



GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

Publicação oficial do GBM

# melanoma

Ano XXVIII, Nº 97, Abril, Maio e Junho de 2022

## Destques Asco Annual Meeting 2022

[WWW.GBM.ORG.BR](http://WWW.GBM.ORG.BR)



**O**cuidar e o curar são palavras constantes na vida dos profissionais da saúde, principalmente para aqueles que tratam pacientes oncológicos. Entretanto, nem todos os indivíduos com câncer têm cura, mas todos podem ser cuidados. A expressão cuidar tem origem no latim, que em sua forma mais antiga era “cura”. Quem cuida promove a vida, que é o bem maior da humanidade. Neste contexto, o psico-oncólogo tem um papel fundamental não só no processo vivenciado pela pessoa acometida por uma neoplasia maligna, mas também no apoio para equipe assistencial. Nesta revista, a psicóloga Mia (Ingrid Maria) Olsen de Almeida nos conta a sua experiência pessoal.

A abordagem dos tumores cutâneos pelos médicos generalistas muitas vezes é inadequada e isto ocorre pelo fato de que muitos destes profissionais desconhecem estas neoplasias e sua história natural, principalmente em se tratando do melanoma. Tal fato é muito relevante, pois o reconhecimento, a suspeita e o diagnóstico precoce, desta doença, elevam os índices de cura. Portanto, a difusão do conhecimento sobre este tema é de extrema importância, para que possamos ter impacto na mortalidade. Neste volume, os Drs. Alberto Wainstein, Andrea Quadros Garrido e Ana Paula Drummond-Lage nos falam todos os aspectos importantes a respeito deste assunto e como podemos solucionar este problema.

O carcinoma espinocelular (CEC), também conhecido como escamoso ou epidermóide se origina nos queratinócitos, motivo pelo qual é tipificado como não melanoma. Segundo os dados do INCA (Instituto Nacional de Câncer) para o ano de 2022 no Brasil, esta neoplasia é a segunda mais incidente, perdendo apenas para o carcinoma basocelular (CBC). É importante ressaltar que ela é responsável por mais de um quinto dos tumores cutâneos malignos e quando o diagnóstico é precoce, os índices de cura alcançam aproximadamente 90%. No entanto, alguns pacientes evoluem para formas mais graves da doença e cerca de 2% morrem em razão deste tumor. Entretanto, atualmente, com os resultados animadores da imunoterapia, este cenário

vem mudando. Neste boletim, os Drs. Marcello Queiroz e Rodrigo Munhoz nos elucidam a respeito destas novas perspectivas.

A maior parte dos tumores cutâneos são localizados, entretanto, um percentual pequeno é avançado regionalmente (nas cadeias linfonodais) ou até sistemicamente (nos órgãos à distância). Muitas vezes as lesões estão em localizações complexas como, por exemplo, na face ou extremidades, cuja avaliação local precisa pode auxiliar na decisão terapêutica. Para todas essas situações os exames de imagem têm sido, cada vez mais, de grande valia. As novas tecnologias têm permitido análises mais precisas, criteriosas e detalhadas, modificando, por vezes, abordagens de tratamento. No cenário do câncer de pele o ultrassom de alta resolução tem ocupado um espaço importante. Nesta publicação, a Dra. Luciana Zattar nos revela todas as particularidades e aplicações deste método.

Na última década houve uma revolução no tratamento do melanoma. Inicialmente as drogas novas (terapia alvo e imunoterapia) melhoraram a sobrevida dos pacientes metastáticos, que até há alguns anos tinham um prognóstico desanimador. Obviamente, com resultados bem-sucedidos, a evolução natural seria a testagem nos doentes com acometimento locorregional (ECIII). E mais uma vez os números foram bem promissores. Com o avanço da oncologia, o passo seguinte foi avaliar o tratamento neoadjuvante e a adjuvância nos indivíduos com doença local de alto risco para recaída. Nesta edição, o Dr. Rodrigo Kraft Rovere nos fala sobre as atualizações apresentadas na ASCO 2022.

Temos também as palavras do nosso presidente, Dr. Renato Bakos, do ombudsman Dr. Flávio Cavarsan e os comentários do Dr. Miguel Brandão a respeito da Conferência Brasileira sobre Melanoma de Salvador em 2022. E, como de costume, convido a todos que quiserem participar, deste espaço de divulgação de informações científicas do GBM, que enviem uma mensagem para [boletim@gbm.org.br](mailto:boletim@gbm.org.br). ●

## DIRETORIA 2022/23

Presidente: Renato Marchiori Bakos • 1º vice-presidente: Miguel Angelo Brandao • 2º vice-presidente: Rodrigo R. Munhoz • Secretária geral: Bianca Costa Soares de Sá • 2º secretária: Juliana Kida Ikino • Tesoureiro: Ivan Dunshee Filho • 2º tesoureiro: Ezio Augusto Amaral Filho • Editor do Boletim: Felice Riccardi • Diretor científico: Maurício Mendonça do Nascimento • Ombudsman: Flavio Cavarsan

## 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](mailto:gbm@gbm.org.br) / [www.gbm.org.br](http://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](http://www.gbm.org.br).

# Palavra do presidente

PRESIDENTE

por Renato Marchiori Bakos



Caros colegas,

Inicialmente, me direciono a todos com muita empolgação perante o retorno das atividades presenciais de forma sistemática dentro da grade de eventos do GBM. A "família GBM" esteve durante os últimos meses, assim como todo o mundo, conectada principalmente pelo meio digital. Neste primeiro semestre do ano, tivemos gratificantes reencontros nas reuniões científicas de São Paulo e no simpósio local de Florianópolis. No segundo semestre de 2022, teremos uma agenda intensa de eventos presenciais com reuniões científicas, simpósios regionais e locais em quase todas regiões do Brasil. Contamos com a participação ampla de nossos associados e interessados na oncologia cutânea.

Os eventos digitais se consolidaram e nossos GBMtalk também vão de "vento em popa". Tanto os eventos no modelo tumor board quanto os seminários tem reunido

todos participantes e palestrantes num ambiente descontraído e de muitos aprendizados nas já tradicionais segundas-feiras. Estamos em constante aprendizado em identificar o(s) modelo(s) de educação médica continuada que se consolidam nestes novos tempos!

Esta edição do boletim traz artigos que demonstram a importância da multidisciplinaridade na jornada do paciente oncológico. Começando pela importância da educação médica continuada em oncologia cutânea na atenção primária, porta de entrada para a maioria dos pacientes; os desafios diagnósticos e suas inovações tecnológicas, o manejo de tumores infrequentes e/ou avançados e suas alternativas terapêuticas atuais e a importância do acompanhamento psicológico em toda a trajetória dos pacientes e familiares, aliviando suas ansiedades e amenizando o sofrimento.

Uma ótima leitura a todos e a muitas reuniões científicas ainda em 2022! Grande abraço. ●



GRUPO BRASILEIRO DE  
MELANOMA

[www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)



# O Cuidar antecedeu o curar...

*Equipe Editorial do Boletim*

**N**ão é crível que qualquer médico, independente da sua especialidade, não saiba que a sua missão é cuidar sempre, mesmo quando não pode mais curar. Na natureza tudo que nasce, morre e tudo que morre, se transforma... É incompreensível que o médico e os demais profissionais das áreas da saúde, ignorem a morte e o processo do morrer. Ambos estarão sempre presentes na vida desses profissionais.

Fundamental para o cuidar é conhecer a constituição do ser humano. Ele é a soma de quatro dimensões: a física (o corpo), a mente (o cognitivo, a emoção), a espiritual (transcendentalidade) e a social (relacionada com a cidadania, família, profissão, etc).

A equipe multiprofissional age como uma unidade bem articulada onde são essenciais a competência, a compassividade, a solidariedade, a comunicabilidade e a humildade. Nem um membro é superior ou inferior ao outro em poder

ou importância. A camaradagem flui sem se perceber. Duas características originam-se deste trabalho em conjunto: respeito mútuo e autoestima.

*Trechos escritos pelo Prof. Dr. Marcos Tulio de Assis Figueiredo, ex-patologista do Departamento de Patologia da EPM-UNIFESP, contidos na apostila "A arte do cuidar", 2011 da Faculdade de Medicina de Itajubá - Minas Gerais.*

A idéia de incorporar ao boletim do GBM a abordagem do paciente oncológico na visão de outros profissionais da saúde, surgiu nessa nova equipe editorial e achou-se por bem abrir espaço para eles se expressarem. Acreditamos que todos ganharemos em conhecimentos para ajudar no cuidar dos pacientes oncológicos.

