonstraram uma diferença significativa favorecendo o grupo de baixa RNL.

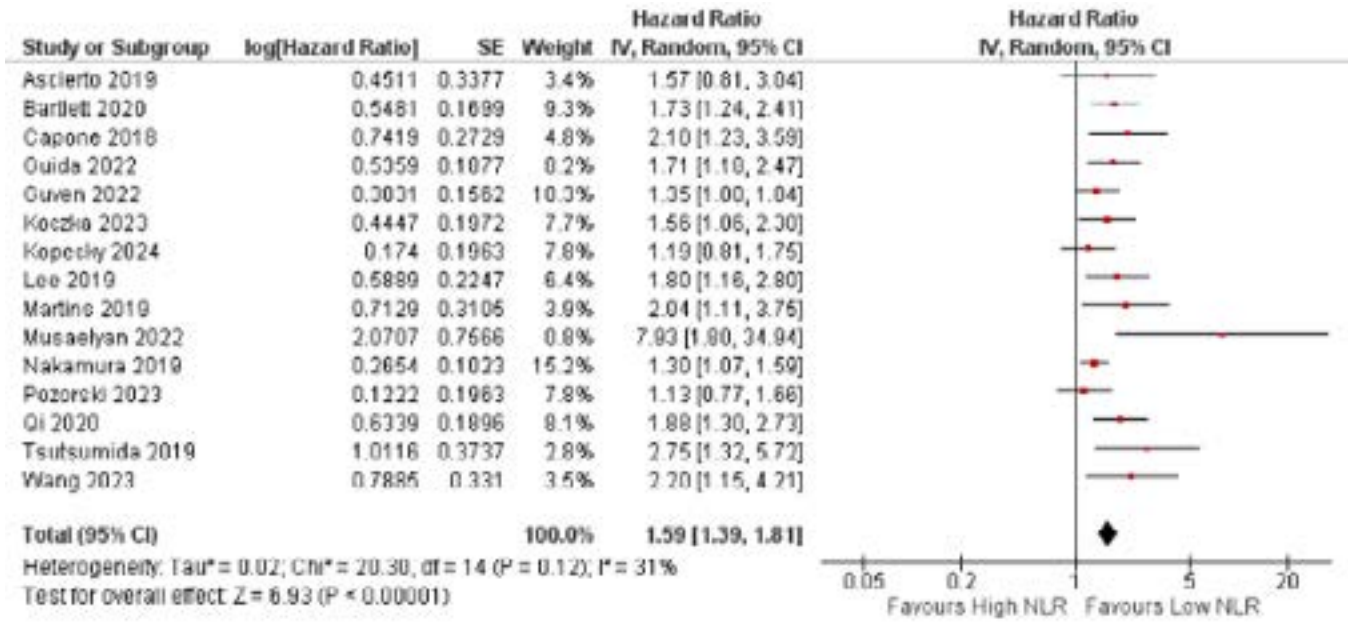


Figura 2. Gráfico de floresta de sobrevida livre de progressão, Intervalo de confiança CI; erro padrão EP; razão neutrófilo-linfócito NLR

Sobrevida Global

Semelhante aos resultados observados na SLP, a análise de 17 estudos que investigaram a associação dos valores de RNL no início do estudo e a Sobrevida Global encontrou uma relação positiva com significância estatística de menor RNL e SG (HR 2,07; IC 95% 1,73 - 2,48; p < 0,00001; I² = 47%; Figura 3).

A análise de subgrupos baseada no valor de corte da RNL para sobrevida global revelou achados únicos. O subgrupo

com ponto de corte ≥ 5, abrangendo oito estudos, apresentou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre os grupos com RNL alta e baixa (HR 1,79; IC 95% 1,34-2,39; p < 0,00001; I² = 61%). Por outro lado, todos os outros valores de corte demonstraram uma associação significativa com melhor sobrevida global no grupo de RNL baixa em comparação com o grupo de RNL alta: ≥4 (HR 2,03; IC de 95% 1,45-2,85; p < 0,0001; I² = 0%), ≥3 (HR 2,38; IC de 95% 1,76-3,22; p < 0,00001; I² = 0%) e outros (HR 2,81; IC de 95% 1,90-4,16; p < 0,00001; I² = 37%).

