

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores da Pele

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores da Pele



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenadora editorial

Mariana Lopes

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Designers gráficos

Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Marketing

Alanderson Verissimo, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Revisão

Bruno Aires

Gerente comercial

Thiago Garcia

Comercial

Allan Gomes, Ana Sousa, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira e Sâmya Nascimento

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Pereira, Rodrigo Perez; Cardoso, Carolina; Albuquerque, Caroline.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores da Pele/ Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2024.

ISBN 978-85-8400-206-1 (volume digital)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores da Pele. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. Pereira, Rodrigo Perez; V. Cardoso, Carolina; VI. Albuquerque, Caroline.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina



Bruno Lemos Ferrari

Fundador e Presidente do Conselho Administrativo do Grupo Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Aline Lauda

Coordenadora do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Breno Jeha

Coordenador do módulo Oncogenética e Diagnóstico de Precisão

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Denis Jardim

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Márcio Nucci

Coordenador do módulo Neoplasias Hematológicas

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Rodrigo Perez Pereira

Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

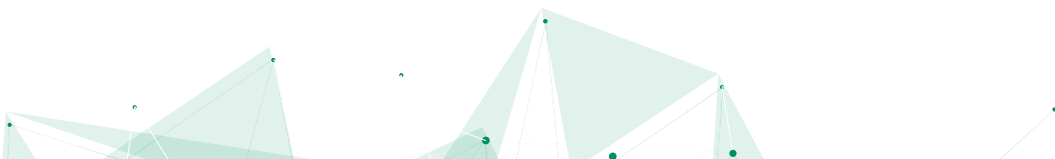
Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

Victor Hugo de Jesus

Coordenador do módulo Tumores Gastrointestinais

William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10

Capítulo 1
Melanoma cutâneo

50

Capítulo 2
Carcinoma de células escamosas

63

Capítulo 3
Carcinoma basocelular





PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatria, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2024

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino

Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação

Flavia Christina Moitinho Ferreira da Silva – Especialista de Ensino

João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III

Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo

Suellen Duarte – Analista administrativo II

Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenador



Dr. Rodrigo Perez Pereira

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

Professoras



Drª. Carolina Cardoso

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



Drª. Caroline Albuquerque

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



Capítulo 1

Melanoma cutâneo



1.1 – EPIDEMIOLOGIA

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

1.2 – FATORES DE RISCO

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

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

1.3 – ESTADIAMENTO

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

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

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

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

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

Tabela 1. Classificação do tumor (T)

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

Tabela 2. Avaliação linfonodal (N)

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

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

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

Tabela 3. Classificação de metástases à distância (M)

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

Tabela 4. Estadiamento baseado no TNM, oitava edição:

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

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

Alterações referentes ao T

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

considerado T2, que deverá ser estadiado como cT2(m) ou cT2(4), sendo “m” sinônimo de “múltiplos” e o “4” referente à quantidade de melanoma existente.

Alterações referentes ao N

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

Alterações referentes ao M

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

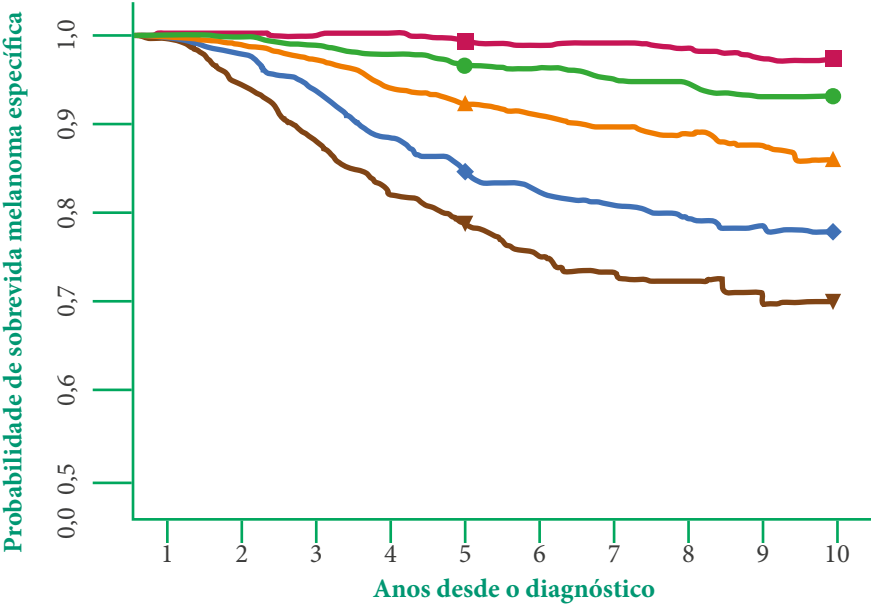
Tabela 5. Resumo das mudanças entre a sétima e a oitava edição do AJCC

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

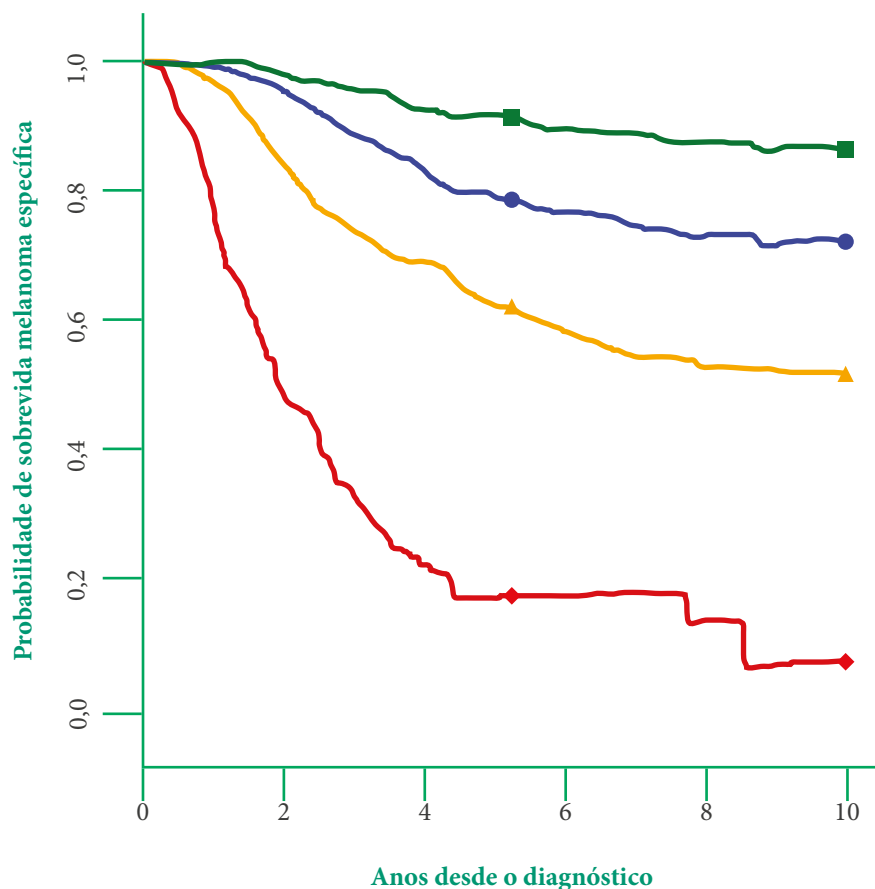
Em geral, o prognóstico é excelente para pacientes que apresentam doença localizada e tumores primários de 1mm ou menos em espessura, com sobrevida em cinco anos alcançada em mais de 90% dos pacientes¹⁵. Para pacientes com melanomas localizados com mais de 1mm de espessura, as taxas de sobrevida variam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

Vale lembrar!

1. A sobrevida melanoma específica do paciente estágio IIC é pior se comparada a pacientes estágio IIIA e IIIB. Por esse motivo, pacientes estádios IIB e IIC foram contemplados em estudos de adjuvância, inclusive obtendo aprovação para uso no Brasil, devido a resultados interessantes (vide *Tratamento adjuvante*).



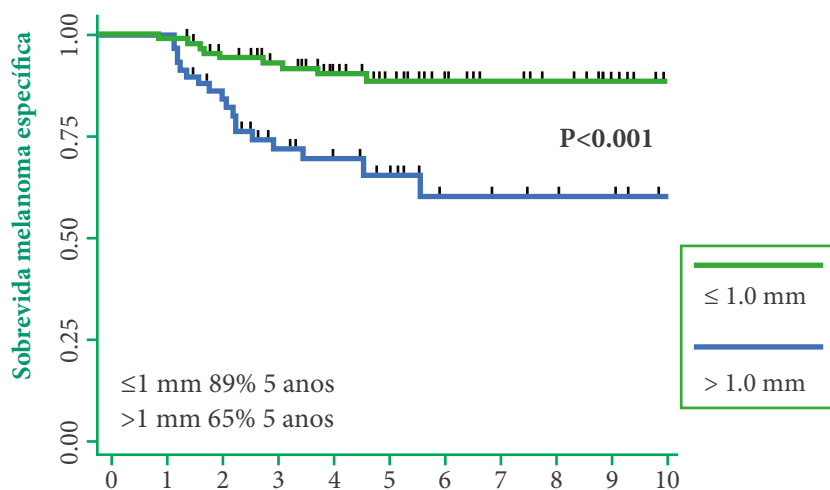
		N	5 anos	10 anos
■	IA	5225	99%	98%
●	IB	5749	97%	94%
▲	IIA	2338	94%	88%
◆	IIIB	1688	87%	82%
▼	IIC	691	82%	75%



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

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

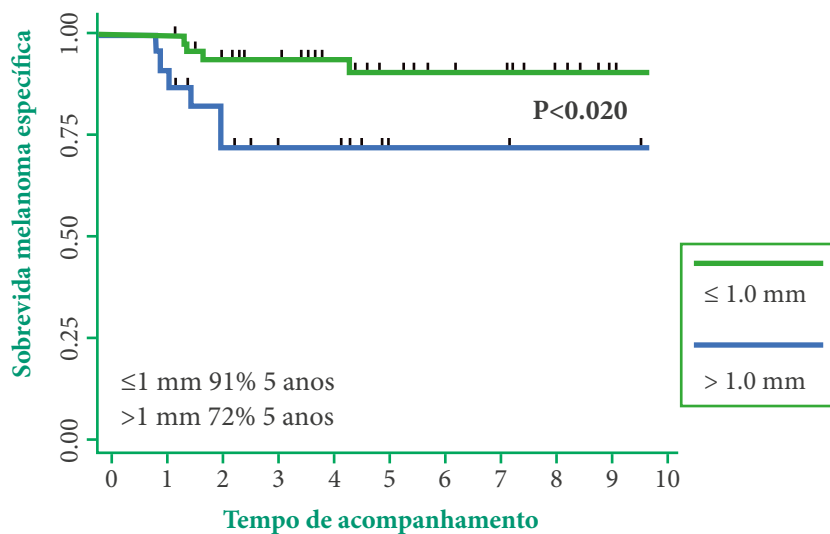
7ª edição



Número em risco

$\leq 1.0 \text{ mm}$	93	92	83	73	59	50	42	37	33	25	13
$> 1.0 \text{ mm}$	58	58	44	29	23	17	10	9	8	7	4

8ª edição



Número em risco

$\leq 1.0 \text{ mm}$	50	50	44	40	32	26	22	21	17	13	9
$> 1.0 \text{ mm}$	23	23	17	10	9	5	3	3	2	2	1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.4 – MANEJO CIRÚRGICO DO MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO

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

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

Margens de ressecção

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

Melanoma *in situ*

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

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

Melanoma T1

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

Melanoma T2

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

Melanoma T3/T4

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

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

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

Pesquisa de LN sentinela e ressecção linfonodal completa

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

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

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

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

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

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

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

1.5 – TRATAMENTO ADJUVANTE

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

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

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

Em relação à imunoterapia no cenário adjuvante, temos estudos fase III com ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe⁷³⁻⁸⁰. O uso de ipilimumabe (no esquema de 10mg/kg a cada três semanas por quatro doses, seguidas por 10mg/kg a cada 12 semanas por até três anos ou até recorrência documentada da doença ou toxicidade inaceitável) demonstrou aumento de SLR, com mediana de 26,1 meses com o ipilimumabe versus 17,1 meses com placebo, e aumento de SG com o uso do ipilimumabe versus uso do placebo, porém apresentou toxicidade grave, incluindo óbito no braço de tratamento^{73,74}.

Em relação ao uso de nivolumabe, o estudo analisando EC III e IV totalmente ressecado em comparação com o ipilimumabe 10mg/kg demonstrou aumento do tempo livre de recorrência e menor toxicidade^{75,76}. O estudo analisando apenas pacientes com estágios IIb/c comparou o nivolumabe nas doses usuais contra o placebo e demonstrou aumento de SLP a favor da intervenção com

nivolumabe⁷⁷. Com relação ao uso de pembrolizumabe, tanto no tratamento dos pacientes com estágio III como IIb/c, ele foi comparado ao placebo e, em ambos os estudos, houve evidência de aumento do tempo livre de recorrência⁷⁸⁻⁸⁰.

Para pacientes com melanoma cutâneo e uma mutação no gene BRAF V600, o tratamento direcionado à via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) com uma combinação de um inibidor de BRAF e um inibidor de MEK é uma importante opção. O uso adjuvante de terapia combinada com dabrafenibe e trametinibe resultou em um risco significativamente menor de recorrência em pacientes com melanoma estágio III com mutações BRAF V600E ou V600K do que o uso adjuvante de placebo e não foi associado a novos efeitos tóxicos⁸¹. Entretanto, na análise final desse estudo, não houve ganho de sobrevida global⁸².

O papel da radioterapia adjuvante no melanoma ressecado é um tema que ainda não está bem estabelecido. No melanoma desmoplásico, alguns estudos pequenos sugerem que a radioterapia adjuvante melhora o controle local⁸³⁻⁸⁷. Em relação ao controle da recidiva nodal, temos que a radioterapia melhora a recorrência local, porém sem diferença em SLR ou em SG⁸⁷⁻⁹⁰.