A primeira profissional convidada para fazer essa abordagem foi a psico-oncóloga Mia Almeida que já participou de outros boletins ●

# A Abordagem do Paciente pelo Psico-Oncólogo



por Mia (Ingrid Maria) Olsen de Almeida

**Q**uem é o psico-oncólogo? É um psicólogo que deve ter uma especialização em psicologia da saúde (hospitalar) com conhecimento desta realidade e condições de se inserir e comunicar de forma adequada com os demais profissionais, médicos e não médicos que atuam. A psicooncologia é outra especialidade da psicologia da saúde. Esse profissional precisa ter os conhecimentos relativos as diferentes etiologias oncológicas e o impacto que estas podem ter sobre a qualidade de vida dos pacientes, os possíveis efeitos colaterais dos tratamentos propostos, os efeitos dos diferentes medicamentos, noções de prognóstico para adequar expectativas dos envolvidos. Sua atuação está inserida na “filosofia” dos cuidados paliativos, ou seja, a prevenção e abordagem do sofrimento do indivíduo diante de qualquer diagnóstico potencialmente fatal. Nesta visão tem que ter condições para atuar nas dores (sofrimentos) físicos, psíquicos, sociais e existenciais/espirituais. Perceber qual o principal sofrimento “emergente” nesse momento e como abordá-lo diretamente, ou indiretamente, através dos demais profissionais.

Cabe a ele promover a qualidade de vida da “unidade” de cuidados, deferida pela OMS, como paciente, família e equipe de saúde. Cuidar da saúde mental da equipe, instrumentalizando-os nas habilidades de comunicação, questões relativas ao luto (não só por morte), manejo de sintomas com abordagens não farmacológicas. Deve fornecer suporte emocional para a prevenção de burnout e fadiga por compaixão.

A atuação indireta é fundamental para beneficiar o paciente e sua família, favorecendo atitudes adequadas (terapêuticas) da equipe. Portanto, a abordagem de controle de sintomas abrange sempre a Unidade de cuidados como um todo.

O psico-oncólogo deve estar inserido nessa equipe, trocando informações e compartilhando conhecimentos. Assim é possível acessar os valores, a cultura e prioridades do paciente e sua família, fundamentais na tomada de decisão.

A fadiga, com alta prevalência em pacientes em tratamento, pode ser abordada, ajudando o paciente a perceber e respeitar seus próprios limites, bem como a introdução de medidas de economia de energia.

Os sofrimentos psíquicos são lidados pela escuta (“só o outro sabe o que está passando”), acolhimento e validação dos mesmos. Auxiliar em tomadas de decisão, buscar seus recursos de enfrentamento, favorecer a comunicação e por vezes intermediar, com as outras pessoas envolvidas.

No aspecto social, lidar com as questões familiares e mudanças de papéis e dinâmica que o adoecimento ocasiona. Favorecer a comunicação entre os membros e a equipe. Na questão existencial/espiritual, buscar os recursos do paciente em seu sagrado (sua religião se a tiver), ajuda-lo a buscar sentido na situação atual e quando possível, trabalhar questões relativas ao “legado” que quer deixar.

O luto permeia todo o percurso da doença desde o diagnóstico. É necessário acessar e trabalhar todas as perdas, sejam concretas ou simbólicas. Isto repercute em todos, paciente, família e equipe. Quando o paciente falece, cabe acompanhar a família no processo do luto, bem como apoiar a equipe.

Para isso, o psico-oncólogo necessita uma formação abrangente, não restrita a um único referencial teórico. Este artigo expressa minha opinião pessoal e é baseada na minha experiência profissional. ●

# Comparação do Conhecimento e Condutas do Médico Generalista e Dermatologista Frente a Lesões Pigmentadas

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA



por Alberto Wainstein, Andrea Quadros Garrido, Ana Paula Drummond-Lage

A falta de conhecimento sobre melanoma por pacientes e médicos e a ausência da cultura do autoexame regular da pele são fatores que contribuem para o atraso no diagnóstico do melanoma (1-3). A fase de crescimento superficial, período em que as células neoplásicas estão confinadas à epiderme é o momento em que o diagnóstico é considerado precoce e tem importância crucial para um tratamento com menor morbidade e principalmente com maior possibilidade de cura e redução de mortalidade (2).

No Brasil a Atenção Primária é a “porta de entrada” dos pacientes no Sistema Único de Saúde (SUS) e os médicos das Unidades Básicas de saúde (UBS) têm um papel fundamental na realização dos programas de prevenção e detecção do câncer.(4) A verificação do perfil técnico e de condutas dos médicos da atenção primária pode nos fornecer subsídios para traçar o caminho que o paciente com suspeita de melanoma percorre no SUS, incluindo os atrasos no diagnóstico e a repercussão no prognóstico.

A avaliação do conhecimento atual do médico da atenção primária, o generalista, comparado ao dermatologista, o especialista, poderá fornecer subsídios em relação às políticas de educação continuada desses profissionais além de avaliar a formação acadêmica dos mesmos voltados para o diagnóstico desse tipo de câncer. Estando mais aptos a fazer o diagnóstico precoce, o tratamento curativo pode ser possível com intervenções cirúrgicas menos mutilantes e menor risco de metástases, além de aumentar a sobrevida do paciente de forma significativa (5).

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de caráter transversal, intervencional, descritiva e comparativa em dois grupos distintos de médicos. O primeiro grupo foi composto por médicos que trabalham na atenção primária do SUS no município de Belo Horizonte- MG, identificados neste tra-

balho como generalistas. O segundo grupo teve a participação de médicos dermatologistas, denominados especialistas. Não houve nenhuma limitação nos dois grupos quanto ao sexo, idade e tempo de graduação (6).

O questionário foi elaborado pelos pesquisadores contendo perguntas sobre melanoma abordando conceitos, epidemiologia, fatores de risco, prevenção primária e secundária, condutas frente a pacientes de risco ou com lesões cutâneas suspeitas, e dados sobre a formação médica. O preenchimento dos questionários foi feito reservadamente, sem a presença dos pesquisadores, com direito ao anonimato, inclusive do local de trabalho(6).

## RESULTADOS

A amostra foi composta por 80 médicos especialistas e 160 generalistas. Houve predomínio de indivíduos do sexo feminino nos dois grupos sendo esta proporção menor no grupo de generalistas (15% x 40%) ( $p < 0,001$ ), bem como a idade média e o tempo médio de formado ( $p < 0,001$  para ambos). Houve predominância de indivíduos de raça branca em ambos os grupos, e em relação ao estado civil, a maioria era casada no grupo de generalistas (62,9%), e 51,3% eram solteiros no grupo de especialistas. Entre os especialistas, houve predominância de indivíduos formados em universidade privada (70,9%), enquanto entre os generalistas 63,1% se formaram em universidade pública ( $p < 0,001$ ).

A maioria dos médicos dos dois grupos (mais de 80%) definiram melanoma como “lesão cutânea maligna pigmentada”. Mais de 90% dos médicos dos dois grupos responderam que o melanoma tem origem nos melanócitos. Sobre a epidemiologia do melanoma, a proporção de médicos que respondeu como incorreto ser o tipo de câncer de pele mais comum no mundo foi maior no grupo de especialistas ( $p < 0,001$ ). Quando avaliamos fatores de

risco, o conhecimento dos dermatologistas foi maior que os dos generalistas ( $p < 0,001$ ).

O percentual de médicos que examina toda a pele do paciente com risco elevado para melanoma foi de 90% entre os especialistas e 24,5% entre os generalistas ( $p < 0,001$ ). Os motivos mais citados para a ausência do exame de pacientes com risco para melanoma foram a falta de tempo nas consultas (17,6% especialistas, 66,1% generalistas,  $p < 0,001$ ) e grande demanda de pacientes (17,6% especialistas, 61,5% generalistas,  $p < 0,001$ ). Mais de 90% dos

especialistas afirmaram examinar a pele de um paciente com histórico anterior de melanoma, enquanto entre os generalistas essa proporção foi de apenas 52,9% ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

Entre as causas do atraso no diagnóstico do melanoma cutâneo, a burocracia para consultas na atenção secundária no SUS foi a razão mais citada entre especialistas ( $p = 0,001$ ), assim como a falta de especialistas no SUS ( $p = 0,004$ ) e o atraso no diagnóstico da suspeita na atenção primária ( $p = 0,003$ ) (Tabela 1).