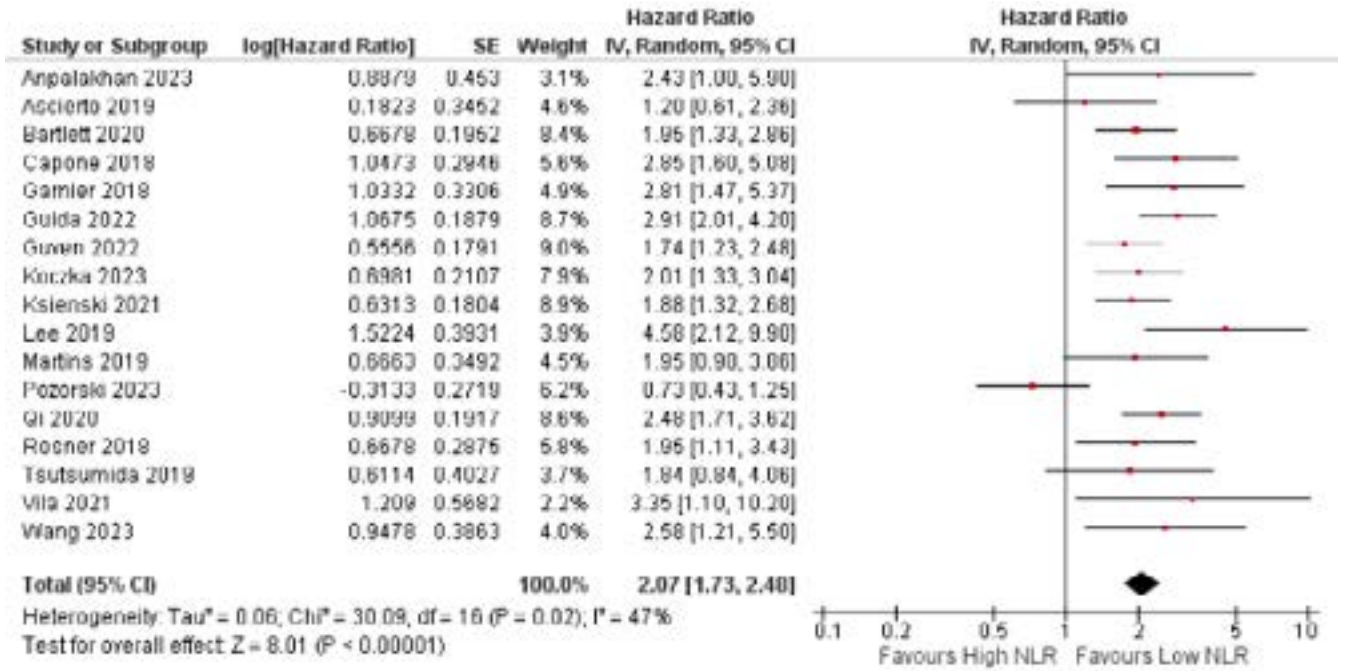


Figura 3. Gráfico de floresta da sobrevida global. Intervalo de confiança CI; erro padrão EP; razão neutrófilo -linfócito NLR

Avaliação de qualidade e análise de sensibilidade

Realizamos uma análise de sensibilidade do tipo “leave-one-out” para avaliar a influência de estudos individuais nos resultados da SLP e da SG. Na SLP, houve uma diferença significativa ao omitir Musaelyan. 2022 (Figura S2A) o valor de heterogeneidade diminuiu de 31% para 16%, também ao omitir Nakamura 2019 (Figura S2B) o I² diminuiu em 24%. Quando Pozorski et al. (2023) foi excluído da análise de SG (Figura S2C), o valor de heterogeneidade (I²) diminuiu substancialmente de 92% para 0%.

Discussão

Nossa síntese de 20 estudos (2.691 pacientes) indica consistentemente que RNL basal mais baixa se associa a melhor SLP e SG em melanoma avançado tratado com anti-PD-1/PD-L1. O achado é robusto em múltiplos cut-offs e geografias, apesar de heterogeneidade moderada. Biologicamente, a RNL integra dois vetores: neutrofilia (inflamação pró-tumoral, favorecendo proliferação, angiogênese, invasão e escape imune) e linfopenia (menor vigilância antitumoral). Assim, RNL elevada pode refletir microambiente imunossuprimido e inflamatório, associado a piores desfechos.