Tabela 6. Resumo dos tratamentos adjuvantes

Tratamento	Perfil de pacientes/desenho	Desfecho	Observação
IFN dose baixa e dose intermediária	Estádios I, II e III IFN <i>versus</i> observação	Ganho de SLD em alguns estudos. Sem ganho de SG (ganho em SG apenas em um estudo isolado)	Não recomendado
IFN em altas doses	Estádios IIb e III IFN <i>versus</i> observação	Ganho de SLD. Alguns poucos estudos com ganho de SG	Pode-se considerar para pacientes com estágio II ou III com tumor primário ulcerado
Bioquimioterapia (cisplatina + vimblastina + dacarbazina + IL-2 + IFN HD)	Estádios IIIA-N2 a IIIC-N3 Bioquimioterapia <i>versus</i> IFN HD	Ganho de SLD Sem ganho de SG	Não recomendado
Tratamento	Perfil de pacientes/desenho	Desfecho	Observação
Ipilimumabe (10mg/kg)	Estádios III (alto risco: excluiu-se meta LN < 1mm e meta em trânsito). Pós-linfadenectomia Ipilimumabe <i>versus</i> placebo	Ganho de SLD Ganho de SG Toxicidade importante	Não recomendado em geral, pela toxicidade. Não aprovado no Brasil
Ipilimumabe 3mg/kg	Ipilimumabe 3mg/kg <i>versus</i> ipilimumabe 10mg/kg	Ganho de SG a favor de 10mg/kg	Não recomendado

Continua



Nivolumabe	Estádios IIIB, IIIC e IV, totalmente ressecados Nivolumabe <i>versus</i> ipilimumabe	Ganho de SLD Sem ganho em SG Menos tóxico que ipilimumabe	Recomendado. Aprovado no Brasil
Pembrolizumabe	Estádio IIIA (LN metástase > 1mm), IIIB e IIIC (sem meta em trânsito) – AJCC 7ª edição Pembrolizumabe <i>versus</i> placebo (permissão <i>crossover</i>)	Ganho de SLD SG ainda imaturo	Recomendado. Aprovado no Brasil
Dabrafenibe + trametinibe	Estádio III alto risco. Mutação BRAF (V600K e V600E) Dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> placebo	Ganho de SLD e SLMD, mas sem ganho SG	Recomendado. Aprovado no Brasil
Nivolumabe	Estádios IIB e IIC Nivolumabe <i>versus</i> placebo	Ganho de SLD SG ainda imaturo	Recomendado. Não aprovado no Brasil
Pembrolizumabe	Estádio IIB e IIC	Ganho de SLD SG ainda imaturo	Recomendado. Aprovado no Brasil

SG = sobrevida global; SLD = sobrevida livre de doença; SLMD = sobrevida livre de metástase à distância

1.6 – TRATAMENTO NEOADJUVANTE

Uma estratégia que está sendo cada vez mais utilizada na prática por oncologistas é a abordagem neoadjuvante, ainda que não oficialmente aprovada no Brasil.

Em um estudo *open label* de fase II (PRADO)⁹¹, 99 pacientes com melanoma em estágio IIIB ou IIIC e um linfonodo índice (ILN) mensurável em tomografia computadorizada foram tratados de modo neoadjuvante com a combinação de nivolumabe (3mg/kg) e ipilimumabe (1mg/kg) a cada três semanas por até duas doses, seguidas de ressecção do LN sentinela. Essa estratégia de tratamento neoadjuvante foi previamente estudada por um ensaio randomizado de fase II (OpACIN-neo)^{92,93}. Os pacientes foram posteriormente tratados usando uma abordagem personalizada baseada na resposta com base na taxa de resposta patológica do LNS.

Pacientes com resposta patológica maior, ou seja, menos de 10% de células tumorais viáveis (que incluíam aqueles com pCR), não receberam cirurgia adicional ou terapia sistêmica e foram apenas observados. Aqueles com resposta patológica parcial foram submetidos à ressecção terapêutica cirúrgica linfonodal seguida de observação. Aqueles não respondedores foram submetidos à ressecção terapêutica cirúrgica linfonodal seguida de terapia sistêmica adjuvante (nivolumabe ou a combinação de dabrafenibe mais trametinibe em pacientes com tumor com mutação BRAF V600). Em toda a população do estudo, foram observadas respostas patológicas da imunoterapia combinada em 71 pacientes (72%), incluindo 60 pacientes com pCR ou próximo de pCR (61%) e 11 pacientes com

pPR (11%). pNR foi observada em 20 pacientes (21%). Notadamente, a avaliação por imagem geralmente subestimou o grau de respostas patológicas.

A taxa de eventos adversos imunomediados de grau ≥ 3 foi de 30%. Usando a imunoterapia neoadjuvante, a ressecção terapêutica cirúrgica linfonodal foi omitida em 59 dos 99 pacientes (60%). Além disso, em comparação com os pacientes tratados com ressecção terapêutica cirúrgica linfonodal, aqueles submetidos apenas à biópsia do linfonodo sentinela relataram taxas reduzidas de eventos adversos cirúrgicos (84% *versus* 46%) e melhoria da qualidade de vida. Com um seguimento médio de 28 meses, em todos os pacientes, a sobrevida livre de recorrência (SLR) em dois anos e a sobrevida livre de metástases à distância (SLMD) foram de 85% e 89%, respectivamente. Pacientes com mPR também demonstraram excelentes SLR e SLMD em dois anos (93% e 98%). No entanto, os pacientes com pPR, que foram observados após TLND, também podem se beneficiar da terapia adjuvante, pois esses pacientes tiveram menor SLR e SLMD em dois anos (64%) do que aqueles com pNR, que receberam terapia adjuvante após ressecção terapêutica cirúrgica linfonodal (71% e 76%).

Os dados do estudo PRADO sugerem que, após a imunoterapia neoadjuvante, uma ressecção inicial limitada de um linfonodo envolvido poderia ser usada para determinar cirurgia adicional e terapia adjuvante. Para alguns pacientes, essa abordagem poderia potencialmente evitar a morbidade cirúrgica associada a cirurgias mais extensas (ou seja, ressecção terapêutica cirúrgica linfonodal). O tratamento pode ser selecionado com base na resposta patológica do linfonodo ressecado. Pacientes com mPR podem não necessitar de cirurgia adicional e podem ser observados ou tratados com imunoterapia adjuvante de duração mais curta. Em contraste, os pacientes com pPR ou pNR em patologia cirúrgica poderiam ser tratados com ressecção terapêutica cirúrgica linfonodal seguida de imunoterapia adjuvante com um inibidor PD-1 de agente único para completar até um ano de tratamento. Alternativamente, os pacientes com pNR e doença com mutação BRAF podem se beneficiar de ressecção terapêutica cirúrgica linfonodal e da mudança para terapia adjuvante direcionada com dabrafenibe mais trametinibe, uma vez que os tumores com pNR são provavelmente resistentes à imunoterapia.

Imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico

Em pacientes com melanoma com mutação BRAF, o uso de terapia direcionada neoadjuvante com inibidores BRAF mais MEK permanece em investigação. A terapia direcionada neoadjuvante resulta em taxas de pCR de aproximadamente 50%, mas as respostas duráveis são bastante limitadas quando comparadas com a imunoterapia neoadjuvante. Recente atualização do estudo de dabrafenibe e trametinibe neoadjuvantes concluiu que a combinação apresenta altas taxas de resposta patológica no melanoma clínico em estágio III, mas baixas taxas de SLR,

semelhantes às alcançadas apenas com terapia-alvo adjuvante. Os doentes com pCR para dabrafenibe mais trametinibe apresentavam ainda um elevado risco de recorrência, ao contrário do observado com a imunoterapia, na qual as recorrências são raras⁹⁴.

Um estudo de fase II (SWOG S1801)⁹⁵ comparou o uso de pembrolizumabe por três ciclos neoadjuvantes seguidos por 15 ciclos adjuvantes *versus* o mesmo número de ciclos, mas adjuvantes apenas, com ganho importante de sobrevida livre de eventos para o primeiro grupo.

NADINA é um estudo randomizado de fase III multicêntrico, que foi inicialmente apresentado no congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2024, com publicação simultânea no *New England Journal of Medicine* e posteriormente atualizado no mesmo ano, no congresso da European Society for Medical Oncology (ESMO)⁹⁶. Foi o primeiro estudo de fase III de neoadjuvância em melanoma e o primeiro estudo para tumores sólidos de fase III com imunoterapia pura, sem combinações. Foram incluídos 423 pacientes com melanoma cutâneo estágio III, considerado primariamente ressecável, com doença linfonodal clinicamente detectável ou até três lesões cutâneas em trânsito e sem tratamento prévio com anti-PD-L1/CTLA4 e inibidores de BRAF e MEKi. O desfecho primário foi sobrevida livre de eventos, sendo sobrevida global um dos desfechos secundários.

Nesse estudo, os pacientes foram designados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber inibidores de *checkpoint* neoadjuvante ou adjuvante. Os pacientes no grupo neoadjuvante receberam dois ciclos de ipilimumabe (dose fixa de 80mg) mais nivolumabe (dose fixa de 240mg) a cada três semanas seguidos por uma dissecação terapêutica completa do leito linfonodal e, se aplicável, ressecção das metástases em trânsito na semana 6. Os pacientes que apresentaram uma resposta patológica importante, por exemplo, $\leq 10\%$ de tumor viável residual, ou resposta quase completa não receberam nenhum tratamento adjuvante. Aqueles pacientes que apresentaram uma resposta patológica parcial (11% a 50% de tumor viável residual) ou uma ausência de resposta patológica ($> 50\%$ de tumor viável residual) receberam dabrafenibe e trametinibe adjuvantes, de acordo com presença da mutação BRAF V600E/K por 46 semanas, ou 11 ciclos adicionais de nivolumabe adjuvante (na dose de 480mg) a cada quatro semanas se o melanoma fosse do tipo BRAF *wild-type*.

O grupo do tratamento adjuvante foi submetido a uma dissecação terapêutica do leito linfonodal. A utilização de radioterapia adjuvante para o leito linfonodal foi permitida em ambos os grupos, com exceção daqueles pacientes que obtiveram uma resposta patológica importante após o tratamento neoadjuvante. Os fatores de estratificação incluíram o continente, a presença de uma mutação BRAF V600E ou V600K e a presença de metástases em trânsito. O

tratamento era interrompido caso ocorresse progressão, morte, efeitos tóxicos inaceitáveis ou retirada do consentimento.

Resultados⁹⁶

Quanto aos resultados, uma análise interina de 9,9 meses mostrou taxas estimadas de sobrevida livre de eventos (SLE) em 12 meses de 83,7% com o tratamento neoadjuvante e terapia adjuvante quando necessária *versus* 57,2% naqueles pacientes que receberam tratamento adjuvante. A resposta patológica completa ou maior ocorreu em 60,8% dos pacientes tratados com a abordagem neoadjuvante, e a resposta radiológica por RECIST em 37,2%, mais uma vez confirmando que a avaliação radiológica subestima os resultados patológicos. Portanto, no braço experimental, aproximadamente 60% dos pacientes receberam apenas dois cursos de tratamento, não necessitando de complementação com imunoterapia adjuvante, comprovando o benefício da proposta de tratamento baseado em avaliação da resposta patológica. Quanto aos pacientes com mutação de BRAF, o estudo mostrou que a abordagem neoadjuvante foi benéfica também nesse subgrupo, com SLE estimada em 12 meses de 83,5% *versus* 52,2%. No grupo de pacientes BRAF selvagem, esses índices foram, respectivamente, de 83,9% *versus* 62,4%.

Na atualização apresentada no congresso da ESMO de 2024, altas taxas de SLE e sobrevida livre de metástases à distância (SLMD) foram demonstradas. Em 18 meses de acompanhamento, a SLE foi de 80,8% e a SLMD foi de 85,7%. Essas taxas foram significativamente maiores do que as observadas em pacientes que receberam nivolumabe adjuvante, com SLE de 53,9% (HR: 0,32; IC de 95%; 0,22-0,48; $p<0,001$) e SLMD de 62,4% (HR: 0,37; IC de 95%; 0,24-0,57; $p<0,001$). Nos pacientes que atingiram resposta patológica maior (RPM), foram observadas as maiores taxas de SLR e SLMD em 18 meses: RPM: 93,1% e 96%; RC: 88,8% e 92,3%; e RP: 93% e 95,6%, respectivamente, fazendo com que a abordagem neoadjuvante com ipilimumabe e nivolumabe passe a ser considerada como o novo potencial padrão de tratamento no melanoma EC III com doença clinicamente detectável. Em relação aos efeitos adversos, estes foram mais frequentes no grupo experimental, com eventos grau ≥ 3 em 29,7% *versus* 14,7%, respectivamente, mas sem apresentar novos eventos adversos imunomediados.

1.7 – TRATAMENTO DA DOENÇA AVANÇADA

A despeito de abordagem cirúrgica adequada e, por vezes, da realização de tratamento adjuvante, alguns pacientes ainda assim apresentarão doença metastática no decorrer do acompanhamento. Outros, por sua vez, terão seu diagnóstico inicial já com doença sistêmica. Abordagens que podem fornecer benefícios clinicamente importantes para pacientes com melanoma cutâneo metastático incluem metastasectomia cirúrgica, imunoterapia com ICIs, terapia-alvo e terapia

de radiação para sítios sintomáticos de metástases. Embora a quimioterapia citotóxica tenha sido amplamente utilizada antes do desenvolvimento de imunoterapia de inibição de ponto de controle e terapias-alvo, atualmente não possui um papel estabelecido para pacientes com melanoma metastático.

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

O estudo prospectivo multicêntrico de fase II do Southwest Oncology Group sugere benefício na ressecção completa em pacientes selecionados. Em uma mediana de seguimento de cinco anos, a mediana das taxas de SLR e de SG foi de 5 e 21 meses, respectivamente. No geral, as taxas de sobrevida de três e quatro anos foram de 36% e 31%, respectivamente, embora as recaídas tardias continuem a ser observadas após esse período. Esses achados foram semelhantes aos encontrados em um estudo fase III, que incluiu 263 pacientes submetidos à ressecção completa de todos os sítios de doença metastática. Quando a cirurgia é considerada, a seleção cuidadosa do paciente é importante e o tratamento deve ser individualizado^{97,98}.