Tabela 1. Respostas ao questionário sobre melanoma: conduta

Característica	Especialistas (n=80)	Generalistas (n=160)	P-valor
Você costuma examinar toda a pele dos pacientes com risco elevado para melanoma?*			<0,00 <sup>‡</sup>
Sim	72 (90%) <sup>3</sup>	9 (24,5%)	
Não	2 (2,5%) <sup>2</sup>	4 (15,1%)	
Se houver queixa relacionada	6 (7,5%) <sup>9</sup>	6 (60,4%)	
Quais os motivos para não realizar o exame de toda a pele?			
Falta de tempo nas consultas	3 (17,6%)	78 (66,1%)	<0,00 <sup>‡</sup>
Demanda de pacientes muito grande*	3 (17,6%) <sup>7</sup>	2 (61,5%)	0,00 <sup>‡</sup>
Não considera importante*	-	-	-
Acha que é uma doença rara*	-	4 (3,4%)	-
Não saberia diagnosticar*	-	10 (8,5%)	-
Você costuma examinar a pele de um paciente que já tenha tido melanoma no passado?*			<0,00 <sup>†</sup>
Sim, com frequência	74 (92,5%)	82 (52,9%)	
Não, nunca	2 (2,5%)	9 (5,8%)	
Eventualmente	2 (2,5%)	36 (23,2%)	
Apenas se tiver alguma queixa	2 (2,5%)	28 (18,1%)	
Ao encontrar alguma lesão cutânea suspeita, qual a sua conduta?			
Encaminhar para dermatologia (prioridade alta)*	34 (42,5%)	129 (81,1%)	<0,00 <sup>‡</sup>
Encaminhar para dermatologia (prioridade habitual)	2 (2,5%) <sup>1</sup>	7 (10,8%)	0,02 <sup>‡</sup>
Encaminhar para cirurgia (prioridade alta)*	32 (40%) <sup>1</sup>	2 (7,6%)	<0,00 <sup>‡</sup>
Encaminhar para cirurgia (prioridade habitual)*	-	1 (0,6%)	-
Orienta uso de filtro solar e observação	1 (1,2%)	4 (2,5%)	0,66 <sup>‡</sup>
Orienta retorno em 3 meses para reavaliação*	1 (1,2%)	-	-
Outra* 1	2 (15%)	3 (1,9%)	<0,00 <sup>‡</sup>

Qual é a causa do atraso no diagnóstico do melanoma cutâneo? ‡

Burocracia do SUS para consultas na atenção secundária	48 (60%)	60 (37,5%)	0,001 <sup>£</sup>
Extensa fila de espera para especialista*	55 (68,8%)	90 (57%)	0,092 <sup>£</sup>
Falta de especialistas no SUS* 3	6 (45%) 4	1 (25,9%)	0,004 <sup>£</sup>
Desinteresse do próprio paciente*	32 (40%) 6	7 (42,4%)	0,781 <sup>£</sup>
Atraso no diagnóstico da suspeita na atenção primária*	64 (80%)	96 (60,8%)	0,003 <sup>£</sup>

\* Variáveis possuem *missings*.

‡ Variável permite respostas múltiplas

Os p-valores referem-se ao † modelo logístico simples, ‡ teste qui-quadrado de independência, <sup>£</sup>teste exato de Fisher

Quando perguntados sobre a regra "ABCDE", 96,2% dos especialistas afirmaram conhecê-la, enquanto entre os generalistas apenas 35,4% a conheciam ( $p < 0,001$ ). Sobre o significado das letras da regra "ABCDE", entre os especialistas houve pelo menos 95% de acerto em todas as letras, enquanto entre os generalistas os percentuais de acerto variaram entre 17,6% e 53,1%, todos com diferença significativa. Ao encontrar alguma lesão cutânea suspeita, 42,5% dos especialistas afirmaram encaminhar para a cirurgia dermatológica com prioridade alta, enquanto entre os generalistas foram 81,1% ( $p < 0,001$ ). O encaminhamento para dermatologia com prioridade habitual foi mais comum entre os generalis-

tas ( $p = 0,024$ ), enquanto o encaminhamento para cirurgia com prioridade alta ou outras condutas foram maiores entre especialistas ( $p < 0,001$  para ambas) (Tabela 2).

Mais de 90% dos médicos dos dois grupos afirmaram sentir falta de políticas de educação permanente na prefeitura de Belo Horizonte voltadas para o conhecimento do melanoma e outros cânceres. No questionário, entre as figuras apresentadas, a figura 3, ou seja, a imagem clássica de uma lesão de melanoma, foi apontada como sugestiva de melanoma por todos os médicos especialistas, e por 88,5% dos generalistas ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

**Tabela 5.** Respostas ao questionário sobre melanoma: Regra ABCDE e treinamento.

<b>Característica</b>	<b>Especialistas (n=80)</b>	<b>Generalistas (n=160)</b>	<b>P-valor</b>
Você conhece a regra “ABCDE” para as lesões pigmentadas da pele?*			<0,001 <sup>†</sup>
Sim	77 (96,2%) 5	6 (35,4%)	
Não	1 (1,2%) 5	4 (34,2%)	
Parcialmente 2	(2,5%)	48 (30,4%)	
Significado das letras <sup>‡</sup>			
A (certo)* 7	9 (98,8%)	66 (41,2%)	<0,001 <sup>£</sup>
B (certo)* 7	9 (98,8%)	85 (53,1%)	<0,001 <sup>£</sup>
C (certo)* 7	8 (97,5%)	88 (55%)	<0,001 <sup>£</sup>
D (certo)* 7	8 (97,5%)	63 (39,4%)	<0,001 <sup>£</sup>
E (certo)* 7	6 (95%)	28 (17,6%)	<0,001 <sup>£</sup>
Dentre as figuras abaixo, qual é fortemente sugestiva de melanoma? <sup>‡</sup>			
A* -	1	0 (6,4%)	-
B* -	1	0 (6,4%)	-
C* 8	0 (100%)	139 (88,5%)	<0,001 <sup>£</sup>
D* -	1	0 (6,4%)	-
E* -	4	(2,5%)	-
Você sente falta de políticas de educação permanente na prefeitura de BH voltadas para o conhecimento do melanoma e de outros cânceres?*			0,855 <sup>†</sup>
Sim	74 (93,7%)	148 (94,3%)	
Não	5 (6,3%) 9	(5,7%)	

\* Variáveis possuem *missings*.

<sup>‡</sup>Variável permite respostas múltiplas

Os p-valores referem-se ao <sup>†</sup> modelo logístico simples, <sup>‡</sup> teste qui-quadrado de independência,

<sup>£</sup>teste exato de Fisher

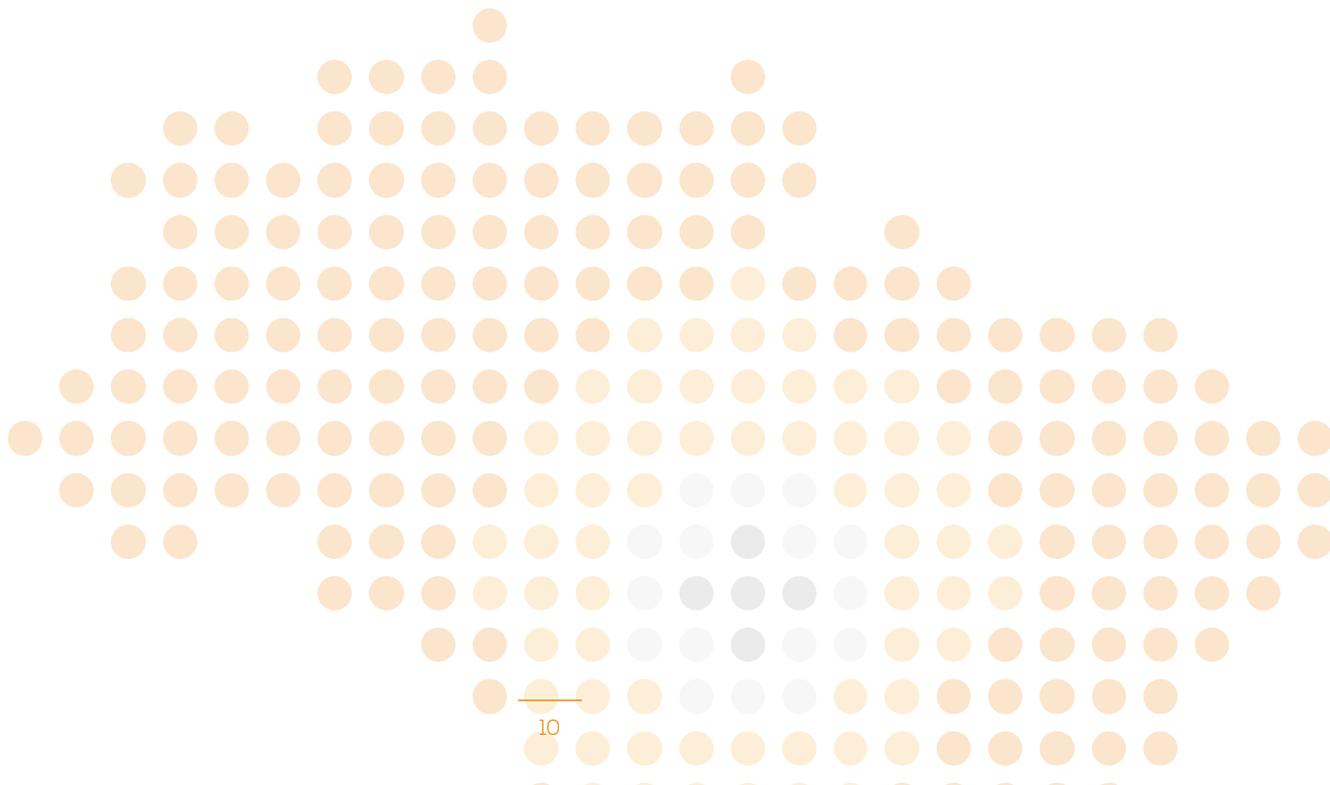
## CONCLUSÃO

Os médicos que atuam na atenção primária de Belo Horizonte conhecem pouco sobre melanoma e tem condutas deficitárias em relação aos pacientes de risco ou que tenham lesões suspeitas. Isso confirma a suspeita de que muitos médicos não são capazes de identificar um melanoma precoce e conduzir o paciente da melhor forma. O conhecimento desse profissional sobre doenças de eleva-

da morbi-mortalidade é essencial tanto para a prevenção como para o diagnóstico precoce delas. Faz-se necessária a maior ênfase no estudo e ensino do melanoma, tanto na graduação como principalmente em programas de educação continuada voltados para profissionais da atenção primária bem como disponibilizar a estes tempo e condições adequadas para aplicar estes conhecimentos. ●