Contudo, há limitações. Primeiro, ausência de ponto de corte padronizado (2,1–5,0) dificulta comparabilidade, gera heterogeneidade e pode introduzir viés. Segundo, a RNL é inespecífica e sujeita a variações por infecção, inflamação aguda, estresse, corticoterapia e outras condições, comprometendo sua especificidade como marcador exclusivo de resposta imuno-oncológica. Terceiro, delineamentos observacionais predominam, com variabilidade de linhas de tratamento e características tumorais (p. ex., subtipo, carga tumoral, metástases), o que pode confundir associações. Por fim, sinais de viés de publicação em SLP e a influência desproporcional de alguns estudos na heterogeneidade (p. ex., Pozorski 2023 para SG) recomendam cautela.

Apesar disso, os efeitos observados foram consistentes e clinicamente plausíveis. Na prática, a RNL basal é um biomarcador acessível, de baixo custo e facilmente obtido que pode complementar a decisão terapêutica, não substituí-la. Em pacientes com RNL alta, pode-se considerar: (i) monitoramento

mais estreito; (ii) avaliação de comorbidades/infecções e otimização clínica; (iii) integração com outros biomarcadores (p. ex., LDH, contagens diferenciais adicionais, score inflamatório composto), variáveis clínicas (ECOG, carga tumoral) e marcadores tumorais (PD-L1, TMB, assinaturas imunes), construindo um painel multimodal de estratificação. A padronização de cut-offs (idealmente, validados prospectivamente) e a avaliação dinâmica da variação da RNL ao longo do tratamento (baseline vs. on-treatment) podem aumentar o poder preditivo.

Conclusão

A RNL basal é um biomarcador prognóstico relevante em melanoma metastático tratado com bloqueio PD-1/PD-L1: RNL mais baixa associou-se a melhor SLP e melhor SG. Embora não padronizada e biologicamente inespecífica, sua facilidade de uso e baixo custo sustentam o emprego como ferramenta adicional de estratificação, especialmente quando combinada a outros marcadores clínicos e laboratoriais. Estudos prospectivos, com cut-offs harmonizados e integração multimodal, são necessários para validação e implementação rotineira.

Contribuição dos autores Todos os autores contribuíram para a concepção e o desenho do estudo. [MK] concebeu o projeto; a preparação do material foi realizada por [FCAdM , MK]. Coleta de dados e As análises foram realizadas por [FCAdM ., VKTS, FLWF e ALSS]. As figuras e tabelas foram criadas por FCAdM ., VKTS e FLWF]. O primeiro rascunho do manuscrito foi escrito por [MK , FCAdM ., VKTS, FLWF, ALSS e MLP] e todos os autores comentaram versões anteriores do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Disponibilidade de dados e materiais A revisão não foi registrada; O(s) conjunto(s) de dados que apoiam as conclusões deste artigo está(ão) incluído(s) no artigo.

Aprovação ética Não aplicável

Consentimento para publicação Não aplicável

Correspondência: Material suplementar deste artigo e demais dúvidas podem ser solicitados através do e-mail: michelekreuz21@gmail.com

Referências

1 Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. Med Sci (Basel) 9(4), 63 (2021).

2 Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. Ward WH, Farma JM (Ed.), Codon Publications, Brisbane (AU), (2017).

3 Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist 16(1), 5–24 (2011).

4 Afrasanie V, Alexa-Stratulat T, Gafton B et al. Real Check RIO: A Real-World Analysis of Nivolumab in First Line Metastatic Melanoma Assessing Efficacy, Safety and Predictive Factors. CANCERS 15(4) (2023).

5 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 12(4), 252–264 (2012).

6 Kim SK, Cho SW. The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment. Front Pharmacol 13, 868695 (2022).

7 Koczk K, Rigo R, Batuyong E et al. Comparing the associations between host and tumor factors with survival outcomes with anti-PD-1 immunotherapy in metastatic melanoma. CANCER MEDICINE 12(3), 2427–2439 (2023).

8 Robert C, Ribas A, Schachter J et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 20(9), 1239–1251 (2019).

9 Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 372(4), 320–330 (2015).

10 Piantti JN, Vilbert M, Madeira T et al. Efficacy and Safety of Rechallenge with BRAF/MEK Inhibitors in Advanced Melanoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) 15(15), 3754 (2023).

11 Guven D, Sahin T, Erul E et al. The Association between Early Changes in Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Survival in Patients Treated with Immunotherapy. JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE 11(15) (2022).