A imunoterapia baseada em ICIs é uma importante modalidade de tratamento sistêmico para o melanoma metastático⁹⁹⁻¹⁰¹. O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal contra o receptor de *checkpoint* imunológico CTLA-4. Dois estudos de fase III em pacientes com MC estágio III irresssecável ou IV suportam o uso de ipilimumabe para doença avançada. Os resultados desses estudos demonstraram que o ipilimumabe melhorou as taxas de resposta, a duração da resposta, a sobrevida livre de progressão (SLP) e a SG em pacientes com doença avançada previamente tratada ou sem tratamento prévio^{102,103}. Mais importante ainda, o seguimento mostrou que o ipilimumabe resultou em sobrevida em longo prazo prolongada em aproximadamente 20% dos pacientes (SG em 5 anos: 18% contra 9% para a dacarbazina)¹⁰⁴.

Em relação aos anticorpos anti-PD-1, o pembrolizumabe demonstrou, em estudos randomizados de fase III em pacientes com MC estágio III irresssecável ou IV, melhor resposta e maior SLP e SG quando comparado à quimioterapia e ao ipilimumabe, assim como foi associado a uma frequência menor de eventos adversos⁹⁹. Em relação ao nivolumabe, dois estudos clínicos de fase III demonstraram a sua eficácia em melanoma cutâneo estágio III irresssecável ou

IV previamente não tratados. Os resultados de tais estudos mostraram que o nivolumabe melhorou a taxa de resposta, a SLP e a SG em comparação com a quimioterapia, além de aumentar a taxa de resposta e a SLP quando comparado ao ipilimumabe^{105,106}. Notavelmente, a curva de sobrevida sugere que o nivolumabe pode levar a uma sobrevida em longo prazo em pelo menos 50% dos pacientes.

Para determinar se o ligante de PD-1 (PDL-1) poderia ser usado para identificar candidatos para a terapia anti-PD-1, a expressão de PDL-1 foi avaliada em amostras tumorais de pacientes nos ensaios e os limites de nível de expressão foram escolhidos para dividir os pacientes nos subgrupos “PDL-1 positivo” e “PDL-1 negativo”¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Os resultados dos estudos demonstraram que, para ambos os subgrupos, a monoterapia anti-PD-1 forneceu benefício clínico comparado aos controles (ipilimumabe ou quimioterapia) e ao tratamento combinado com nivolumabe + ipilimumabe melhoraram a eficácia em comparação com o ipilimumabe isoladamente. O valor prognóstico aparente de PDL-1 pode ter sido limitado pelos ensaios de expressão e pelos pontos de corte utilizados nesses estudos. Embora a avaliação da expressão de PDL-1 continue a ser desenvolvida, na sua forma atual, não é suficientemente reprodutível e nem discriminante para seleção de pacientes com melanoma cutâneo metastático.

Aproximadamente metade dos pacientes com melanoma cutâneo metastático possui uma mutação ativadora de BRAF. O vemurafenibe e o dabrafenibe foram desenvolvidos para inibir BRAF com mutações em V600¹⁰⁹⁻¹¹¹. Para os pacientes com melanoma estágio IV ou III irresssecável previamente não tratados, os estudos de fase III demonstraram que a monoterapia com qualquer um desses agentes melhora as taxas de resposta, a SLP e a SG em comparação com a quimioterapia.

Apesar das elevadas taxas de resposta inicial, metade dos pacientes tratados com monoterapias voltadas para BRAF recai dentro de cerca de seis meses, devido ao desenvolvimento de mecanismos¹¹¹⁻¹¹³. Métodos alternativos para direcionar a via da MAP quinase estão sendo explorados como opções para superar a resistência à terapia com inibidores de BRAF. O trametinibe e o cobimetinibe são inibidores orais de pequenas moléculas de MEK1 e MEK2, moléculas de sinalização à jusante de BRAF na via MAP quinase. Embora a monoterapia com inibidores de MEK tenha uma utilidade limitada para o tratamento de melanoma metastático avançado, os estudos de fase III demonstraram que a terapia combinada com um inibidor de BRAF e um de MEK tem melhor eficácia do que a monoterapia inibidora de BRAF para doença não ressecável ou metastática não tratada anteriormente^{105,114,115}.

Quando comparada com um agente único, seja dabrafenibe ou vemurafenibe, a terapia de combinação com dabrafenibe e trametinibe melhora a taxa de resposta, a duração da resposta, a SLP e a SG¹⁰⁵. Igualmente, a terapia com combinação de vemurafenibe e cobimetinibe melhorou a resposta e a SLP em

comparação com o vemurafenibe isolado¹¹⁵. Um período de *follow-up* mais longo é necessário para determinar se a combinação de vemurafenibe + cobimetinibe também melhora o desfecho de SG.

Outra combinação estudada de inibidores de BRAF e de MEK foi a de encorafenibe + binimetinibe, em um estudo denominado COLUMBUS. Tal estudo é de fase III, que avaliou pacientes com melanoma cutâneo estádios IIIB, IIIC e IV portadores da mutação do BRAF (V600E/V600K), virgens de tratamento ou após progressão a uma linha de imunoterapia com ICIs. Os pacientes foram divididos em três grupos, os quais utilizaram encorafenibe + binimetinibe, encorafenibe isolado ou vemurafenibe isolado. O desfecho primário foi a SLP, favorável ao grupo que utilizou a combinação de drogas anti-BRAF + anti-MEK. Tal combinação ainda não está aprovada no Brasil, mas parece apresentar resultados bastante promissores¹¹⁶. Atualização do estudo publicada em 2020 confirma benefício da terapia combinada tanto em termos de SLP quanto em SG¹¹⁷.

Estudos de fase II que testaram o imatinibe, um inibidor da mutação de c-KIT, em pacientes com melanomas metastáticos com amplificação ou mutação KIT, demonstraram uma taxa de resposta global de 20% a 30% e uma taxa de controle de doença de 35% a 55 %¹¹⁶⁻¹¹⁸. Infelizmente, a maioria dessas respostas era de duração limitada. Esses estudos de fase II incluíram uma parcela significativa de pacientes com melanoma não cutâneo (46% a 71% de melanoma de mucosa).

A bioquimioterapia é a combinação de quimioterapia com agentes biológicos. Nos ensaios de fase II-III, a bioquimioterapia (dacarbazina ou temozolomida, cisplatina e vimblastina ou nitrosourea, mais IFN-alfa e IL-2) produziram taxas de resposta globais de 21% a 64% e taxas de resposta completa de 7,5% a 21% em pacientes com melanoma metastático, porém às custas de alta toxicidade¹¹⁹⁻¹²⁵. A bioquimioterapia não deve ser administrada em centros que não possuem experiência e infraestrutura clínica substanciais para o manejo das toxicidades. Tentativas adicionais para diminuir a toxicidade da bioquimioterapia com a administração de IL-2 ambulatorial por via subcutânea não apresentaram benefício substancial da bioquimioterapia *versus* quimioterapia isoladamente¹²⁵⁻¹²⁷. Uma meta-análise também demonstrou que, embora a bioquimioterapia melhorasse as taxas de resposta geral, não houve benefício de sobrevida para pacientes com MC metastático¹²⁸.

A IL-2 em altas doses tem sido amplamente utilizada para tratar melanoma metastático em cenários de primeira e segunda linha. Embora as taxas globais de resposta sejam modestas (< 20%), os pacientes que obtêm resposta completa (< 10%) tendem a ter respostas extremamente duradouras e boas taxas de sobrevida em longo prazo¹²⁹⁻¹³¹. Assim, embora a SG mediana seja usualmente de 11 a 12 meses, cerca de 10% dos pacientes conseguem uma sobrevida de longo prazo (> 5 anos)^{129,131,132}. A administração de altas doses

de IL-2 está associada a toxicidades significativas. A administração segura e eficaz requer uma seleção cuidadosa dos pacientes, acompanhamento próximo à administração e protocolos de manejo dos eventos adversos. A terapia com altas doses de IL-2 deve ser restrita a instituições com equipe médica experiente na administração desses regimes.

Os agentes citotóxicos comuns que são utilizados em pacientes com melanoma metastático incluem a dacarbazina^{133,134}, a temozolomida¹³⁴ e o paclitaxel com ou sem carboplatina. Estes demonstraram taxas de resposta modestas, inferiores a 20% em configurações de primeira e de segunda linhas. Ao contrário da percepção comum de que o MC seria resistente à radioterapia, a radiação geralmente consegue uma boa palição da doença metastática sintomática¹³⁵⁻¹³⁷. Regressão clinicamente significativa de lesões irradiadas de até 60% foi relatada em pacientes cuidadosamente selecionados^{138,139}.

Tabela 7. Resumo do tratamento para doença avançada (sem metástase em SNC)

Tratamento	Perfil de pacientes	Taxa de resposta	Desfecho	Observação
Bioquimioterapia	Melanoma IV	21% a 64%	Sem ganho em sobrevida	Extremamente tóxica; feita apenas em centros especializados Geralmente não recomendada
IL-2 altas doses	Melanoma IV	~16%	-	Elevada duração de resposta nos pacientes que apresentaram resposta completa
Ipilimumabe (ipilimumabe + DTC <i>versus</i> DTIC ipilimumabe ± gp100 <i>versus</i> gp100)	Melanoma III irressecável e IV	~20%	Ganho em SG e SLP	Aproximadamente 20% dos pacientes que responderam têm resposta duradoura
Nivolumabe (nivolumabe <i>versus</i> ipilimumabe + nivolumabe <i>versus</i> ipilimumabe ipilimumabe + nivolumabe <i>versus</i> ipilimumabe)	Melanoma III irressecável e IV	~40%	Ganho em SLP em relação a ipilimumabe	-
Pembrolizumabe (pembrolizumabe <i>versus</i> ipilimumabe)	Melanoma III irressecável e IV	~33%	Ganho em SLP e SG	-



Ipilimumabe + nivolumabe (nivolumabe <i>versus</i> ipilimumabe + nivolumabe <i>versus</i> ipilimumabe ipilimumabe + nivolumabe <i>versus</i> ipilimumabe)	Melanoma III irressecável e IV	~60%	Ganho em SLP em relação a ipilimumabe	Terapia combinada é mais tóxica que terapia com monodroga
Dabrafenibe + trametinibe (dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> dabrafenibe dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> vemurafenibe)	Melanoma III irressecável e IV (BRAF mutado V600K e V600E)	~60% a 75%	(SLP melhor em relação a nivolumabe no grupo PDL-1 negativo)	O grupo da combinação teve menos eventos adversos cutâneos (neoplasias cutâneas secundárias) que o grupo monodroga
Vemurafenibe + cobimetinibe (vemurafenibe + cobimetinibe <i>versus</i> vemurafenibe)	Melanoma III irressecável e IV (BRAF mutado V600K e V600E)	~70%	Ganho em SLP e SG	-
Encorafenibe + binimetinibe (encorafenibe + binimetinibe <i>versus</i> encorafenibe <i>versus</i> vemurafenibe)	Melanoma IIIB, IIIC e IV	~60%	Ganho em SLP	Ainda não aprovado no Brasil
Quimioterapia citotóxica	Melanoma IV	< 20% (primeira e segunda linhas)	Ganho em SLP e SG	Não indicado em primeira linha
Imatinibe	46% a 71% eram melanoma de mucosa	30% a 40%	-	Resposta pouco duradoura. Não aprovado para essa indicação

Ao analisarmos todas as opções terapêuticas, percebe-se que ainda carecemos de conhecimento para identificar qual paciente pode se beneficiar de qual tratamento. Essa perspectiva torna-se de extrema importância quando levamos em consideração o custo de tais tratamentos e o impacto econômico em termos de saúde pública.

Uma questão relevante que sempre é discutida com relação ao tratamento do paciente com melanoma metastático com mutação BRAF diz respeito a qual seria a primeira linha ideal de tratamento. Os primeiros dados conhecidos de um estudo de fase III comparativo são os do estudo DreamSeq Trial, que havia sido apresentado em novembro de 2021 em sessão plenária da ASCO. Esse estudo demonstrou que iniciar o tratamento com a combinação de ipilimumabe e nivolumabe e, na progressão, trocar por dabrafenibe e trametinibe levou a um melhor desfecho quando comparado ao braço que iniciou com bloqueio BRAF/MEK e na progressão trocou para combinação

de bloqueio imunológico¹⁴⁰. Em publicação no JCO em 2023, há referência ao estudo ter sido interrompido precocemente, visto ter alcançado seus objetivos primários. A SG em dois anos para os pacientes que iniciaram imunoterapia combinada (braço A) foi de 71,8% em comparação a 51,5% para o grupo que iniciou com inibidores BRAF/MEK (braço B) ($p=0,01$). Além disso, a mediana de duração de resposta do braço A não foi alcançada, enquanto no braço B foi de 12,7 meses ($p<0,001$). Em *guideline* do NCCN 2023, pondera-se iniciar com inibidores de BRAF/MEK em primeira linha quando grande volume de doença sintomática, ficando essa estratégia preferida para esses casos *upfront*^{141,142}.

Nova combinação recentemente aprovada no Brasil foi nivolumabe (anti-PD-1) com relatlimabe (anti-LAG3), chamado comercialmente de Opduvalag® e que já possui bula registrada na Anvisa. Seu uso contempla pacientes com diagnóstico de melanoma irresssecável ou metastático. A aprovação foi baseada em um estudo de fase III denominado RELATIVITY 047, que incluiu tanto pacientes com mutação em BRAF quanto aqueles que não tinham a mutação. Os pacientes foram randomizados para uso de nivolumabe + relatlimabe versus nivolumabe isolado. A atualização de dois anos de seguimento do estudo, apresentada no ASCO em 2023, manteve ganho estatisticamente significativo em SLP (HR: 0,81; IC de 95%; 0,67-0,97), além de ganho de 10% em relação à taxa de resposta a favor da combinação (44% versus 34%, sendo 18% de resposta completa em cada braço), lembrando que a mediana de duração de resposta não foi alcançada em nenhum dos braços. Todos os subgrupos analisados tiveram uma tendência de benefício com a terapia combinada. Em relação à sobrevida melanoma específica, houve uma redução de risco de morte por melanoma de 23% a favor do braço com terapia combinada (HR: 0,77; IC de 95%; 0,61-0,97). O perfil de toxicidade entre os grupos parece similar¹⁴³.