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xavier MHSB, Drummond- Lage AP, Baeta C, Rocha L, Almeida MA, Wainstein AJA. Delay in cutaneous melanoma diagnosis. *Medicine open*. 2016; 95(31):1-5.
2. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkemstein P, Souteyrand P, et al. Delays in diagnosis and melanoma prognosis (II): the role of doctors. *Int J Cancer (Pred Oncol)*. 2000; 89: 280-85.
3. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkemstein P, et al. Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer (Pred Oncol)*. 2000; 89: 171-79.
4. Maia M, Basso M. Quem descobre o melanoma cutâneo. *An Bras Dermatol*. 2006;81(3):244-8.
5. Brasil.gov.br [homepage na internet]. Brasília: Ministério da saúde; 02/06/2015 [atualizada em 23/12/2017; acesso em 17/09/2021]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2015/06/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia>.
6. Garrido AQ, Wainstein AJA, Brandão MPA, de Vasconcellos Santos FA, Bittencourt FV, Ledsham C, Drummond-Lage AP. Diagnosis of Cutaneous Melanoma: the Gap Between the Knowledge of General Practitioners and Dermatologists in a Brazilian Population. *J Cancer Educ*. 2020 Aug;35(4):819-825. doi: 10.1007/s13187-020-01735-z.



# Ecografia de Alta Resolução em Câncer de Pele

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por *Luciana Carmen Zattar*



O uso da ecografia como método auxiliar de avaliação da pele iniciou em 1979, com o primeiro estudo para medida de espessura cutânea. Com o passar dos anos, somando-se os avanços tecnológicos, hoje, os mais recentes equipamentos de ultrassonografia combinam transdutores lineares de alta frequência e melhor pós-processamento, possibilitando uma avaliação mais acurada da pele, in vivo, de forma não invasiva e em tempo real com informações e detalhamento sem precedentes, muito superior a outros métodos de imagem de diagnóstico radiológico.

Com resolução submilimétrica e riqueza de detalhes, o ultrassom conquistou espaço na avaliação da pele, anexos e lesões dermatológicas, sobretudo em tumores cutâneos malignos, por sua alta incidência na prática e caracterização clínica, por vezes, difícil e inespecífica. O método permite o maior acurácia diagnóstica, melhor manejo terapêutico, menor morbidade e aumento da sobrevida dos pacientes com câncer de pele, e pode então ser utilizado em todas as etapas de avaliação e condução clínica e cirúrgica, do diagnóstico ao tratamento, da suspeita à vigilância.

A ultrassonografia de alta resolução e frequência permite a identificação de lesões. Nesta primeira etapa da avaliação, para acurado diagnóstico diferencial, são avaliadas características como composição e localização das lesões. Com as informações adquiridas no exame é possível ca-

racterizar o tipo de câncer de pele, diferenciando entre as principais histologias (Figura 1). A ecografia é ainda uma ferramenta confiável para a predição de subtipos histológicos com maior risco de recorrência e invasão, sobretudo no carcinoma basocelular, achado importante no planejamento cirúrgico.

Além de predizer tipos e subtipos de tumores, os detalhes e dados anatômicos fornecidos pela ultrassonografia permitem ótima caracterização e correta mensuração da lesão primária com resolução submilimétrica, avaliando-se suas medidas de forma volumétrica e em três dimensões. Tornou-se possível a delimitação das margens laterais e profundas dos tumores, com possível demarcação na pele (Figura 2), também relevante para a melhor programação terapêutica, e com ótima correlação intraoperatória e anatomopatológica.

O exame permite auxiliar na seleção de sítios, orientar e guiar biópsias em áreas mais suspeitas, com maior espessura ou infiltração. É possível realizar o estadiamento local, através da identificação dos limites precisos e sinais de invasão das lesões, através da visualização das camadas da pele envolvidas e de estruturas nobres e superficiais que podem estar acometidas, como cartilagens, vasos (veias e artérias) e nervos superficiais e periféricos, que não eram sequer antes identificadas em exames de imagem. Informações de extrema valia sobretudo em áreas de difícil res-

secção, como em face, cabeça e pescoço, e com importante impacto na morbidade e recuperação do paciente, por ajudar no planejamento de tratamentos e na extensão da área a ser abordada.

O estadiamento regional (Figura 3) também pode ser realizado através da ultrassonografia, detectando-se satelitoses e metástases em trânsito, ou ainda o acometimento linfonodal, imprescindíveis para definição da melhor conduta. Pode-se assim reduzir os tempos cirúrgicos, necessidade de cirurgias ou mesmo da biópsia do linfonodo sentinela, através de achados e informações definidoras e modificadoras de conduta.

Na condução pós-tratamento, seja este clínico ou cirúrgico, o ultrassom permite avaliação precoce de sucesso e eficácia terapêutica, com investigação e detecção de respostas à imunio, quimio ou radioterapia. É possível ainda identificar recidivas ou lesões remanescentes, além de diagnosticar possíveis

complicações confundidoras, como linfoceles, queloides e abscessos. Atua na avaliação imediata, assim como no seguimento e vigilância tumoral, de forma acurada e não invasiva.

São inúmeras as aplicações práticas do ultrassom nos tumores cutâneos, graças à resolução das imagens dos novos equipamentos, além das vantagens já conhecidas do método – *como a avaliação dinâmica e em tempo real das estruturas e lesões, ausência de radiação, facilidade de escanear grandes extensões em menos tempo, possibilidade da comparação com o lado contralateral e da avaliação do padrão de vascularização sem o uso de contrastes potencialmente danosos*. O ultrassom dermatológico é, então, o melhor método para avaliação das neoplasias de pele, pois oferece maior precisão diagnóstica, traz mais informações e tem melhor resolução do que qualquer outra ferramenta de diagnóstico radiológico disponível. As aplicações são infinitas, promissoras e modificadoras de condutas, devendo ser do conhecimento de médicos e pacientes. ●

#### FIGURAS

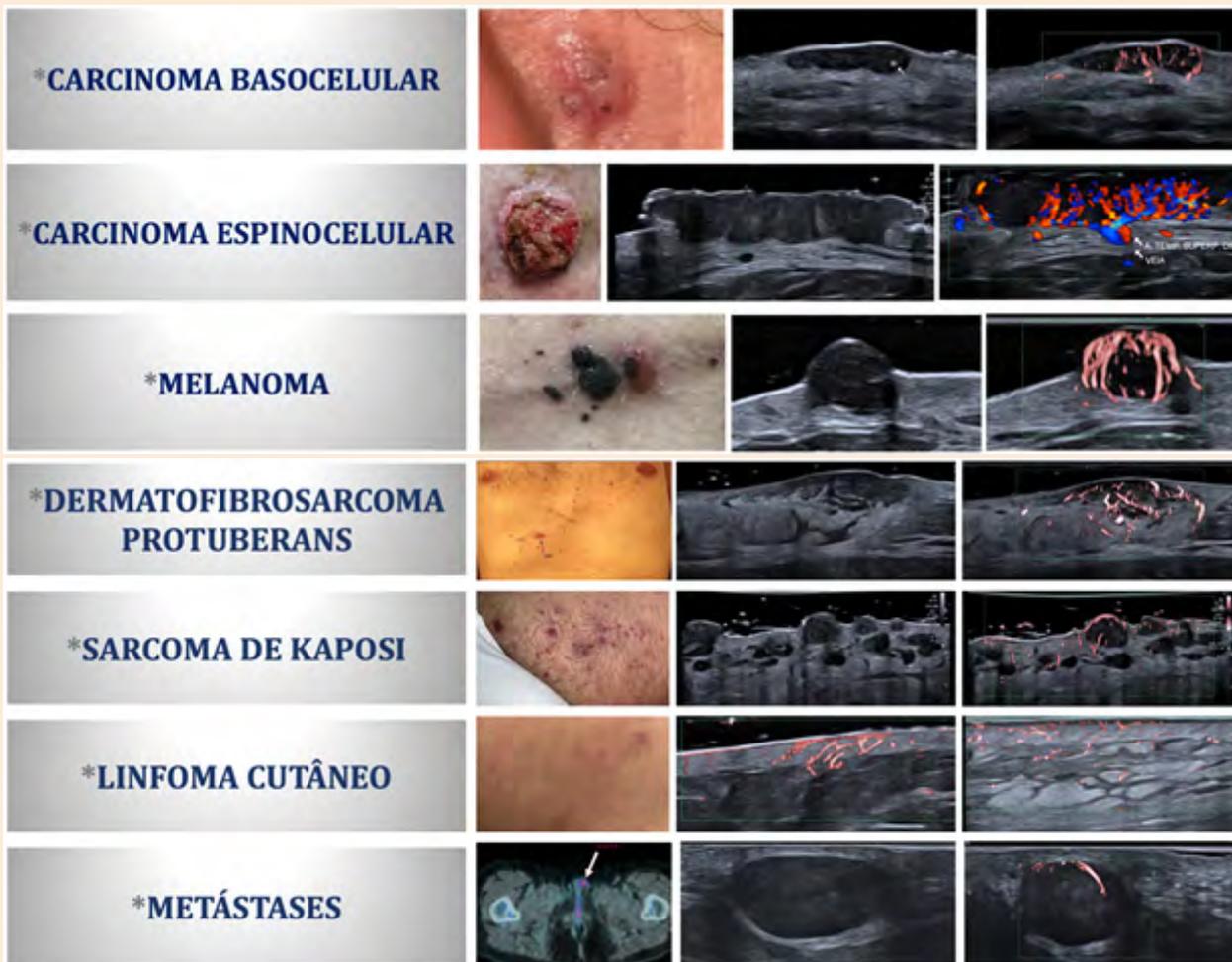


FIGURA 1: Imagens clínicas dos principais tumores cutâneos e suas características diagnósticas ao ultrassom.