12 Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 376(11), 1015–1026 (2017).

13 Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. Ann Oncol 32(5), 631–641 (2021).

14 Verma V, Sprave T, Haque W et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer 6(1), 128 (2018).

15 Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. Nat Immunol 23(5), 660–670 (2022).

16 Bilen MA, Rini BI, Voss MH et al. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Efficacy of First-Line Avelumab plus Axitinib vs. Sunitinib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Enrolled in the Phase 3 JAVELIN Renal 101 Trial. Clin Cancer Res 28(4), 738–747 (2022).

17 Cai L-L, Wang J. Liquid biopsy for lung cancer immunotherapy. Oncol Lett 17(6), 4751–4760 (2019).

18 Vano Y-A, Oudard S, By M-A et al. Optimal cut-off for neutrophil-to-lymphocyte ratio: Fact or Fantasy? A prospective cohort study in metastatic cancer patients. PLoS One 13(4), e0195042 (2018).

19 Guida M, Bartolomeo N, Quaresmini D et al. Basal and one-month differed neutrophil, lymphocyte and platelet values and their ratios strongly predict the efficacy of checkpoint inhibitors immunotherapy in patients with advanced BRAF wild-type melanoma. JOURNAL OF TRANS-LATIONAL MEDICINE 20(1) (2022).

20 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 372, n71 (2021).

21 Booth A, Clarke M, Dooley G et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. Syst Rev 1, 2 (2012).

22 Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews 5(1), 210 (2016).

23 Ahmed KKM, Al Dhubaib BE. Zotero: A bibliographic assistant to researcher. J Pharmacol Pharmacother 2(4), 303–305 (2011).

24 Lo CK-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers’ to authors’ assessments. BMC Medical Research Methodology 14(1), 45 (2014).

25 Gyawali B, Eisenhauer E, Tregear M, Booth CM. Progression-free survival: it is time for a new name. Lancet Oncol 23(3), 328–330 (2022).

26 Antonia Scott J., Villegas Augusto, Daniel Davey et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. New England Journal of Medicine 379(24), 2342–2350 (2018).

27 IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. BMC Med Res Methodol 14, 25 (2014).

28 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 7(3), 177–188 (1986).

29 Schmidt L, Shokraneh F, Steinhausen K, Adams CE. Introducing RAPTOR: RevMan Parsing Tool for Reviewers. Syst Rev 8(1), 151 (2019).

30 Anpalakhan S, Signori A, Cortellini A et al. Using peripheral immune-inflammatory blood markers in tumors treated with immune checkpoint inhibitors: An INVIDIa-2 study sub-analysis. ISCIENCE 26(11) (2023).

31 Ascierto P, Capone M, Grimaldi A et al. Proteomic test for anti-PD-1 checkpoint blockade treatment of metastatic melanoma with and without BRAF mutations. JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER 7 (2019).

32 Bartlett E, Flynn J, Panageas K et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with treatment failure and death in patients who have melanoma treated with PD-1 inhibitor monotherapy. CANCER 126(1), 76–85 (2020).

33 Capone M, Giannarelli D, Mallardo D et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER 6 (2018).

34 Garnier M, Zaragoza J, Bénét N et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio before starting anti-programmed cell death 1 immunotherapy predicts poor outcome in patients with metastatic melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology 79(1), 165-167.e2 (2018).

35 Kopecky J, Pásek M, Lakomy R et al. The outcome in patients with BRAF-mutated metastatic melanoma treated with anti-programmed death receptor-1 monotherapy or targeted therapy in the real-world setting. CANCER MEDICINE 13(5) (2024).

36 Ksienski D, Truong P, Croteau N et al. Immune related adverse events and treatment discontinuation in patients older and younger than 75 years with advanced melanoma receiving nivolumab or pembrolizumab. JOURNAL OF GERIATRIC ONCOLOGY 13(2), 220–227 (2022).

37 Lee J, Lee S, Kim K, Kim S, Lee J. Comprehensive mole-

cular and clinical characterization of Asian melanoma patients treated with anti-PD-1 antibody. BMC CANCER 19(1) (2019).

38 Lobo Martins S, Miguel-Semedo P, Martins-Branco DA et al. Hematological profile: A prognosis tool in melanoma patients treated with immunotherapy. JCO 37(8_suppl), 135–135 (2019).