Um tratamento promissor foi apresentado no ASCO 2024, usando terapia tripla com nivolumabe, ipilimumabe e relatlimabe no tratamento em primeira linha de pacientes com melanoma metastático. Estudo denominado RELATIVITY 048 avaliou pacientes em primeira linha, tendo sido permitida inclusão daqueles que tinham sido submetido a adjuvância ou neoadjuvância com imunoterapia, desde que o tratamento tivesse finalizado há seis meses ou mais. A resposta objetiva foi de impressionantes 59%, sendo o benefício clínico chegando a 76% (incluindo resposta completa, resposta parcial e doença estável). A mediana de duração de resposta não foi alcançada. Tal estratégia parece ser bem tolerada, sem grandes diferenças em eventos adversos quando comparada às terapias duplas de imunoterapia. Mais estudos são necessários para confirmar o benefício¹⁴⁴.

1.8 – METÁSTASES NO SNC EM MELANOMA CUTÂNEO

Uma das complicações mais comuns e mais sérias do melanoma cutâneo é o acometimento do sistema nervoso central (SNC). Metástases cerebrais estão presentes no diagnóstico de 25% dos melanomas avançados e 75% dos pacientes com melanoma metastático desenvolvem metástases em SNC durante o curso da doença. O prognóstico é usualmente ruim, com uma mediana de sobrevida de 4 meses^{145,146}. Contemporaneamente, poucos estudos avaliaram os tratamentos disponíveis, tanto inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs) como terapia-alvo no cenário de melanoma com metástases em SNC. Sendo assim, recomendamos uma avaliação multidisciplinar para a definição do manejo inicial, seja com tratamento direcionado ao SNC (cirurgia ou radioterapia) ou com tratamento sistêmico. Para tal decisão, levamos em consideração o número e o tamanho das lesões, bem como suas localizações. Em pacientes assintomáticos com lesões menores do que 3cm, sem terapia prévia e sem necessidade de corticoterapia, consideramos iniciar o manejo com o uso de terapia sistêmica¹⁴⁷.

O maior estudo que avaliou o uso de ICIs em pacientes com metástases de MC em SNC demonstrou que tanto a combinação de ipilimumabe + nivolumabe como o nivolumabe isolado são eficazes nesse cenário, com taxas de resposta intracraniana de 46% e 20%, respectivamente, e SLP mediana não atingida no braço da combinação e de 2,5 meses no braço de nivolumabe isolado¹⁴⁸. No estudo que avaliou a combinação de terapia-alvo (dabrafenibe + trametinibe) em quatro coortes diferentes de pacientes com metástases em SNC, as taxas de resposta intracraniana foram superiores a 50% na maior parte dos casos, porém com SLP em torno de 5 meses¹⁴⁹.

1.9 – TOXICIDADES: CARACTERÍSTICAS E MANEJO

Imunoterapia com inibidores de *checkpoint* imunológico

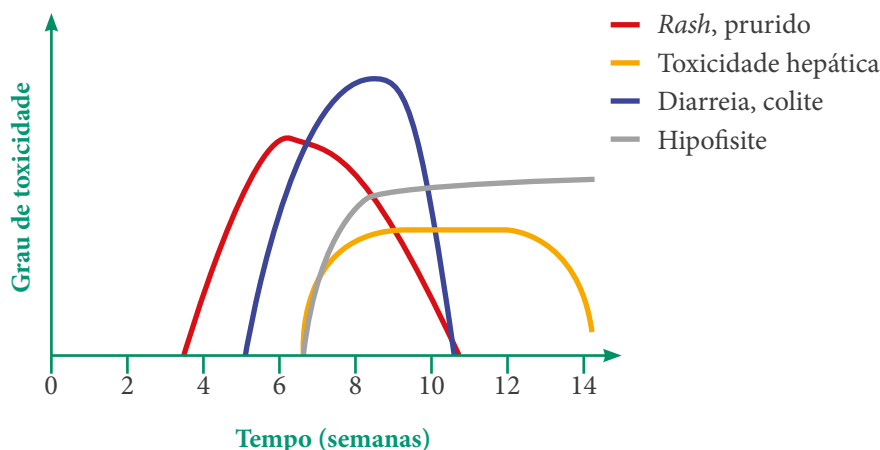
É de fundamental importância saber reconhecer um evento adverso imunomediado para que a abordagem seja precoce e eficaz, evitando assim consequências graves, como sequelas em longo prazo e até mesmo a morte. Saber quando os principais eventos adversos acontecem pode direcionar o raciocínio clínico e facilitar a abordagem desses pacientes. Em teoria, um evento adverso imunomediado pode afetar qualquer sistema e tecido do corpo humano.

Ipilimumabe (padrão de toxicidade e tempo de aparecimento)

Como já mencionado anteriormente, o ipilimumabe (assim como o tremelimumabe, droga não aprovada no Brasil) é um anticorpo monoclonal dirigido para inibir o CTLA-4. Durante o tratamento com essa classe de drogas, podem ocorrer eventos adversos imunomediados, de intensidade leve até eventos ameaçadores à vida. Um fato interessante é que os eventos adversos estão

relacionados diretamente, em alguns estudos, com a melhora da resposta do tumor ao tratamento¹⁵⁰.

Os eventos adversos foram relatados em mais de 80% dos pacientes que fizeram uso tanto de ipilimumabe 10mg/kg quanto ipilimumabe 3mg/kg, sendo os eventos adversos G3 e G4 observados em aproximadamente 20% a 35% dos pacientes¹⁰². A maioria dos eventos ocorre dentro das primeiras 12 semanas do início do tratamento e se resolvem, na maioria das vezes, dentro de até oito semanas. Os mais comuns são fadiga, prurido, *rash* cutâneo e diarreia, aproximadamente de 20% a 40% em qualquer grau. A figura a seguir mostra a cinética da apresentação dos principais eventos imunomediados.

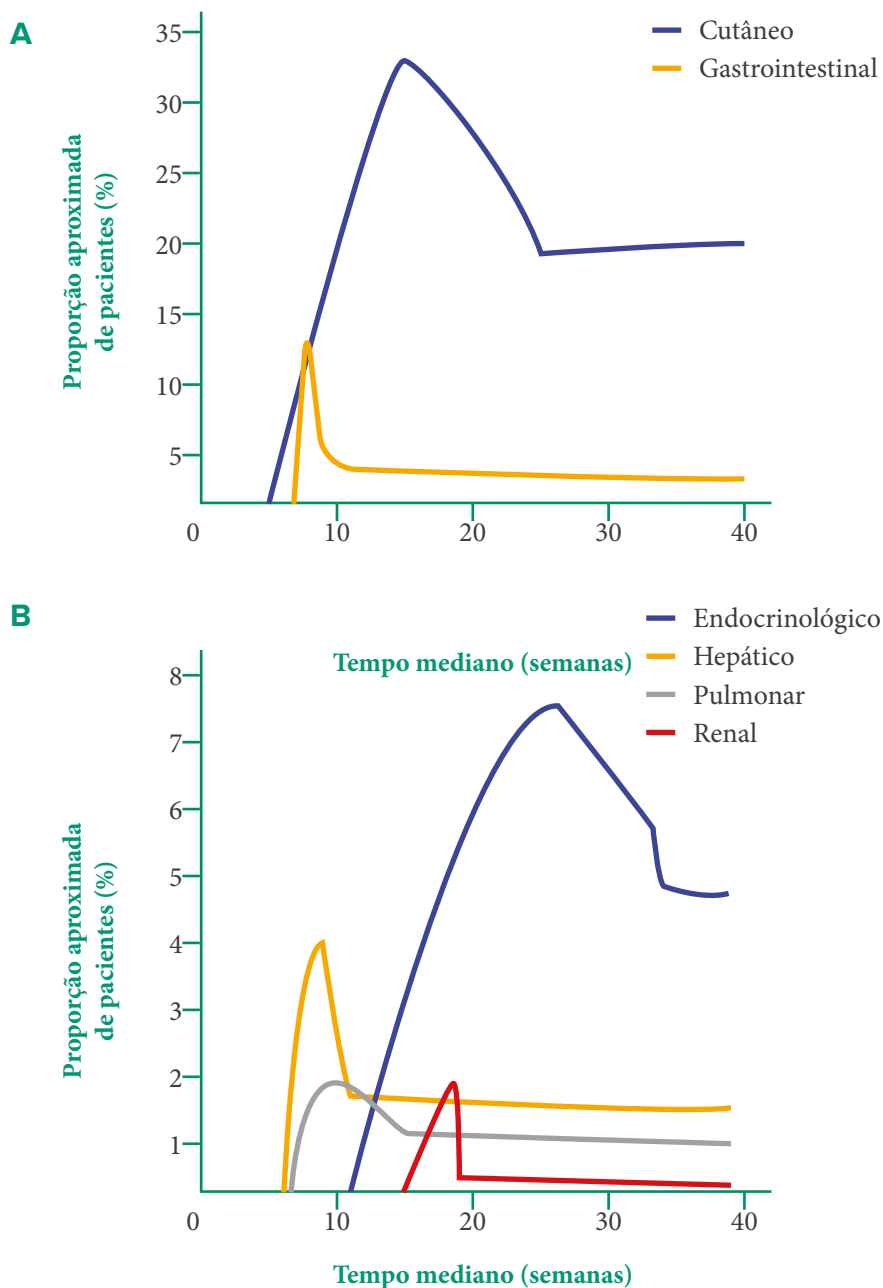


Ou seja: eventos cutâneos acontecem mais precocemente no tratamento, antes de quatro semanas, estando seu pico de incidência em torno de seis semanas. Eventos gastrointestinais começam a aparecer em torno de cinco semanas e têm seu pico por volta de oito semanas (momento em que é preciso se preocupar com eventos graves). A toxicidade hepática geralmente acontece após seis semanas e pode ocorrer, inclusive, após 12 semanas do início do tratamento. Toxicidade endocrinológica, como hipofisite, também aparece mais tardiamente (geralmente após seis semanas), mas tem sua incidência sustentada após e deve ser sempre investigada, mesmo após 14 semanas.

Nivolumabe e pembrolizumabe

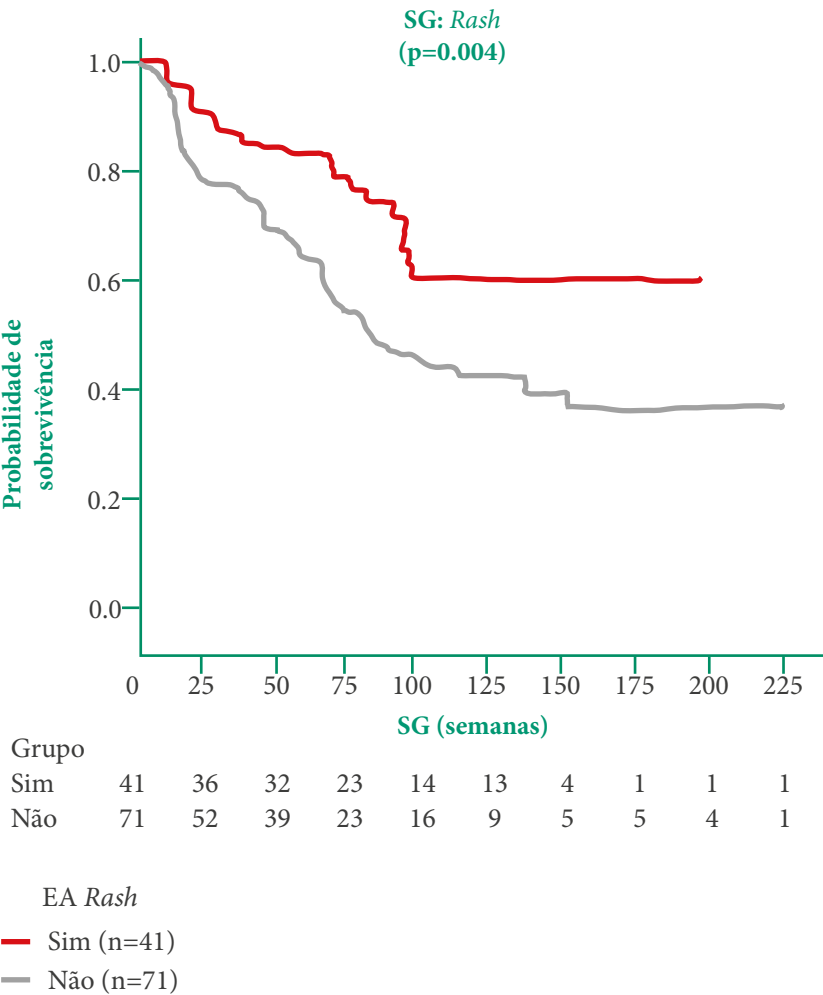
O perfil de toxicidade de um agente anti-PD-1 difere um pouco daquele encontrado para os agentes anti-CTLA-4. Em estudos utilizando pembrolizumabe ou nivolumabe, foram reportados eventos adversos de qualquer grau em aproximadamente 70% dos pacientes, sendo eventos G3 ou G4 presentes em cerca de 18% a 27%. Dos efeitos colaterais mais comuns, destacam-se fadiga, prurido, diarreia, *rash* cutâneo e distúrbios endocrinológicos. Destaca-se, no