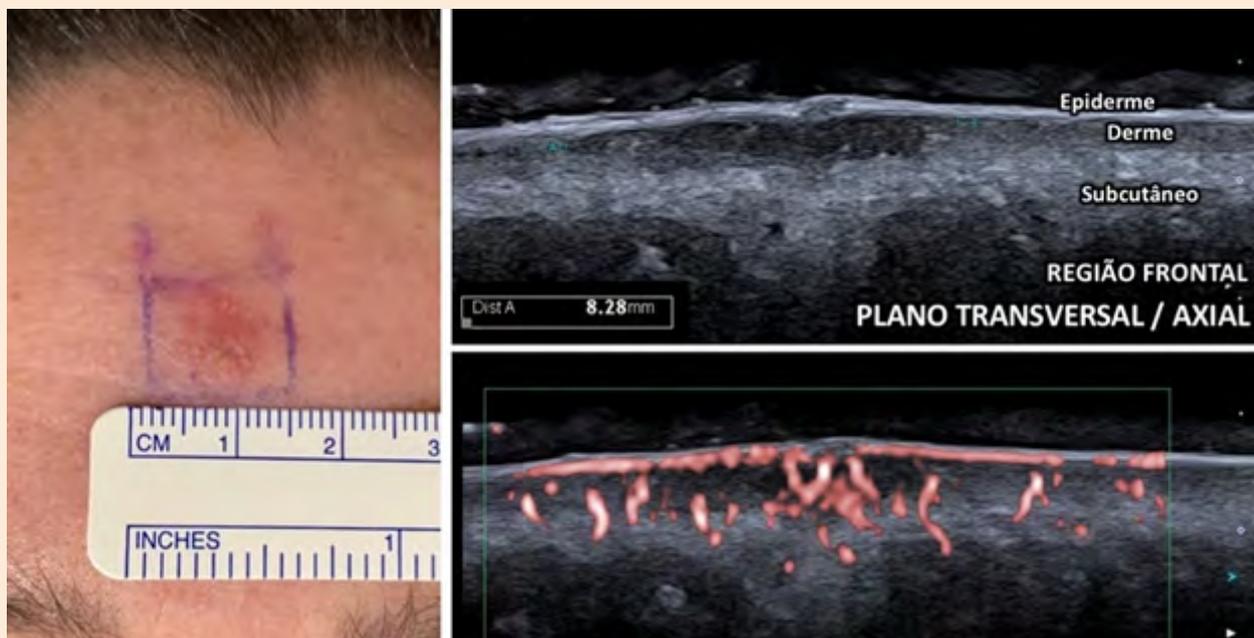


FIGURA 2: Imagens clínica e de ultrassonografia (24 MHz Modo B e Doppler SMI) de demarcação de margens laterais e profunda de carcinoma basocelular na região frontal.

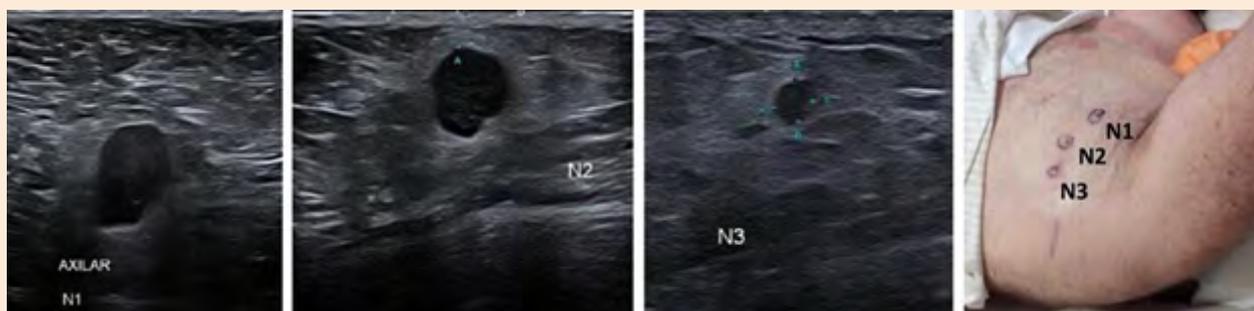


FIGURA 3: Imagens clínica de paciente com antecedente de melanoma em dorso e de ultrassonografia (24 MHz Modo B) para estadiamento local e locorregional com detecção e demarcação de lesões sólidas suspeitas para metástases em trânsito.

LEITURA SUGERIDA:

Zattar, LC; Cerri, GG. *ULTRASSONOGRÁFIA DERMATOLÓGICA*. 1 ed. São Paulo: Manole, 2021. ISBN: 978-65-5576-458-1.

Barcaui EO, Carvalho ACP, Piñeiro-Maceira J, Barcaui CB. Ultrassonografia de alta frequência (22 MHz) na avaliação dos tumores malignos cutâneos. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2014;13(5):61-69. doi:10.12957/rhupe.2014.12253

Wortsman X, Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am Dermatology*. 2010;62(2):247-256. doi:10.1016/j.jaad.2009.06.016

Mandava A, Ravuri P, Konathan R. High-resolution ultrasound imaging of cutaneous lesions. *Indian J Radiol Imaging*. 2013;23(3):269. doi:10.4103/0971-3026.120272

Wortsman X, Vergara P, Castro A, et al. Ultrasound as predictor of histologic subtypes linked to recurrence in basal cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(4):702-707. doi:10.1111/jdv.12660

Digiaco D, Bagley J, Goldsbury AM. The value of sonography in the assessment of skin cancers and their metastases. *J Diagnostic Med Sonogr*. 2016;32(3):140-146. doi:10.1177/8756479316643959

Catalano O, Setola SV, Vallone P, Raso MM, D'Errico AG. Sonography for locoregional staging and follow-up of cutaneous melanoma: How we do it. *J Ultrasound Med*. 2010;29(5):791-802. doi:10.7863/jum.2010.29.5.791

MacFarlane D, Shah K, Wysong A, Wortsman X, Humphreys TR. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: Diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):579-588. doi:10.1016/j.jaad.2015.10.010

Wortsman X. Sonography of the Primary Cutaneous Melanoma: A Review. *Radiol Res Pract*. 2012;2012:1-6. doi:10.1155/2012/814396

# Nossa próxima Conferência!

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por Miguel Brandao



**E**m 2005 realizamos em Salvador – Bahia, a 6ª Conferência Brasileira sobre Melanoma, foi um passo importante para a nacionalização do GBM, pois as quatro anteriores tinham sido realizadas em São Paulo. Dezoito anos depois, teremos a 15ª Conferência em Salvador, nos dias 3 a 5 de agosto de 2023, no Hotel DeVille.

A proposta desta Conferência é discutir com base em evidências científicas a abordagem do melanoma e outros tipos de câncer de pele. Com temas de interesse para dermatologistas, cirurgiões gerais e oncológicos, oncologistas clínicos e patologistas. Com atenção especial para a formação de estudantes e médicos residentes. Em um formato que favorece a participação ativa de todos, estimulando momentos de discussão e interação. Desejamos que esta Conferência tenha impacto significativo na educação médica, tratamento e evolução dos nossos pacientes.

A incidência do melanoma cresce a cada ano, a expectativa para 2030 é que será o terceiro câncer em número de casos e em 2040 o segundo, sendo superado somente pelo câncer de mama. Este dado reforça ainda mais a importância do Grupo Brasileiro de Melanoma e desta Conferência.

Nossos cursos pré-conferência estarão focados em cada especialidade e na multidisciplinaridade, também contaremos com profissionais estrangeiros reconhecidos mundialmente.

Os trabalhos serão apresentados na forma de pôsteres eletrônicos e serão publicados no Boletim do GBM. Serão premiados os três melhores trabalhos em duas áreas: clínica e investigativo. As regras para a apresentação dos trabalhos estão sendo atualizadas e em breve informaremos detalhes.

Na programação do evento, faremos o curso “Juntos contra o Melanoma”, direcionado para cabelereiros, manicures, podólogos e tatuadores, na Bahia existe uma maior incidência no melanoma Acral, justificando a importância de realizar o treinamento destes profissionais.