39 Musaelyan A, Lapin S, Urtenova M et al. Inflammatory and autoimmune predictive markers of response to anti-PD-1/PD-L1 therapy in NSCLC and melanoma. EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 24(3) (2022).

40 Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 49(5), 431–437 (2019).

41 Pozorski V, Park Y, Mohamoud Y et al. Neutrophil-to-eosinophil ratio as a biomarker for clinical outcomes in advanced stage melanoma patients treated with anti-PD-1 therapy. PIGMENT CELL & MELANOMA RESEARCH 36(6), 501–511 (2023).

42 Qi Y, Liao D, Mei D, Zhang Y, Liu Y. Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Associated With Poor Outcomes for Melanoma Patients Treated With PD-1 Inhibitor or Chemotherapy in a Chinese Population. FRONTIERS IN ONCOLOGY 10 (2020).

43 Rosner S, Kwong E, Shoushtari A et al. Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in melanoma. CANCER MEDICINE 7(3), 690–697 (2018).

44 Tsutsumida A, Fukushima S, Yokota K et al. Japanese real-world study of sequential nivolumab and ipilimumab treatment in melanoma. JOURNAL OF DERMATOLOGY 46(11), 947–955 (2019).

45 Vila C, Moreno F, Estébanez M et al. Exploratory analysis of clinical benefit of ipilimumab and nivolumab treatment in patients with metastatic melanoma from a single institution. CLINICAL & TRANSLATIONAL ONCOLOGY 24(2), 319–330 (2022).

46 Wang C, Liu S, Li X, Cui K, Zhang W, Du Y. Baseline neutrophil-to- ratio combined with the change during treatment provides risk stratification for metastatic malignant melanoma patients treated with PD-1 inhibitors in a Chinese population. FRONTIERS IN ONCOLOGY 13 (2023).

47 Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Meneses-García A, Zepeda-Najar C. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. Melanoma Res 27(2), 140–144 (2017).

48 Bambury RM, Teo MY, Power DG et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. J Neurooncol 114(1), 149–154 (2013).

49 Nemoto T, Endo S, Isohata N et al. Change in the neutrophil-to-lymphocyte ratio during chemotherapy may predict prognosis in patients with advanced or metastatic colorectal cancer. Mol Clin Oncol 14(5), 107 (2021).

50 Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy 122(7), 474–488 (2021).

51 Gou M, Qu T, Wang Z et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts PD-1 Inhibitor Survival in Patients with Metastatic Gastric Cancer. J Immunol Res 2021, 2549295 (2021).

52 Huang Y, Shen A. The prediction potential of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the therapeutic outcomes of programmed death receptor-1/programmed death ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients. Medicine (Baltimore) 99(34), e21718 (2020).

53 Ayers KL, Ma M, Debussche G et al. A composite biomarker of neutrophil-lymphocyte ratio and hemoglobin level correlates with clinical response to PD-1 and PD-L1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancers. BMC Cancer 21, 441 (2021).

54 Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. Ann Oncol 27(4), 732–738 (2016).

Ombudsman

Caros colegas,

Esta é a última edição do Boletim realizada pela gestão 2024/2025 e se faz necessário iniciar a coluna parabenizando à Dra Ana Maria Sortino, sua equipe editorial, autores e todos envolvidos pelo seu empenho e pela qualidade científica e relevância dos temas e dos artigos publicados nos Boletins ao longo desde período.

Nesta edição, temos um resumo dos artigos publicados nas edições anteriores e podemos observar que todos os aspectos multidisciplinares da oncologia cutânea puderam ser contemplados. Ainda, destaques da Conferência e de discussões da última reunião científica do GBM em São Paulo também são apresentados. A ciência está sem-

pre em movimento. Certamente, existe muita empolgação com as novas perspectivas no diagnóstico e manejo do melanoma e das outras neoplasias cutâneas que estão por vir. O GBM terá o Dr. Rodrigo Munhoz como novo presidente e temos a certeza que o grupo estará na liderança das discussões e atualizações. Desde já, desejo uma ótima gestão a toda Diretoria.

Finalmente, gostaria de agradecer ao Dr. Miguel Brandão por todo empenho e trabalho nesta gestão e por ter construído e liderado mais uma etapa importante para o GBM. Não poderia deixar de agradecer também a confiança por ter sido considerado como Ombudsman da gestão.

Grande abraço a todos e ótima leitura! •



por Dr. Renato Bakos



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

www.gbm.org.br