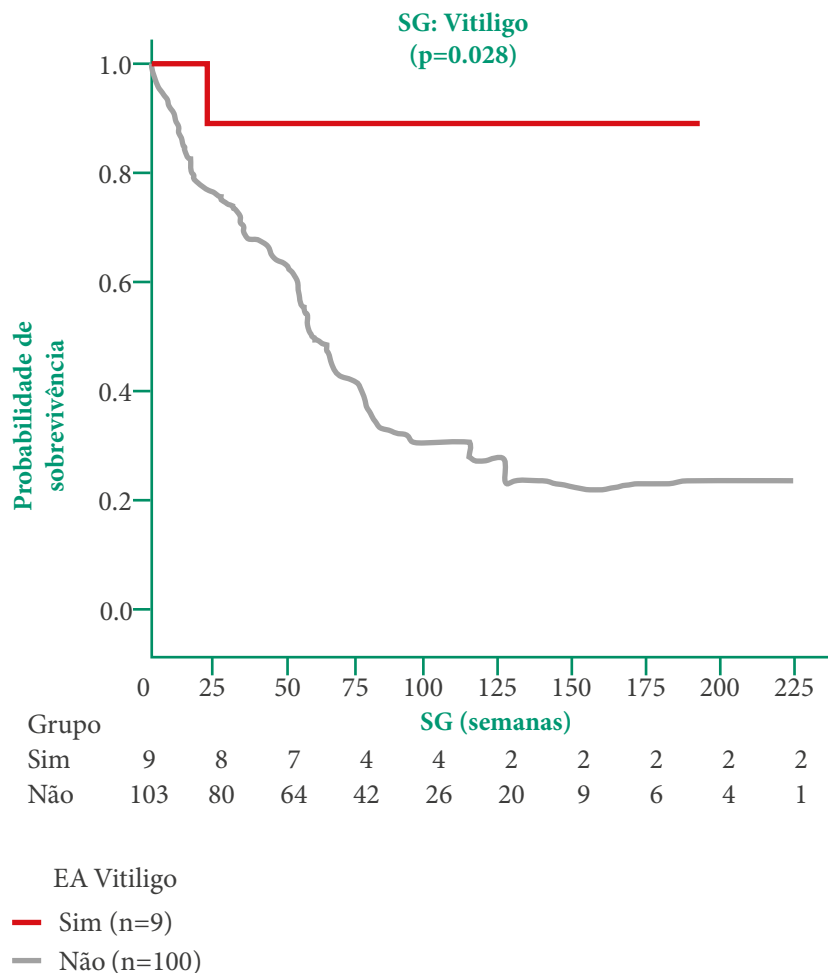
entanto, o maior índice de pneumonite com o uso dos agentes anti-PD-1. As figuras a seguir demonstram a cinética do aparecimento e o pico de incidência dos eventos imunomediados para os agentes anti-PD-1¹⁵¹.



Portanto, o tempo mediano para o aparecimento de eventos adversos imunomediados foi de cinco semanas (cutâneos) a até aproximadamente 15 semanas (toxicidade renal). No entanto, há relatos de eventos adversos iniciados após um ano do início do nivolumabe ou até mesmo após finalizado o tratamento, reforçando a importância do monitoramento mesmo tardio de eventos adversos¹⁵¹. O tempo de resolução dos sintomas relacionados usualmente é de algumas semanas, sendo os sintomas gastrointestinais os que apresentam resolução mais rápida.

Semelhantes aos agentes anti-CTLA4, estudos sugerem que pacientes que desenvolveram eventos adversos podem ter melhores desfechos da doença, incluindo melhora em SLP e em SG, principalmente se o evento adverso foi cutâneo (*rash* e vitiligo)¹⁵².





Ipilimumabe + nivolumabe

Pacientes em uso de tratamento com a combinação de ipilimumabe + nivolumabe experimentam riscos mais elevados de toxicidade imunomediada. Segundo dados mais recentes, a frequência de eventos adversos chega a mais de 95% quando levados em consideração quaisquer graus e quase 60% quando consideram-se apenas G3 e G4. A taxa de descontinuidade do tratamento devido à ocorrência de eventos adversos é de aproximadamente 40%¹⁵³. Os eventos adversos imunomediados mais comuns são: *rash* cutâneo, prurido, fadiga e diarreia, entre outros, quando considerado apenas grau leve e moderado. Em se tratando de graus 3 e 4, os eventos mais comuns são diarreia, colite e elevação assintomática de ALT/AST.

Manejo de toxicidades imunomediadas: atenção ao grau da toxicidade em questão

a) Eventos leves (G1)

Geralmente são manejados apenas com medicações sintomáticas. Como orientação geral, mantém-se o tratamento com o agente imunoterápico, sem ajuste de dose ou suspensão de ciclos.

b) Eventos moderados (G2)

Em quadros moderados ou leves que não melhorem com a abordagem inicial, deve-se ponderar suspender o uso do agente imunoterápico até resolução do evento para, pelo menos, grau 1. O uso de corticosteroides orais (0,5mg/kg a 1mg/kg de prednisona ou prednisolona) deve ser considerado. Deve-se atentar para o fato de que as doses de corticoide não devem ser reduzidas rapidamente, sendo recomendada redução gradual, em um prazo de aproximadamente quatro a seis semanas.

c) Eventos graves (G3 e G4)

Recomenda-se suspensão imediata do agente imunoterápico. Tratamento inicial e imediato com terapia imunossupressora endovenosa é indicada (metilprednisolona 1mg/kg a 2mg/kg por dia). Caso não haja melhora dos sintomas ou haja piora dos mesmos, recomenda-se uso de terapia anti-TNF (fator de necrose tumoral), no caso de toxicidade pulmonar ou gastrointestinal graves, ou de micofenolato, no caso de toxicidade hepática.

Observação importante: a presença de hepatite viral é contraindicação ao uso de agentes anti-TNF, devido ao risco de insuficiência hepática aguda.

Não se recomenda a reexposição ao agente imunoterápico após a ocorrência de evento adverso grave (G3 ou G4), sob risco de reincidência do evento (aproximadamente 40% de chance de reincidir o mesmo evento adverso e aproximadamente 55% de risco de aparecimento de evento adverso diferente do que motivou a suspensão do tratamento). Sendo assim, cada caso deve ser discutido e individualizado¹⁵⁴.

Inibidores de BRAF e de MEK

Vemurafenibe e cobimetinibe

Ao se analisar o estudo que comparou o uso de vemurafenibe + cobimetinibe a vemurafenibe isolado, pode-se perceber uma mudança interessante no padrão de toxicidade. A combinação vemurafenibe + cobimetinibe apresentou, de maneira geral, números semelhantes em relação à incidência de toxicidades gerais e de G2 e G3, com toxicidade presente em pelo menos 20% dos pacientes, com, por exemplo, diarreia, náusea, vômitos e *rash* cutâneo,

entre outros. No grupo do tratamento combinado, houve uma tendência à redução de incidência de neoplasias cutâneas, como carcinoma escamoso de pele, e de ceratoacantoma (2% *versus* 11% e 1% *versus* 8%, respectivamente), além de menor incidência de alopecia e artralgia. Por outro lado, no grupo com terapia combinada, houve aumento de eventos adversos gastrointestinais (náusea, vômito e diarreia), retinopatia, fotossensibilidade, elevações assintomáticas de enzimas hepáticas (TGO e TGP) e de CK total, sendo a maioria desses eventos de grau 1 ou 2¹¹⁰.

Dabrafenibe e trametinibe

Em estudo que comparou uso de dabrafenibe + trametinibe a dabrafenibe isoladamente, observaram-se eventos adversos em ambos os grupos em aproximadamente 90% dos pacientes, sendo os eventos adversos mais comuns a pirexia (pouco mais de 50% dos pacientes) no grupo de terapia combinada e a hiperqueratose no grupo que fez uso apenas de dabrafenibe. Eventos adversos de graus 3 e 4 ocorreram em aproximadamente 30% dos pacientes em ambos os braços. Em geral, houve uma tendência a um aumento de toxicidade com a terapia dupla, principalmente pirexia, calafrios, náusea e diarreia. Em contrapartida, houve tendência à redução de artralgias.

Manejo de toxicidades

Como princípio básico, as condições ameaçadoras à vida provenientes do uso de inibidores de BRAF e de MEK são extremamente raras. Sintomas leves devem ser tratados com medicações sintomáticas sem que a interrupção das drogas ou a redução de doses sejam necessárias. Sintomas moderados, no entanto, devem ser mais bem avaliados, com a possibilidade de suspensão do tratamento até recuperação do paciente. Após a redução do evento adverso a grau 1, avalia-se retornar com o tratamento, podendo ser considerada uma redução de dose, a depender do evento adverso apresentado.

No caso da pirexia, sintoma extremamente comum com o uso de dabrafenibe, sabe-se que é um evento adverso que aparece em média após dez dias do início do tratamento, durando aproximadamente três dias (mediana). Faz-se necessário diagnóstico diferencial com causas infecciosas. Quando não acompanhada de sinais de alerta, pode ser manejada com orientações. Porém, em alguns casos, pode vir acompanhada de sinais como hipotensão arterial e outros sinais de alerta. Nesses casos, sugere-se avaliar a necessidade de internação hospitalar para investigação pormenorizada e diagnóstico diferencial com outras causas de pirexia. Em caso de sintoma persistente, excluídas causas infecciosas, tratamento com paracetamol ou com corticoide em doses baixas pode ser benéfico.

2 – PERSPECTIVAS

Para os pacientes com mutação BRAF, uma possibilidade de tratamento que vem sendo investigada é a combinação de agentes ICIs com bloqueadores da via da MAPK. A justificativa para combinar esses tratamentos em pacientes com melanoma cutâneo metastático com mutação BRAF V600 seria atingir as altas taxas de resposta da terapia-alvo e as respostas duráveis da imunoterapia, melhorando, em última análise, a SG. Dados de estudos randomizados de fase II e fase III sugerem SLP e duração de resposta maiores com imunoterapia combinada à terapia-alvo^{155,156}.

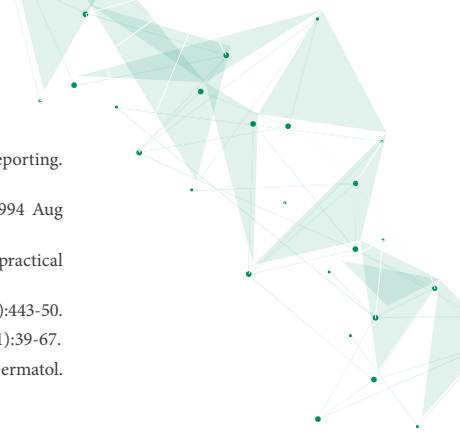
Com relação aos dados da terapia tríplice, no ensaio randomizado de fase III controlado por placebo (IMspire150), 514 pacientes virgens de tratamento com melanoma mutante BRAF V600 avançado em estágio IIIC ou IV foram aleatoriamente designados para a combinação do inibidor PDL-1 atezolizumabe e vemurafenibe + cobimetinibe (imunoterapia mais terapia-alvo) *versus* placebo e vemurafenibe + cobimetinibe (terapia-alvo apenas). Durante o primeiro ciclo de terapia (fase de *run-in*), todos os pacientes receberam apenas vemurafenibe e cobimetinibe, com adição de atezolizumabe ou placebo durante os ciclos subsequentes.

Com acompanhamento médio de 19 meses, a adição de atezolizumabe à terapia-alvo melhorou a SLP com base na avaliação do investigador (mediana 15 *versus* 11 meses; HR 0,78; IC 95%; 0,63-0,97), embora a significância estatística desses dados não tenha sido confirmada em revisão independente. As taxas de SG aos dois anos foram de 60% e 53%, respectivamente, ainda considerados imaturos. A duração média da resposta foi maior para aqueles que receberam imunoterapia e terapia-alvo (21 *versus* 13 meses). As taxas de resposta objetiva (66% *versus* 65%) e completa (16% *versus* 17%) foram semelhantes entre os dois grupos. Os eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram semelhantes entre os grupos (34% *versus* 29%)¹⁵⁵.

No entanto, a combinação tripla de espertalizumabe (anti-PD-1) e dabrafenibe + trametinibe mostrou uma melhora semelhante, mas não estatisticamente significativa na SLP, conforme apresentação realizada no congresso da ESMO, em 2020. No Brasil, não há ainda aprovação e indicação formal do uso da terapia tríplice no tratamento do melanoma metastático em pacientes portadores da mutação BRAF. A atualização dos dados e um amadurecimento dos dados referentes à SG são aguardados para breve. Além disso, os dados de estudos em andamento sobre qual a melhor estratégia de sequenciamento do tratamento, isto é, agentes ICIs seguidos por terapia-alvo ou o contrário, também são esperados para breve, propiciando um melhor entendimento sobre o manejo desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Group USCSW. United States Cancer Statistics: 1999-2011 incidence and mortality web-based report. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute. 2014;(888):6348.
2. Weir HK, Marrett LD, Cokkinides V et al. Melanoma in adolescents and young adults (ages 15-39 years): United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S38-49.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Cancer Facts & Figures, 2016. 2016;1-9.
4. Ministério da Saúde. Estimativa de incidência de câncer no Brasil. 2014;v.1:124.
5. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice: dysplastic nevi. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2233-40.
6. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW et al. Dysplastic nevi: markers for increased risk for melanoma. *Cancer*. 1989;63:386-9.
7. Evans RD, Kopf AW, Lew RA et al. Risk factors for the development of malignant melanoma – I: Review of case-control studies. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988 Apr;14(4):393-408.
8. Williams ML, Sagebiel RW. Melanoma risk factors and atypical moles. *West J Med*. 1994 Apr;160(4):343-50.
9. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg*. 2006 Apr;32(4):481-92.
10. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;70(5):847-57.e1-18.
11. Gordon D, Gillgren P, Eloranta S et al. Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure. *Melanoma Res*. 2015;25(4):348-56.
12. Green AC, Wallingford SC, McBride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011 Dec;107(3):349-55.
13. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351(10):998-1012.
14. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-92.
15. Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ et al. Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Mar;36(3):347-50.
16. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
17. Yonick DV, Ballo RM, Kahn E et al. Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma. *Am J Surg*. 2011;201(3):324-8.
18. Sondak VK, Taylor JMG, Sabel MS et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3):247-58.
19. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):449-58.
20. Madu MF, Franke V, Van de Wiel B et al. External validation of the 8th edition Melanoma Staging System of the American Joint Committee on Cancer (AJCC): effect of adding EORTC sentinel node (SN) tumor burden criteria on prognostic accuracy in stage III. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15 suppl):9500.
21. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3961-8.
22. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1075-81.
23. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2199-205.
24. Joosse A, Collette S, Suci S et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol*. 2012;30:2240-7.
25. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg*. 2006;243(5):693-700.
26. Joosse A, Collette S, Suci S et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2337-46.
27. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3622-34.
28. Callender GG, Egger ME, Burton AL et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1mm or thicker. *Am J Surg*. 2011 Dec;202(6):659-64.