Uma novidade será a realização de sessões científico-culturais, que contará um pouco da nossa história, da música, da filatelia e da cultura, além de uma exposição sobre a história do GBM.

Solicito a todos os membros que tenham impressos, fotos e lembranças, e que queiram expor, entrem em contato conosco (miguelbrandao@uol.com.br). É importante e fundamental

honrar a nossa história e nossos professores que fundaram este Grupo, pioneiro e que serviu de exemplo para tantos outros.

Ao final da Conferência, será sorteado para os presentes um final de semana no Hotel Patachocas, um hotel de padrão internacional, situado em uma antiga fazenda de cocos à beira-mar com uma extensa faixa de areia clara e um mar de águas calmas e cristalinas localizado na paradisíaca quarta praia em Morro de São Paulo – Bahia.

Visitar Salvador, conhecer suas belezas, mistérios e sua história é viver uma experiência com fascinantes descobertas e inescrutáveis emoções. As palavras não são suficientes para descrever todos os encantos e atmosfera mágica que envolve esta cidade, que é do povo, dos santos e dos orixás. Mas quem já experimentou um pouco do sabor da cidade do Salvador sabe que é impossível resistir aos prazeres que a cidade oferece aos visitantes. A natureza tropical em todo o seu esplendor, a cultura rica em manifestações populares, a história cheia de aventuras e heroísmo.

Salvador, a Bahia e todos nós estaremos esperando todos vocês de braços abertos. Sejam bem-vindos. Paz e bem. ●



# Atualizações Sobre Imunoterapia no Carcinoma Espinocelular de Pele Avançado

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por *Marcello M. Queiroz, MD1;*  
*Rodrigo R. Munhoz, MD1*



O carcinoma espinocelular ou epidermóide (CEC) da pele figura entre as neoplasias mais frequentemente diagnosticadas no mundo todo, e sua carcinogênese se associa à proliferação maligna e desordenada dos queratinócitos. Como resultado da incidência crescente observada nas últimas décadas, o CEC atualmente perfaz cerca de 20% dos tumores de pele não-melanoma, além de ser responsável por 20% de todas as mortes relacionadas a câncer de pele, com números absolutos de mortes, em muitas casuísticas, próximos aos do melanoma (1-4).

Na maior parte dos casos, o diagnóstico em estádios precoces permite elevadas chances de cura a partir do emprego de terapias locais, como excisão primária com margens cirúrgicas livres ou radioterapia externa. Porém, uma proporção não desprezível de pacientes pode apresentar lesões recidivantes, localmente avançadas ou metastáticas, contribuindo para um aumento considerável na morbidade e mortalidade do CEC(2). As metástases do CEC tendem a ocorrer mais frequentemente em linfonodos regionais (cerca de 85% dos casos), e se correlacionam com um pior prognóstico nestes pacientes, com menos de 20% vivos em 10 anos. Os 15% restantes de pacientes com CEC avançado incluem indivíduos que desenvolvem lesões metastáticas em sítios à distância, configurando um cenário desafiador, com menos de 10% dos pacientes vivos em 10 anos (5).

Historicamente, pacientes com CEC de pele avançado eram tratados com quimioterapias citotóxicas, usualmente baseadas em agentes platinantes, porém às custas de efeitos colaterais muitas vezes limitantes e com questionável eficácia, sobretudo frente à indisponibilidade

de estudos randomizados nessa população (6,7). Posteriormente, o uso de inibidores do receptor de crescimento epidérmico (epidermal growth factor receptor - EGFR) como o Cetuximabe ganhou o seu espaço como uma modalidade de tratamento sistêmico nestes pacientes. No entanto, de forma semelhante às terapias citotóxicas, apesar de cursar com taxas de resposta não desprezíveis, os benefícios se mostraram de curta duração (8-11). Mais recentemente, a imunoterapia na forma de anticorpos monoclonais anti-PD-1 se consolidou como mais uma opção terapêutica no CEC avançado, amparada por um sólido racional vinculado aos mecanismos de carcinogênese do CEC de pele, que incluem dano ao DNA produzido pela radiação ultravioleta (UV) e inflamação crônica.(12,13) De fato, diversos estudos prospectivos demonstraram eficácia de variados agentes anti-PD-1 no CEC, incluindo o nivolumabe, cemiplimabe e pembrolizumabe, usados em monoterapia.

O cemiplimabe, cuja aprovação para uso clínico ocorreu em 2018 nos EUA e em 2019 no Brasil, teve sua eficácia documentada em um estudo de fase II composto por diferentes coortes de pacientes com doença localmente avançada ou metastática. Em pacientes não candidatos a cirurgia ou RT com intuito curativo, o cemiplimabe resultou em respostas objetivas em aproximadamente 50% dos pacientes nas diferentes coortes, com medianas para resposta próximas de dois meses, e mediana de sobrevida livre de progressão superior a 18 meses (14,15).

Ainda que não aprovados no Brasil para o tratamento do CEC de pele avançado, os agentes pembrolizumabe e nivolumabe resultaram em eficácia e tolerância comparável ao cemiplimabe em diferentes estudos (15-17). Em um

estudo de fase II de braço único concebido e conduzido integralmente no Brasil entre outubro de 2018 e outubro de 2019, vinte e quatro pacientes com CEC de pele avançado (mediana de idade: 74 anos) foram tratados com nivolumabe na dose de 3mg/kg a cada 14 dias até progressão de doença, toxicidade limitante ou o período de 12 meses de tratamento. O nivolumabe resultou em uma taxa de resposta objetiva 58.3% (14/24), com mediana de duração de resposta não foi alcançada, e mediana de sobrevida global superior a 20.7 meses. Nesse estudo, a exposição prévia à radioterapia se associou a piores desfechos nestes pacientes ( $p=0.035$ ) (17).

Convém salientar que o perfil de tolerância dos agentes citados, quando empregados para o tratamento do CEC de pele avançado em monoterapia, foi comparável àquele demonstrado em outras indicações de anticorpos anti-PD-1 em outros tumores sólidos, com incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior de aproximadamente 15-20% - perfil esse particularmente relevante ao tratamento dos pacientes com CEC de pele, que frequentemente manifestam a doença em idades avançadas ou em um contexto de comorbidades (18).

Apesar da falta de estudos de fase 3 randomizados, a eficácia e segurança demonstrada nos estudos prospectivos citados justificou a incorporação da imunoterapia tanto em primeira linha, quanto para pacientes previamente expos-

tos à quimioterapia ou terapias-alvo, desde que não candidatos à cirurgia ou radioterapia definitivas (19,20). Todavia, a despeito dos avanços, inúmeros desafios se mantêm: uma proporção significativa de pacientes não apresenta o benefício desejado com a imunoterapia, tanto às custas de mecanismos de resistência primária quanto secundária e, até o momento, não há biomarcadores validados para a prática clínica capazes de prever o benefício com o uso dessa modalidade de tratamento. Além disso, o uso de agentes anti-PD-1 é particularmente temerário em uma população de alto risco para CEC de pele e excluída dos estudos citados, representada por indivíduos recebedores de transplante de órgãos sólidos, que seguem carentes de um tratamento eficaz e seguro. Para os anos por vir, é natural a expectativa de dados acerca do uso perioperatório da imunoterapia, em um contexto neo- ou adjuvante, bem como da eficácia de potenciais combinações. Estudos avaliando o uso cemiplimabe e pembrolizumabe após cirurgia e radioterapia se encontram em fases avançadas, e diversos outros protocolos avaliando o papel do tratamento pré-operatório também se encontram ativos.

Como mensagem final, porém, é fundamental esclarecer que tais tratamentos felizmente se aplicam a uma parcela pequena de pacientes com CEC de pele que não são curados a partir do emprego da cirurgia ou da radioterapia, e que o manejo multidisciplinar desses pacientes é de primordial importância para o sucesso terapêutico.

## REFERÊNCIAS

1. LOMAS, A.; LEONARDI-BEE, J.; BATH-HEXTALL, F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *The British Journal of Dermatology*, v. 166, n. 5, p. 1069–1080, maio 2012.
2. QUE, S. K. T.; ZWALD, F. O.; SCHMULTS, C. D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 78, n. 2, p. 237–247, fev. 2018.
3. BURTON, K. A.; ASHACK, K. A.; KHACHEMOUNE, A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 17, n. 5, p. 491–508, out. 2016.
4. ROGERS, H. W. et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA dermatology*, v. 151, n. 10, p. 1081–1086, out. 2015.
5. ALAM, M.; RATNER, D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 344, n. 13, p. 975–983, 29 mar. 2001.
6. GAJRA, A. et al. Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65 years and older with solid tumors. *Journal of Geriatric Oncology*, v. 6, n. 2, p. 133–140, mar. 2015.
7. GARCOVICH, S. et al. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. *Aging and Disease*, v. 8, n. 5, p. 643–661, out. 2017.
8. WILLIAM, W. N. et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 77, n. 6, p. 1110- 1113.e2, dez. 2017.
9. MAUBEC, E. et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 29, n. 25, p. 3419–3426, 1 set. 2011.
10. SHIN, D. M. et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American So-*

ciety of Clinical Oncology, v. 20, n. 2, p. 364–370, 15 jan. 2002.

11. HILLEN, U. et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, v. 96, p. 34–43, jun. 2018.

12. PICKERING, C. R. et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, v. 20, n. 24, p. 6582–6592, 15 dez. 2014.

13. HALL, E. T. et al. Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, v. 40, p. 1–10, mar. 2020.

14. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-cemiplimab-rwlc-metastatic-or-locally-advanced-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>. Acesso em: 27 maio. 2022.

15. MIGDEN, M. R. et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *The Lancet. Oncology*, v. 21, n. 2, p. 294–305, fev. 2020.

16. HUGHES, B. G. M. et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, v. 32, n. 10, p. 1276–1285, out. 2021.

17. MUNHOZ, R. R. et al. 1064P Final results of CA209-9JC: A phase II study of first-line nivolumab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Annals of Oncology*, v. 32, p. S885, set. 2021.

18. JOHNSON, D. B. et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 19, n. 4, p. 254–267, abr. 2022.

19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-cemiplimab-rwlc-metastatic-or-locally-advanced-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>. Acesso em: 27 maio. 2022.

20. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>. Acesso em: 27 maio. 2022.



# Destques - Asco Annual Meeting 2022

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

por Rodrigo K. Rovere



## NEOADJUVANCIA

### Prado trial

No estudo OpACIN-neo, 2 ciclos neoadjuvante (neoadj) IPI 1mg/kg + NIVO 3mg/kg (I1N3) foram identificados como esquema de dosagem mais favorável com uma taxa de resposta patológica (pRR) de 77% e 20% grau 3- 4 IRAEs, sendo mais bem tolerado do que a dose ipi 3 mg/kg e nivo 1 mg/kg.

Após 24,6 meses de acompanhamento médio (FU), o RFS de 2 anos (2 anos) foi de 96,9% para pacientes (pts) com resposta patológica versus 35,5% para não respondedores (>50% tumor viável; pNR). Esses dados levantaram a questão se a dissecação total de linfonodos (TLND) poderia ser omitida com segurança em pacientes que obtiveram uma resposta patológica importante (MPR-major pathological response-; ≤10% tumor viável) em seu linfonodo sentinela na linha e se adicionar terapia adjuvante poderia melhorar o resultado de pacientes sem resposta patológica. Métodos: PRADO é uma coorte de extensão do estudo OpACIN-neo fase 2 com o objetivo de confirmar a resposta patológica e a segurança do neoadj I1N3 e testar a terapia subsequente orientada pela resposta. Pacientes com melanoma em estágio III foram incluídos para receber 2 ciclos de neoadj I1N3 após a colocação do marcador no ILN. A ressecção do linfonodo sentinela foi planejada na semana 6. Os pacientes que obtiveram MPR no NLI não foram submetidos a ressecção linfonodal completa-TLND; pts com resposta parcial (pPR; >10 – ≤50% tumor viável) foram submetidos a TLND; e pts com pNR foram submetidos a TLND e receberam adj NIVO ou dabrafenibe mais trametinibe (D+T) por 52 semanas ±radioterapia (RT). Os endpoints primários foram pRR no ILN e RFS em 2 anos. As taxas de RFS de 2 anos foram calculadas usando um método baseado em Kaplan Meier.

## RESULTADOS:

Entre novembro de 2018 e janeiro de 2020, 99 pacientes foram inscritos e tratados com pelo menos 1 ciclo de neoadj I1N3. Anteriormente, mostramos um pRR de 72% (IC 95% 62 - 80), incluindo 60 (61%) pts com MPR e 11 (11%) pts com pPR. A omissão de TLND em pacientes com MPR resultou em redução significativa da morbidade cirúrgica e melhora da qualidade de vida. Houve 27 não respondedores, dos quais 6 desenvolveram metástases à distância antes da ressecção do NLI. Dos outros 21 pNR pts, 7 receberam adj NIVO, 10 adj D+T, 3 sem terapia adj e 1 foi perdido para FU. Após uma FU mediana de 27,9 meses (data de corte em 31 de janeiro de 2022), a taxa de RFS estimada em 2 anos para pts MPR foi de 93,3% (IC 95% 87,2 – 99,9), com 4/60 pts desenvolvendo uma recaída regional. A sobrevida livre de metástases à distância (DMFS) foi de 100%. Dos 11 pts pPR, 4 desenvolveram uma recaída (todos distantes), resultando em uma taxa de RFS e DMFS de 2 anos de 63,6% (IC 95% 40,7 – 99,5). A taxa de RFS de 2 anos dos pts pNR foi de 71,4% (IC 95% 54,5 – 93,6) e DMFS 76,2%. No corte de dados, a recidiva ocorreu em 2/7 pNR pts com adj NIVO e 3/10 com adj D+T. O corte final de dados está planejado para meados de fevereiro de 2022.

## CONCLUSÕES:

Os pts MPR nos quais o TLND foi omitido apresentaram uma taxa de RFS 2y de 93,3% e DMFS de 100%, indicando que a ressecção apenas do LN sentinela e a omissão da terapia adj podem se tornar uma abordagem segura nesses pts. A terapia sistêmica adj em pNR pts parece melhorar a RFS em comparação com o controle histórico (OpACIN-neo), portanto, deve ser considerada neste grupo de pNR desfavorável. A taxa de DMFS de 63,6% observada no grupo pPR sugere a consideração da terapia adj também para este subgrupo.

## ADJUVANCIA

### Keynote 716

O estudo KEYNOTE-716 envolveu 976 pacientes que foram randomizados 1:1 para receber pembrolizumabe (n = 487) ou placebo (n = 489). Na parte 1 do estudo, os pesquisadores administraram 200 mg em adultos, ou 2 mg/kg para pacientes pediátricos, de pembrolizumabe por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas por 17 ciclos. O placebo foi administrado a cada 3 semanas.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de recidiva (RFS) por avaliação do investigador, e os desfechos secundários foram DMFS, sobrevida global (OS) e segurança. Os investigadores definiram DMFS como o tempo desde a randomização até o primeiro diagnóstico de metástase à distância na terceira análise interina que foi planejada após 146 eventos de metástase à distância. O desfecho exploratório foi a qualidade de vida relacionada à saúde. Na parte 2 do estudo, o pembrolizumab foi administrado a todos os pacientes cuja doença recorreu.

A idade mínima dos pacientes elegíveis foi de 12 anos. Os pacientes eram elegíveis se tivessem melanoma recém-diagnosticado, ressecado, de alto risco, estágio II com uma biópsia de linfonodo sentinela negativa e pontuações de desempenho ECOG de 0 ou 1. Os pacientes foram estratificados por categoria T 3b, 4a e 4b, também como estado pediátrico. Long observou que um erro tipo 1 foi controlado em um alfa unilateral de 2,5% com 2,5% previamente alocados para o ponto final RFS devido à significância estatística desta medida de estudo na primeira análise intermediária.

O DMFS favoreceu o pembrolizumab em todas as 3 subcategorias T. O número de eventos na subcategoria T3b foi 23 em pacientes que receberam pembrolizumabe e 31 em pacientes que receberam placebo (HR 0,71; IC 95%, 0,41-1,22), para T4a foi 8 e 20, respectivamente, (HR 0,42; IC 95% , 0,19-0,96), e para T4b foi 30 e 41, respectivamente (HR 0,7; IC 95%, 0,44-1,13). Nenhuma taxa média de DMFS foi alcançada; no entanto, as taxas de DMFS de 12 e 24 meses favoreceram o pembrolizumab em todos esses subgrupos.

Pembrolizumabe adjuvante resultou em uma melhora significativa na sobrevida livre de metástases à distância (DMFS) em comparação com placebo, com uma redução contínua no risco de recorrência e um perfil de segurança aceitável em pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB ou estágio IIC, de acordo com os dados da terceira análise interina do estudo KEYNOTE-716 (NCT03553836) apresentado durante a Reunião Anual da ASCO de 2022.

Após um acompanhamento médio de 27,4 meses (intervalo, 14,0-39,4), os pacientes no braço de pembrolizumab experimentaram uma melhor taxa de DMFS de 24 meses de 88,1% em comparação com 82,2% para aqueles que receberam placebo. O DMFS de 12 meses também favoreceu o pembrolizumab com 94,7% vs 90,2% no braço placebo.

A mediana de DMFS ainda não foi alcançada nos braços de pembrolizumab ou placebo. O número de eventos foi menor no braço pembrolizumabe do que no placebo, afetando 63 pacientes (12,9%) vs 95 pacientes (19,4%), respectivamente (hazard ratio [HR] 0,64, IC 95%, 0,47-0,88; P = 0,0029 ).

## METASTÁTICO

### Rela 047

PD-1 e LAG-3 são marcadores de células T esgotadas. O relatlimab, um anticorpo bloqueador de LAG-3 humano, em combinação com inibidores de PD-1, restaura a função efetora de células T exaustas, ativando-as para induzir a morte de células tumorais.