- 
29. McGovern VJ, Mihm MC, Bailly C et al. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer*. 1973;32(6):1446-57.
 30. Jelfs PL, Giles G, Shugg D et al. Cutaneous malignant melanoma in Australia, 1989. *Med J Aust*. 1994 Aug 1;161(3):182-7.
 31. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A et al. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):938-945.e4;.
 32. Clark WH, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol*. 1986 May;17(5):443-50.
 33. Clark WH Jr, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol*. 1969 Apr;55(1):39-67.
 34. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. 1987;116(3):303-10.
 35. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:923-36.
 36. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: clinical presentations. *Cancer Treat Res*. 2016;167:107-29.
 37. Mihajlovic M, Vlahjovic S, Jovanovic PSV. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5:739-53.
 38. Curtin JA, Busam K, Pinkel D et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4340-6.
 39. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*. 1995 Aug 1;182(2):459-65.
 40. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64.
 41. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5):1032-47.
 42. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):208-50.
 43. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P et al. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jan;42:73-81.
 44. Valentin-Nogueras SM, Brodland DG, Zitelli JA et al. Mohs micrographic surgery using MART-1 immunostain in the treatment of invasive melanoma and melanoma in situ. *Dermatol Surg*. 2016 Jun;42(6):733-44.
 45. Kunishige JH, Doan L, Brodland DG et al. Comparison of surgical margins for lentigo maligna versus melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):204-12.
 46. Nosrati A, Berliner JG, Goel S et al. Outcomes of melanoma in situ treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *JAMA Dermatol*. 2017 May 1;153(5):436-41.
 47. Phan K, Loya A. Mohs micrographic surgery versus wide local excision for melanoma in situ: analysis of a nationwide database. *Int J Dermatol*. 2019 Jun 3;58(6):697-702.
 48. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg*. 1991 Apr;126(4):438-41.
 49. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. *N Engl J Med*. 1988 May 5;318(18):1159-62.
 50. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma: seminars in Surgical Oncology. 1998 Jun;14(4):272-5.
 51. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R et al. Long-term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2cm versus 5cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1495-501.
 52. Khayat D, Rixe O, Martin G et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2cm versus 5cm for lesions measuring less than 2.1mm thick). *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1941-6.
 53. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M et al. 2cm versus 4cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov;378(9803):1635-42.
 54. Utjes D, Malmstedt J, Teras J et al. 2cm versus 4cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2019 Aug;394(10197):471-7.
 55. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4mm) results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg*. 1993 Sep;218(3):262-9.
 56. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol*. 1996 Sep;3(5):446-52.
 57. Balch CM, Soong S, Ross MI et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0mm). *Ann Surg Oncol*. 2000 Mar;7(2):87-97.
 58. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: melanoma cutâneo. SBOC, 2021. [Internet] Acessado em: 24 mai 2022.

Disponível em: <https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/4.%20Diretrizes%20SBOC%202021%20-%20Melanoma%20FINAL.pdf>.

59. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609.
60. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-22.
61. Leiter U, Stadler R, Mauch C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757-67.
62. Rusciani L, Petraglia S, Alotto M et al. Postsurgical adjuvant therapy for melanoma: evaluation of a 3-year randomized trial with recombinant interferon- α after 3 and 5 years of follow-up. *Cancer*. 1997;79(12):2354-60.
63. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A et al. Adjuvant interferon α -2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma; Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1425-9.
64. Grob JJ, Dreno B, De La Salmonière P et al. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5mm without clinically detectable node metastases. *Lancet*. 1998;351(9120):1905-10.
65. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon α -2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9285):866-9.
66. Hancock BW, Wheatley K, Harris S et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH study – United Kingdom Coordinating Committee on cancer research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon α -2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):53-61.
67. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High and low-dose interferon α -2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2444-58.
68. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J et al. A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(5):1670-7.
69. Eggermont AMM, Suciú S, Rutkowski P et al. Long term follow-up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon- α -2b (IFN) with observation: ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer*. 2016;55:111-21.
70. Garbe C, Radny P, Linse R et al. Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1195-201.
71. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon α -2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):144-52.
72. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon α -2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma—an intergroup study of cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3771-8.
73. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522-30.
74. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2019;119:1-10.
75. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-35.
76. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1465-77.
77. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2835-43.
78. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalá M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-1801.
79. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalá M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):643-54.
80. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10336):1718-29.
81. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-23.

82. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2024;391(18):1709-20.
83. Strom T, Caudell JJ, Han D et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2014;120(9):1369-78.
84. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2014;120(9):1361-8.
85. Oliver DE, Patel KR, Switchenko J et al. Roles of adjuvant and salvage radiotherapy for desmoplastic melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26(1):35-41.
86. Vongtama R, Safa A, Gallardo D et al. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck*. 2003;25(6):423-8.
87. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1049-60.
88. Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E et al. Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(4):702-8.
89. Strojjan P, Jančar B, Čemažar M et al. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(4):1039-45.
90. Bibault J-E, Dewas S, Mirabel X et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol*. 2011;6(1):12.
91. 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):1178-88.
92. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):948-60.
93. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol*. 2023;34(4):420-30.
94. Menzies AM, Lo SN, Saw RPM et al. Five-year analysis of neoadjuvant dabrafenib and trametinib for stage III melanoma. *Ann Oncol*. 2024;S0923-7534(24)00141-8.
95. Patel SP, Othus M, Chen Y et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2023;388(9):813-23.
96. Lucas MW, Lijnsvelt J, Pulleman S et al. The NADINA trial: a multicenter, randomised, phase 3 trial comparing the efficacy of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab with standard adjuvant nivolumab in macroscopic resectable stage III melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(16):TPS9605.
97. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical trial S9430. *Cancer*. 2011;117(20):4740-6.
98. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ et al. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4549-54.
99. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med*. 2009 Aug 3;206(8):1717-25.
100. Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res*. 2012;72(4):917-27.
101. Wang C, Thudium KB, Han M et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(9):846-56.
102. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
103. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-26.
104. Maio M, Grob JJ, Aamdal S et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1191-6.
105. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444-51.
106. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.
107. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
108. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006-17.

109. Sala E, Mologni L, Truffa S et al. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res.* 2008;6(5):751-9.
110. Lemech C, Infante J, Arkenau H-T. The potential for BRAF V600 inhibitors in advanced cutaneous melanoma: rationale and latest evidence. *Ther Adv Med Oncol.* 2012;4(2):61-73.
111. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366(8):707-14.
112. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9839):358-65.
113. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-14.
114. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
115. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
116. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):603-15.
117. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer.* 2020 Feb;126:33-44.
118. Guo J, Si L, Kong Y et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2904-9.
119. Legha SS, Ring S, Bedikian A et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol.* 1996;7(8):827-35.
120. Legha SS, Ring S, Eton O et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1752-9.
121. O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and Granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biochemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2002;8(9):2775-81.
122. Atkins MB, Gollob JA, Sosman JA et al. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, temozolomide, interleukin 2, and IFN-2B in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2002;8(10):3075-81.
123. Ron IG, Sarid D, Ryvo L et al. A biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, temozolomide (Temodal), interferon-alfa and interleukin-2 for metastatic melanoma: a phase II study. *Melanoma Res.* 2006;16:65-9.
124. González Cao M, Malveyh J, Martí R et al. Biochemotherapy with temozolomide, cisplatin, vinblastine, subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2006;16:59-64.
125. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(0732-183X):1600-7.
126. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2006;17(4):571-7.
127. Keilholz U, Punt CJA, Gore M et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-Alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6747-55.
128. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P et al. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5426-34.
129. Smith FO, Downey SG, Klapper JA et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res.* 2008;14(17):5610-8.
130. Rosenberg SA. Treatment of 283 Consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. *JAMA.* 1994;271(12):907-13.
131. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am.* 2000 Feb;6 Suppl 1:S11-4.
132. Dillman RO, DePriest C, McClure SE. High-dose IL-2 in metastatic melanoma: better survival in patients immunized with antigens from autologous tumor cell lines. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014 Mar;29(2):53-7.
133. Serrone L, Zeuli M, Fm S et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000;19(1):21-34.

- 
134. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):158-66.
 135. Konefal JB, Emami B, Pilepich MV. Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer.* 1988;61(2):243-6.
 136. Olivier KR, Schild SE, Morris CG et al. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2007;110(8):1791-5.
 137. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C et al. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(2):401-5.
 138. Sause WT, Cooper JS, Rush S et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(3):429-32.
 139. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(3):607-18.
 140. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): a phase III trial – ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl.36):356154.
 141. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: the DREAMseq trial – ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):186-97.
 142. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines: Melanoma: cutaneous, version 2.2023. [Internet] Acessado em: 15 jul 2023. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf>.
 143. Tawbi H, Lipson E, Schadendorf D et al. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: 2-year results from RELATIVITY-047. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.16):9502.
 144. Ascierto P. Efficacy and safety of triplet nivolumab, relatlimab, and ipilimumab (NIVO + RELA + IPI) in advanced melanoma: results from RELATIVITY-048. *J Clin Oncol.* 2024;42(16):9504.
 145. Fife KM, Colman MH, Stevens GN et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1293-300.
 146. Davies MA, Liu P, McIntyre S et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer.* 2011 Apr 15;117(8):1687-96.
 147. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guideline for patients: Melanoma, 2021. [Internet] Acessado em: 24 mai 2022. Disponível em: <www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/melanoma-patient.pdf>.
 148. Long GV, Atkinson V, Lo S et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):672-81.
 149. Davies MA, Saiag P, Robert C et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):863-73.
 150. Downey SG, Klapper JA, Smith FO et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res.* 2007 Nov 15;13(22):6681-8.
 151. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 1;35(7):785-92.
 152. Tawbi HA, Hodi FS, Lipson EJ et al. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: 2-year results from RELATIVITY-047. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.16):9502.
 153. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 15;22(4):886-94.
 154. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1480-92.
 155. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2019 Sep 1;5(9):1310-7.
 156. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Jun;395(10240):1835-44.

Capítulo 2

Carcinoma de células escamosas

1 – EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O carcinoma de células escamosas cutâneo (CEC) é um tipo de câncer bastante comum, decorrente da proliferação de queratinócitos epidérmicos¹. A probabilidade de desenvolver um CEC depende da exposição a fatores de risco, principalmente luz ultravioleta, e de características específicas do paciente, como idade, tipo de pele e etnia. A incidência de CEC aumenta com a idade, sendo que, naqueles indivíduos com mais de 75 anos, a incidência é aproximadamente cinco a dez vezes maior do que a incidência nas faixas etárias mais jovens e 50 a 300 vezes maior do que para aqueles com menos de 45 anos^{2,3}. Indivíduos com tipos de pele mais escura têm baixa incidência de CEC, enquanto as populações brancas não hispânicas têm as taxas mais altas reportadas⁴⁻⁶.

Nos Estados Unidos, o CEC é o segundo tipo mais comum de câncer de pele, atrás do carcinoma basocelular (CBC), sendo responsável por aproximadamente 20% dos cânceres de pele não melanoma^{7,8}. Como o CEC geralmente não é informado nos registros de câncer, a incidência exata dessa malignidade é desconhecida. Além disso, como os estudos epidemiológicos geralmente combinam dados sobre CEC, CBC e outros tumores cutâneos do tipo não melanoma, as estimativas de incidência são amplamente variáveis^{7,9}. No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (Inca) estimam cerca de 180 mil casos de CEC para 2020¹⁰. Em 2012, a mortalidade anual específica por CEC metastático foi estimada em 1,5 a 2 por 100 mil por ano¹¹.

Fatores ambientais, genéticos e imunossupressão contribuem para o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas cutâneo¹. Entre os indivíduos de pele clara, os fatores de risco mais importantes são a exposição cumulativa ao sol (luz ultravioleta – UV) e a idade. Com relação à radiação ultravioleta, estudos epidemiológicos indicam que a exposição solar cumulativa, principalmente à radiação ultravioleta B (UVB), é a causa ambiental mais importante para o desenvolvimento de CEC. Em contraste, a exposição solar intensa e intermitente (por exemplo, queimaduras solares e exposição na infância) é o fator de risco mais importante para carcinoma basocelular (CBC) e melanoma cutâneo¹. A exposição à luz ultravioleta como fator de risco também se dá por meio do uso das câmaras de bronzamento artificial¹²⁻¹⁴.

Fatores genéticos também têm relação com o desenvolvimento do CEC, com síndromes como xeroderma pigmentoso, epidermólise bolhosa e albinismo sendo os principais envolvidos¹⁵⁻¹⁷. A imunossupressão crônica (por exemplo, secundária ao transplante de órgãos sólidos, infecção por HIV ou uso de glicocorticoides por longo prazo) também pode aumentar a incidência de CEC e, em menor grau, de CBC¹⁸⁻²². Além disso, algumas drogas, como, por exemplo, os inibidores de BRAF, podem estar associadas com o desenvolvimento de CEC ou ceratoacantoma. Essa ocorrência pode estar relacionada

a uma ativação paradoxal da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), um evento que pode contribuir para a proliferação e a sobrevivência de células tumorais²³. Dados epidemiológicos sugerem que CEC está associado a um aumento da incidência de câncer em outros locais, bem como também foi observado um aumento da mortalidade entre pacientes com outros tipos de câncer que têm uma história de CEC²⁴.

2 – DIAGNÓSTICO

O CEC pode se desenvolver em qualquer superfície cutânea, incluindo cabeça, pescoço, tronco, extremidades, mucosa oral, pele periungueal e áreas anogenitais. Em indivíduos de pele clara, o CEC surge mais comumente em locais frequentemente expostos ao sol. As áreas não expostas ao sol representam a localização mais comum para CEC em indivíduos com pele escura^{25,26}. Lesões genitais e periungueais de CEC são menos comuns e, geralmente, estão relacionadas à infecção por papilomavírus humano (HPV)²⁷.

O CEC *in situ* (doença de Bowen) tipicamente se apresenta como uma placa ou mancha eritematosa bem demarcada e escamosa, localizada em áreas expostas ao sol, como cabeça, pescoço e extremidades. As lesões também podem ser da cor da pele ou pigmentadas, principalmente em indivíduos com tipos de pele mais escura. As lesões de CEC *in situ* tendem a crescer muito lentamente. No CEC invasivo, o aspecto clínico frequentemente se correlaciona com o nível de diferenciação do tumor. Lesões bem diferenciadas em geral aparecem como pápulas, placas ou nódulos hiperkeratóticos endurecidos ou firmes, com ou sem a presença de ulceração. Em contraste, as lesões pouco diferenciadas são geralmente pápulas ou nódulos carnudos e granulomatosos, que se assemelham ao granuloma piogênico sem a hiperqueratose que costuma ser observada em lesões bem diferenciadas. Esses tumores mal diferenciados podem apresentar ulceração, hemorragia ou áreas de necrose. As lesões de CEC invasivo costumam ser assintomáticas, mas podem ser dolorosas ou pruriginosas. Sintomas neurológicos locais (por exemplo: ardência, queimação, parestesia, paralisia ou alterações visuais) podem ocorrer em aproximadamente um terço dos pacientes com CEC de alto risco e com invasão histológica perineural²⁸.

Embora os achados clínicos e dermatoscópicos possam sugerir fortemente um diagnóstico de CEC, o exame histopatológico é necessário para confirmar o mesmo. O exame histopatológico também é útil para avaliação da invasão perineural, diferenciação e profundidade do tumor, fatores que são importantes para o estadiamento, para a determinação do prognóstico e para o planejamento terapêutico. A biópsia, independentemente da técnica selecionada, deve se estender pelo menos até a derme reticular média, para

permitir uma avaliação adequada da doença invasiva²⁹. Biópsias mais superficiais podem ser realizadas em pacientes com lesões sugestivas de CEC *in situ*. A avaliação histopatológica de amostras de biópsia de pele é idealmente realizada por um dermatologista ou patologista com experiência no diagnóstico de tumores cutâneos.

O CEC *in situ* (doença de Bowen) é diagnosticado quando o exame histopatológico revela displasia queratinocítica envolvendo toda a espessura da epiderme sem infiltração de células atípicas na derme^{30,31}. O CEC invasivo possui queratinócitos displásicos envolvendo toda a espessura da epiderme, que penetram na membrana basal da epiderme para envolver a derme ou os tecidos mais profundos. O CEC bem diferenciado contém queratinócitos atípicos, que estão ligeiramente aumentados com quantidades abundantes de citoplasma, geralmente com queratinização. No CEC pouco diferenciado, os queratinócitos são anaplásicos, com poucas evidências de diferenciação ou queratinização e mitoses múltiplas. Várias outras lesões cutâneas, incluindo lesões pré-malignas, malignas e inflamatórias, podem se assemelhar a CEC clinicamente, especialmente ceratoses actínicas, papulose bowenoide e doenças inflamatórias da pele^{32,33}.

Em contraste com o CBC, que raramente apresenta doença sistêmica, cerca de 2% a 5% do CEC pode apresentar comprometimento metastático³⁴⁻³⁶. A abordagem inicial do tratamento depende de características do tumor e do paciente que sugiram um risco aumentado de comportamento agressivo. Essa definição, de CEC de baixo e alto risco, apresenta muitas variações e não há um consenso claro. Porém, podemos considerar lesões de baixo risco: lesões primárias bem definidas < 20mm, localizadas no tronco ou nas extremidades (excluindo a região pré-tibial, mãos, pés, unidades ungueais e tornozelos); lesões primárias bem definidas < 10mm, localizadas nas bochechas, testa, couro cabeludo, pescoço e região pré-tibial; tumor histologicamente bem ou moderadamente diferenciado, com ≤ 6mm de espessura e sem invasão além da gordura subcutânea, sem invasão perineural, linfática ou vascular. O CEC de alto risco inclui: lesões ≥ 20mm localizadas no tronco ou nas extremidades (excluindo região pré-tibial, mãos, pés, unidades ungueais e tornozelos); lesões ≥ 10mm localizadas nas bochechas, testa, couro cabeludo, pescoço e pré-tíbia; lesões de qualquer tamanho, localizadas na “área da máscara” (ou seja, face central, pálpebras, sobrancelhas, periorbital, têmpora, nariz, lábios, queixo, mandíbula, regiões pré e pós-auricular), genitália, mãos e pés; tumores recorrentes; tumor histologicamente pouco diferenciado, com > 6mm de espessura ou com invasão além da gordura subcutânea, com invasão perineural, linfática ou vascular. Fatores de alto risco individuais adicionais em grupos de alto risco (por exemplo, receptores de transplantes de órgãos, xeroderma pigmentoso) incluem o número total de tumores e a frequência de desenvolvimento de lesões cutâneas²⁹.

3 – ESTADIAMENTO

O estadiamento reflete o fato de que os linfonodos regionais são o sítio inicial mais comum de envolvimento metastático em pacientes com CEC. Atualizado pela versão de 2017 da AJCC (8ª edição), o estadiamento leva em consideração os tumores originados apenas na região da cabeça e pescoço³⁷. Algumas mudanças importantes entre a 7ª e a 8ª edições da AJCC envolvem os tumores T3 e T4. Em paralelo a isso, uma classificação alternativa desenvolvida pelo Brigham and Women's Hospital (BWH) foi comparada diretamente com a 7ª e a 8ª edições da AJCC, sendo superior em estratificar tumores de alto risco *versus* tumores de baixo risco, com a vantagem de ser aplicada a todos os sítios anatômicos, em vez de apenas a tumores de cabeça e pescoço³⁸. Os exames de imagem necessários para o estadiamento envolvem tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, especialmente para a determinação do envolvimento ósseo local e linfonodal³⁹. A pesquisa do linfonodo sentinela não é recomendada como procedimento de estadiamento em pacientes com CEC⁴⁰⁻⁴³.

4 – TRATAMENTO DAS LESÕES DE BAIXO RISCO

A excisão cirúrgica padrão deve ser o tratamento de primeira escolha para CEC de baixo risco. As recomendações para margens cirúrgicas variam, dependendo do risco de recorrência local. Para lesões de baixo risco, de CEC primário de baixo risco, a excisão padrão é com margens clínicas de 4 a 6mm de pele não envolvida até uma profundidade do subcutâneo médio ou profunda no tecido adiposo⁴⁴. Uma revisão sistemática de 12 estudos observacionais, que avaliaram a recorrência do tumor após a excisão cirúrgica de CEC invasivo (1.144 pacientes), encontrou taxas de recorrência local variando de 0% a 15%, com uma taxa de recorrência local média de 5,4%⁴⁵. A taxa média de excisão incompleta (por exemplo, presença de células tumorais nas margens ou nas proximidades) foi de 8,8%, sendo mais alta para lesões perioculares (15% a 37%). Um estudo prospectivo de 111 pacientes, com 141 CEC invasivos primários excisados usando a cirurgia micrográfica de Mohs, demonstrou que uma margem de 4mm foi suficiente em 95% dos tumores de baixo risco, enquanto uma margem ≥ 6 mm foi necessária para curar 95% dos tumores de alto risco⁴⁶.

Tratamentos destrutivos não cirúrgicos, como curetagem, eletrodissecção, crioterapia e terapia fotodinâmica, podem ser usadas para tratar CEC pequenos, superficiais e bem definidos, que estão localizados em locais não críticos⁴⁵. A radioterapia geralmente não é usada como tratamento exclusivo para CEC de baixo risco. No entanto, a radioterapia pode ser uma opção não cirúrgica eficaz para CEC primário em pacientes selecionados,

especificamente em pacientes mais idosos e que são candidatos a tratamentos não cirúrgicos²⁹. Os pacientes podem ser tratados com radioterapia nos locais de tumores de alto risco como uma medida terapêutica complementar, destinada a reduzir a probabilidade de recorrência local após excisão cirúrgica com margens livres ou como terapia de resgate para pacientes com tumores ressecados incompletamente⁴⁷⁻⁵⁰.

Nos tumores de baixo risco, não há dados de estudos randomizados comparando a cirurgia com a radioterapia como tratamento primário. Uma revisão de grandes séries de casos relata altas taxas de controle local, de mais de 90%, com o uso da radioterapia como tratamento primário. Um dos benefícios da radioterapia seria a possibilidade de oferecer um resultado cosmético mais aceitável para tumores localizados nos lábios, no nariz e nas pálpebras⁵¹. No entanto, os resultados cosméticos iniciais podem se perder com o tempo e, geralmente, são menos favoráveis para tumores maiores por causa do campo de tratamento maior e das doses mais altas de radiação necessárias⁴⁷.

Além da técnica convencional de radioterapia, a braquiterapia pode ser um tratamento eficiente e bem tolerado e que oferece uma possibilidade de bons resultados cosméticos em pacientes bem selecionados. Entretanto, as taxas de cura em longo prazo não foram determinadas⁵². Os tratamentos tópicos, incluindo fluorouracil e imiquimode tópicos, não são indicados para o tratamento de CEC invasivo, exceto possivelmente para paliação de tumores não passíveis de outros tratamentos mais eficazes⁵³, estando reservados como opção para o manejo da doença de Bowen.

5 – TRATAMENTO DAS LESÕES DE ALTO RISCO

As estimativas, nos Estados Unidos, são de que até 12 mil pacientes com CEC desenvolvam metástases linfonodais e cerca de 9 mil morram em decorrência de CEC anualmente¹¹. Não há consenso na literatura sobre as características que definem um CEC como sendo de alto risco para doença sistêmica avançada⁵⁴. Ainda assim, alguns fatores, como diâmetro > 2cm, profundidade de invasão > 6mm, tumores indiferenciados, invasão perineural e pacientes com imunossupressão, são reconhecidos como associados a esse perfil de paciente⁵⁵⁻⁵⁷. Algumas regiões anatômicas, como lábio e orelha, além de tumores recorrentes ou pacientes com múltiplos CEC também são reconhecidos como fatores de alto risco⁵⁸.

A partir da edição de 2010 (7ª edição) da AJCC, a espessura tumoral e a profundidade de invasão foram incorporadas ao estadiamento, sendo reconhecidas como fatores prognósticos importantes tanto em CBC como CEC³⁷. Uma meta-análise, publicada em 2016, a partir de dados de 17 mil pacientes com CEC, evidenciou casos com índice de Breslow > 2mm,

invasão além da gordura subcutânea e Breslow > 6mm, com riscos de recorrência de 9,64, 7,61 e 7,13, respectivamente, e risco de metástases à distância de 10,76, 11,21 e 6,93⁵⁹.

A excisão cirúrgica é o tratamento primário de escolha para lesões de CEC de alto risco, tanto a cirurgia oncológica com margens amplas e livres como uma de suas alternativas, a cirurgia micrográfica de Mohs, ou equivalentes. Na cirurgia micrográfica de Mohs, 100% das margens cirúrgicas são avaliadas pelo cirurgião durante o procedimento e, embora não haja resultados de ensaios clínicos randomizados, a recorrência local após o procedimento fica ao redor de 3%, conforme dados de uma revisão sistemática⁴⁵. Se o procedimento realizado for a excisão cirúrgica padrão, as margens devem ser de pelo menos 10mm⁴⁴. Nesses mesmos casos, a radioterapia não deve ser utilizada como tratamento primário, já que a recorrência local é bastante frequente, em torno de 20%⁵⁰. O papel da radioterapia complementar após uma ressecção com margens livres é controverso, não havendo dados conclusivos na literatura.

Alguns critérios considerados para a indicação incluem: tumores com invasão perineural extensa; tumores que invadem diretamente grandes feixes nervosos; margens cirúrgicas insuficientes ou duvidosas; além de linfonodos regionais positivos (dois ou mais linfonodos, um linfonodo > 3cm sem extensão extracapsular, um linfonodo com extensão extracapsular ou linfonodos com ressecção subtotal)^{50,60-65}. Nos casos nos quais a ressecção cirúrgica completa não for possível (morbidade cirúrgica elevada), a radioterapia local pode ser utilizada na tentativa de esterilizar as margens cirúrgicas, mas os dados que suportam o uso dessa modalidade são bastante limitados. A adição de agentes quimioterápicos radiossensibilizantes, tais como cisplatina, carboplatina e 5-fluorouracil, tanto no contexto complementar como no paliativo, não demonstrou benefício e não deve ser utilizada como rotina⁶².

6 – TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA OU METASTÁTICA

Imunoterapia: a principal alternativa, contemporaneamente, envolve a utilização de agentes inibidores de checkpoint imunológico (ICI). Inicialmente, o benefício com o uso de cemiplimabe, um agente anti-PD-1, foi demonstrado em uma coorte de expansão de um estudo de fase I e em um estudo de fase II aberto, em pacientes com doença localmente avançada e irresssecável ou doença metastática e que haviam progredido a quimioterapia ou radioterapia prévias. Nesses estudos, pacientes que haviam recebido transplante de órgãos, que tratavam doenças autoimunes ou com neoplasias hematológicas foram excluídos. As respostas chegaram a 50% no estudo de fase I e a 47% (doença metastática) e 60% (doença localmente avançada) no estudo de fase II. Com um acompanhamento mediano de oito meses, cerca de 50% dos pacientes com doença metastática continuavam a apresentar controle de doença. As toxicidades foram as esperadas para a classe de agentes anti-PD-1, com 5% dos pacientes apresentando eventos adversos de grau 3 ou maior⁶⁶. O uso de pembrolizumabe foi avaliado no estudo de fase II Keynote-629, sendo os resultados de eficácia e toxicidade considerados semelhantes aos obtidos com uso do cemiplimabe⁶⁷.