O estudo RELATIVITY-047 é um estudo global, randomizado, fechado e duplo-cego que avalia a terapia de primeira linha com dose fixa de nivolumabe mais relatlimabe em pacientes com melanoma avançado.

Além de ter melanoma não ressecável ou metastático não tratado anteriormente, os pacientes precisavam ter um status de desempenho ECOG de 0 ou 1 para serem elegíveis para inscrição.

Os principais fatores de estratificação incluíram expressão de PD-L1, status mutacional de BRAF, estágio AJCC v8 M e imuno-histoquímica mensurando LAG-3.

Um total de 714 pacientes foram randomizados 1:1 para receber nivolumabe em dose fixa intravenosa (IV) na dose de 480 mg mais 160 mg de relatlimabe a cada 4 semanas (Q4W; n = 355), ou nivolumabe IV em dose fixa de 480 mg Q4W (n = 359).

Os 2 braços tinham características de linha de base semelhantes. Um total de 36,1% dos pacientes (n = 258) apresentou níveis basais elevados de lactato desidrogenase, incluindo 36,6% (n = 130) do braço de combinação e 35,7% (n = 128) do braço de nivolumab.

O desfecho primário do estudo foi PFS por BICR. Os principais desfechos secundários incluíram sobrevida global (OS) e taxa de resposta global (ORR) por BICR. Os pontos

fnais foram testados hierarquicamente, começando com PFS, depois OS e depois ORR.

Dados atualizados de PFS por revisão central independente cega (BICR) mostraram, em um acompanhamento médio de 19,3 meses, melhora sustentada na PFS com a combinação. A PFS mediana foi de 10,22 meses com nivolumab mais relatlimab (95% CI, 6,51-14,75) vs 4,63 meses com nivolumab sozinho (95% CI, 3,48-6,44; HR, 0,78; 95% CI, 0,64-0,94). As taxas de PFS também foram maiores entre os pacientes que receberam a combinação do que naqueles que receberam nivolumab sozinho. Aos 12 meses, a taxa de PFS para nivolumab mais relatlimab foi de 48,0% (95% CI, 42,5%-53,4%) vs 36,9% (95% CI, 31,7%-42,1%) para nivolumab sozinho. Aos 24 meses, a taxa de PFS para aqueles que receberam a combinação foi de 38,5% (IC 95%, 32,7%-44,2%) vs 29,0% (IC 95%, 23,8%-34,4%) naqueles que receberam a monoterapia.

### DREAM SEQ

Combinações de inibidores de checkpoint imunológico (CPI) que bloqueiam PD-1 e CTLA-4 ou inibidores de BRAF/MEK mostraram eficácia antitumoral significativa e benefício de sobrevida global (OS) em pacientes (pts) com melanoma metastático (MM) mutante de BRAFV600, levando para ampla aprovação regulatória. Existem poucos dados prospectivos para orientar a escolha de um sobre o outro como terapia inicial ou a sequência de tratamento preferida nesta população. O ensaio DREAMseq foi desenhado para comparar a eficácia e toxicidade da sequência de nivolumab/ipilimumab (N/I) seguida de dabrafenib/trametinib (D/T) com a sequência inversa.

### MÉTODOS:

Os pacientes elegíveis com MM mutante BRAFV600 virgens de tratamento foram estratificados por ECOG Performance Status (PS) 0 ou 1 e nível de LDH e randomizados 1:1 para receber a Etapa 1 com N/I (Braço A) ou D/T (Braço B) e na progressão da doença (PD) foram inscritos na Etapa 2 recebendo a terapia alternativa, D/T (Arm C) ou N/I (Arm D), respectivamente. Os pacientes receberam N (1mg/kg)/I (3 mg/kg) a cada 3 semanas x 4 doses seguidas de N 240

IV a cada 2 semanas por até 72 semanas (Braços A e D) ou D 150 mg VO BID e T 2 mg VO qD até PD (Braços B e C). Em 2019, os investigadores tiveram a opção de usar a dosagem de indução alternativa de N (3mg/kg)/I (1 mg/kg) a cada 3 semanas x 4 doses para os Braços A e D. Os ciclos foram a cada 6 semanas e a imagem foi obtida na linha de base e q12 semanas em cada braço. O endpoint primário foi OS de 2 anos.

### RESULTADOS:

A partir de julho/2015, 265 dos 300 pts foram recrutados (133 Braço A e 132 Braço B). A idade mediana foi de 61 (25-85) e 63% eram do sexo masculino. Os dados demográficos para o braço A e B foram equilibrados com 67% PS 0 e 60% com LDH normal. Em 16/07/21, em um acompanhamento médio de 27,7 meses, 27 pts mudaram para o Braço C e 46 para o Braço D. A toxicidade geral de Grau 3+ foi de 60% no Braço A e 52% no Braço B. Grau 5 EAs relacionados ao tratamento incluídos 2 no Braço A e 1 no Braço C. O ORR até o momento é: Braço A 46% (52/113), Braço B 43% (49/114), Braço C 48% (11/23) e Braço D 30% (8/27). 37/42 pts avaliados no Braço A e 19/37 no Braço B permanecem em resposta. DOR mediano: Braço A- Não alcançado; Braço B-12,7 mos (IC 95%: 8,2, -) (p <0,001). Houve 100 óbitos (Braço A a C-38/Braço B a D-62). A taxa de SG de 2 anos para aqueles que começaram com o braço A foi de 72% (IC 95%: 62-81%) e para o braço B 52% (IC 95%: 42-62%) (log-rank p = 0,0095). O PFS mostrou uma tendência a favor do Braço A (log-rank p=0,054). Ambas as curvas PFS e OS mostram um padrão bifásico com o Braço B acima do Braço A até 6 e 10 meses, respectivamente. Para os 115 pts com progressão documentada na Etapa 1 (Braço A-44/Braço B-71), 60 (52%) se registraram na Etapa 2. O principal motivo para não se inscrever na Etapa 2 foi a morte por DP em 6 meses ( Braço A: 15/23; Braço B: 25/32).

### CONCLUSÕES:

Para pts com MM com mutacao BRAFV600 avançado, a sequência de tratamento começando com a combinação CPI de N/I resultou em OS superior, que se tornou evidente em 10 meses, com DOR de Etapa 1 mais longo e respostas mais contínuas do que a sequência de tratamento começando com D/ T.

# Ombudsman



por Dr. Flávio Cavarsan

A gestão atual, comandada com elegância e competência pelo Dr. Renato Bakos, vem colhendo elogios dos associados, diretoria e comissões pelas oportunidades apresentadas de atualizações científicas de altíssimo nível, pelo retorno das atividades presenciais com o aconchego das resenhas e abraços entre os amigos da família GBM. Como é bom ver e presenciar que o grupo segue crescendo com consistência e leveza.

Por falar em crescimento, vale ressaltar a envergadura dos projetos que estão em andamento, como o registro brasileiro de melanoma que vem ganhando corpo e promete ser um ativo importante para o GBM, além das atualizações do manual de condutas em melanoma e as cartilhas de carcinoma basocelular, carcinoma escamoso da pele e carcinoma de células de Merkel, resumindo em literatura atualizada e aprendizado garantido.

Além aprendizado não tem faltado nos inúmeros eventos que o GBM entrega todos os meses através de GBM talk, GBM tumor board (esses em formato virtual) além dos presenciais simpósios locais, regionais e reuniões científicas na cidade de São Paulo.

Por falar em reunião científica, quero parabenizar os coordenadores Mauro e Milvia Enokihara e Alberto Wainstein, juntamente com o corpo de palestrantes selecionados para apresentarem seus casos mais desafiadores em melanomas e lesões spitzoides, com discussões riquíssimas e ótimo aproveitamento entre todos os presentes no dia 25/06/2022 no hotel Meliá Paulista.

Os conteúdos dos eventos do GBM atingiram uma riqueza de informações tão grande, que foram motivos de uma crí-

tica construtiva, com intuito de se formar um arquivo gravado deste conteúdo para revisitações futuras. Crítica essa apresentada durante a reunião científica do dia 25 de junho, pela Dra. Selma Cernea, frequentadora assídua das reuniões do grupo e que vai ao encontro de uma solicitação antiga do nosso grande mestre Francisco Belfort, e que, graças a sensibilidade do nosso presidente Bakos, foi pautado na reunião de diretoria do mesmo dia, sendo deliberado por evento teste já na próxima reunião científica de São Paulo, no mês de setembro de 2022.

Por fim encerro essa coluna, na qualidade de Ombudsman da gestão 2022-2023, comunicando a todos os associados, que permaneço com a disponibilidade de recepcionar sugestões, críticas e ajudas que possam fazer do GBM uma instituição ainda mais querida e justa, através dos e-mails: boletim@gbm.org.br ou fcavarsa@yahoo.com.br ●

“Vida foi a vida que vi  
vida foi a vida que se foi  
vida é a vida que vivi  
vida é estar aqui.

Se bem vivi, é porque amei e mereci  
se bem viver, sempre viverei  
se eu for, jamais saberei  
sempre aqui estarei.  
Sempre... sempre...”

*Adalberto Cavarsan*



GRUPO BRASILEIRO DE  
**MELANOMA**

[www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)