A abordagem neoadjuvante ou com tratamento definitivo, prescindindo do tratamento cirúrgico, poderia trazer importantes benefícios, sejam eles funcionais ou estéticos para essa população de pacientes, considerando que a maioria dos CECs de alto risco, incluindo tumores irresssecáveis ou ressecáveis com prejuízos clínicos importantes aos pacientes, ocorre na região da cabeça e pescoço.

Essas abordagens foram investigadas e seus resultados recentemente apresentados em congressos da ASCO e da ESMO. No estudo MATISSE, a tentativa foi de, com apenas dois ciclos de imunoterapia, obter preservação de órgão e mesmo a cura dos pacientes com a indicação de uma cirurgia mutiladora. Nesse estudo de fase II, os pacientes recebiam apenas dois ciclos de nivolumabe ou a combinação de ipilimumabe e nivolumabe seguida por um ciclo adicional de nivolumabe, com cirurgia subsequente em ambos os grupos. Respostas clínicas e patológicas relevantes foram observadas em 58% e 54%, respectivamente. Respostas patológicas maiores e parciais e resposta clínica relevante ocorreram em 83% e 62% dos pacientes, sendo que um grupo relevante de nove pacientes obteve respostas definitivas

apenas com imunoterapia, sendo poupados de qualquer cirurgia e estando livres de progressão de doença, com um follow-up de cerca de 18 meses⁶⁸.

No congresso da ESMO de 2023, a abordagem neoadjuvante com cemiplimabe foi apresentada, a partir de um estudo de fase II, em pacientes com doença ressecável. Os pacientes receberam quatro infusões prévias à cirurgia, com avaliação de resposta após as primeiras duas doses. Em 79 pacientes tratados, 51% apresentaram resposta patológica completa e outros 13%, resposta patológica maior, sendo que, dos 40 pacientes com resposta patológica completa, nenhum apresentou recidivas. Na população total tratada, em 12 meses, a sobrevida global foi de 92% e a sobrevida livre de eventos, de 89%⁶⁹. Em ambos os estudos, nenhuma toxicidade adicional foi observada em relação ao perfil já conhecido de toxicidade das drogas utilizadas. Essas abordagens, sejam a de neoadjuvância ou mesmo de tratamento definitivo com o uso de inibidores de checkpoint imunológico serão mais bem avaliadas em estudos de fase III, mas, assim como tem acontecido no manejo do melanoma cutâneo estágio III, deverão mudar radicalmente para melhor o tratamento desses pacientes.

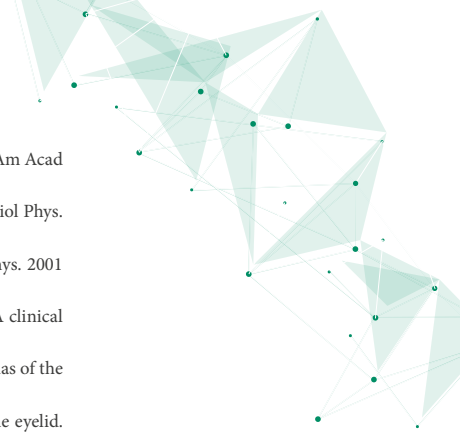
Agentes anti-EGFR: como alternativas ao uso de imunoterapia nos pacientes irresssecáveis ou metastáticos, temos o uso de agentes anti-EGFR, mas com resultados bastante mais modestos. Em um estudo prospectivo de fase II, com 36 pacientes recebendo cetuximabe nas suas doses usuais, observou-se um controle de doença de 69%, sendo que alguns pacientes com doença locorregional avançada puderam ser submetidos à cirurgia com intenção curativa. Os eventos adversos foram os esperados, sendo novamente observada uma associação positiva entre o desenvolvimento do rash cutâneo acneiforme e um aumento da sobrevida livre de progressão⁷⁰. O anticorpo monoclonal totalmente humanizado (panitumumabe) apresentou resultados mais modestos em um estudo de fase II, com apenas 16 pacientes⁷¹

Quimioterapia: dados muito limitados sugerem o uso de combinações a partir das platinas, tanto a Cisplatina como a Carboplatina, mas as respostas são modestas (10% a 15%) e de curta duração^{72,73}. A combinação de Cisplatina ou de Carboplatina com Cetuximabe, no contexto de doença localmente avançada, pode oferecer resultados importantes no contexto neoadjuvante, tornando lesões consideradas inicialmente como irressecáveis em lesões passíveis de cirurgia com intenção curativa⁷⁴.

REFERÊNCIAS

1. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2):237-47.
2. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK et al. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1999 May 17;81(4):555-9.
3. Gray DT, Suman VJ, Su WP et al. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol*. 1997 Jun;133(6):735-40.
4. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001 Oct;63(1-3):8-18.
5. Koh D, Wang H, Lee J et al. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin: analysis of the Singapore Cancer Registry data 1968-97. *Br J Dermatol*. 2003 Jun;148(6):1161-6.
6. Halder RM, Bang KM. Skin cancer in blacks in the United States. *Dermatol Clin*. 1988 Jul;6(3):397-405.
7. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May;30(5 Pt 1):774-8.
8. Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. The incidence and multiplicity rates of keratinocyte cancers in Australia. *Med J Aust*. 2017 Oct 16;207(8):339-43.
9. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):283-7.
10. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Brasil: estimativa dos casos novos, 2019. [Internet]. Acessado em: 2021 abr 18. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.
11. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun;68(6):957-66.
12. Roest MA, Keane FM, Agnew K et al. Multiple squamous skin carcinomas following excess sunbed use. *J R Soc Med*. 2001 Dec;94(12):636-7.
13. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA et al. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Feb 6;94(3):224-6.
14. Veierød MB, Couto E, Lund E et al. Host characteristics, sun exposure, indoor tanning and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer*. 2014 Jul 15;135(2):413-22.
15. Kraemer KH, Tamura D, Khan SG et al. Burning issues in the diagnosis of xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1176.
16. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M et al. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):203-11.
17. Kiprono SK, Chaula BM, Beltraminelli H. Histological review of skin cancers in African albinos: a 10-year retrospective review. *BMC Cancer*. 2014 Mar 6;14:157.
18. Jensen P, Hansen S, Møller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Feb;40(2 Pt 1):177-86.
19. Lampros TD, Cobanoglu A, Parker F et al. Squamous and basal cell carcinoma in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1998 Jun;17(6):586-91.

20. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):1-17.
21. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM et al. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Mar 6;105(5):350-60.
22. Omland SH, Ahlström MG, Gerstoft J et al. Risk of skin cancer in patients with HIV: a Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Oct;79(4):689-95.
23. Su F, Viros A, Milagre C et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012 Jan 19;366(3):207-15.
24. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):231-8.
25. Gloster HM, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):741-60.
26. Higgins S, Nazemi A, Chow M et al. Review of nonmelanoma skin cancer in African Americans, Hispanics, and Asians. *Dermatol Surg*. 2018 Jul;44(7):903-10.
27. Eliezri YD, Silverstein SJ, Nuovo GJ. Occurrence of human papillomavirus type 16 DNA in cutaneous squamous and basal cell neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Nov;23(5 Pt 1):836-42.
28. Reule RB, Golda NJ, Wheeland RG. Treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion using Mohs micrographic surgery: report of two cases and review of the literature. *Dermatol Surg*. 2009 Oct;35(10):1559-66.
29. Work Group, Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3):560-78.
30. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol*. 2006 Mar;33(3):191-206.
31. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification – part two. *J Cutan Pathol*. 2006 Apr;33(4):261-79.
32. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;2011:210813.
33. Petter G, Haustein UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2000 Jun;26(6):521-30.
34. Joseph MG, Zulueta WP, Kennedy PJ. Squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and limbs: the incidence of metastases and their outcome. *Aust N Z J Surg*. 1992 Sep;62(9):697-701.
35. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):713-20.
36. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R et al. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012 Dec;106(7):811-5.
37. Farasat S, Yu SS, Neel VA et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1051-9.
38. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP et al. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 1;32(4):327-34.
39. Humphreys TR, Shah K, Wysong A et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: when is imaging necessary? *J Am Acad Dermatol*. 2017 Apr;76(4):591-607.
40. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS et al. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol*. 2014 Jan;150(1):19-24.
41. Tejera-Vaquero A, García-Doval I, Llombart B et al. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol*. 2018 Jul;45(7):781-90.
42. Lhote R, Lambert J, Lejeune J et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma series of 37 cases and systematic review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jul 11;98(7):671-6.
43. Maruyama H, Tanaka R, Fujisawa Y et al. Availability of sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol*. 2017 Apr;44(4):431-7.
44. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(14):1989-2007.
45. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*. 2013 Nov 4;347:f6153.

- 
46. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Aug;27(2 Pt 1):241-8.
 47. Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ et al. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Aug;19(2):235-42.
 48. Locke J, Karimpour S, Young G et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 1;51(3):748-55.
 49. Petrovich Z, Parker RG, Luxton G et al. Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin. A clinical study of 896 patients. *Radiother Oncol.* 1987 Jan;8(1):11-7.
 50. Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Oct 1;60(2):406-11.
 51. Petsuksiri J, Frank SJ, Garden AS et al. Outcomes after radiotherapy for squamous cell carcinoma of the eyelid. *Cancer.* 2008 Jan 1;112(1):111-8.
 52. Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2018 Mar;126(3):377-85.
 53. Hamouda B, Jamila Z, Najet R et al. Topical 5-fluorouracil to treat multiple or unresectable facial squamous cell carcinomas in xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jun;44(6):1054.
 54. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Head Neck.* 2017 Mar;39(3):578-94.
 55. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol.* 2013 Apr;149(4):402-10.
 56. Schmults CD, Karia PS, Carter JB et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013 May;149(5):541-7.
 57. Haisma MS, Plaat BEC, Bijl HP et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75(4):722-30.
 58. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of patients with multiple cutaneous squamous cell carcinomas: a 10-year single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2015 nov;151(11):1220-5.
 59. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016 Apr;152(4):419-28.
 60. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H et al. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg.* 2009 Apr;35(4):574-85.
 61. Miller J, Chang T, Schwartz D et al. Outcomes of adjuvant radiotherapy following negative surgical margins for cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2019 Sep;45(9):1111-6.
 62. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol.* 2018 May 1;36(13):1275-83.
 63. Waxweiler W, Sigmon JR, Sheehan DJ. Adjunctive radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *J Surg Oncol.* 2011 Jul 1;104(1):104-5.
 64. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE et al. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope.* 2005 May;115(5):870-5.
 65. Wang JT, Palme CE, Morgan GJ et al. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck.* 2012 Nov;34(11):1524-8.
 66. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):294-305.
 67. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2916-25.
 68. Zuur CH, Breukers S, Machuca-Ostos M et al. Towards organ preservation and cure via two infusions of immunotherapy only, in patients normally undergoing extensive and mutilating curative surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: an investigator-initiated randomized phase II trial – the MATISSE trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.16):9507.
 69. Gross N, Miller DM, Khushalani NI et al. A phase 2 study of neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): one-year follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(suppl.2):S655.
 70. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3419-26.

71. Foote MC, McGrath M, Guminski A et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2047-52.
72. Sadek H, Azli N, Wendling JL et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer.* 1990;66(8):1692-6.
73. Jarkowski A, Hare R, Loud P et al. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): the Roswell Park experience and a review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(6):545-8.
74. Reigneau M, Robert C, Routier E et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):527-34.

Capítulo 3

Carcinoma basocelular

1 – EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular ou escamoso da pele (CEC), referidos como câncer de pele não melanoma (CPNM), são as neoplasias malignas mais comumente diagnosticadas na população caucasiana mundialmente. A grande maioria dos pacientes é tratada ambulatorialmente, sendo difícil obter estatísticas confiáveis sobre a correta incidência dessas neoplasias. Além disso, na maioria dos países, não há registro de câncer que colete adequadamente os dados sobre CBC e CEC¹.

Um estudo de base populacional estimou que 3,5 milhões de CPNMs foram tratados nos Estados Unidos em 2006². No Brasil, os dados do INCA para 2020 estimavam cerca de 180 mil casos ou 80 casos novos por 100 mil habitantes³. O CBC é mais comum em populações de pele clara e em homens, e sua incidência aumenta com a idade, com um risco cerca de 100 vezes maior em indivíduos com mais de 55 anos, em comparação com aqueles menores de 20 anos de idade⁴.

Os principais fatores de risco associados à gênese do CBC são: exposição crônica à luz UV solar, tratamentos imunossupressivos e fatores hereditários, como a síndrome do nevo basocelular ou síndrome de Gorlin. A exposição à radiação UV presente na luz solar é a causa ambiental mais importante do CBC, especialmente em indivíduos com pele clara, olhos claros, cabelos ruivos, sardas, idosos e com passado de queimaduras pelo sol⁵⁻⁷. Indivíduos com história de CBC prévio têm risco aumentado de desenvolver novas lesões, com cerca de 50% destes apresentando uma nova lesão primária em cinco anos⁸.

A síndrome de Gorlin é uma desordem sistêmica de origem genética autossômica dominante, causada por mutações germinativas do gene *PTCH1* *patched*. Os pacientes portadores da síndrome de Gorlin apresentam várias anomalias, incluindo múltiplos CBCs, geralmente com início de acometimento na terceira década, além de cistos odontogênicos e meduloblastoma⁹.

2 – DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica do CBC geralmente envolve a face (70%) e o tronco, com três principais subtipos clínicos: o CBC nodular (80%) em formato de uma pápula rósea, com aspecto perolado; o CBC superficial (15%), que geralmente ocorre no tronco ou nos membros, em forma de placas ou máculas finas róseas ou vermelhas, raramente com coloração marrom na periferia, o que pode causar confusão com o diagnóstico de melanoma e o CBC infiltrativo (5%), em forma de pequenas pápulas ou placas atróficas^{10,11}. A grande maioria dos CBCs tem uma história natural de envolvimento local apenas, sendo muito raras tanto a invasão locoregional como a presença de doença metastática¹².

O processo diagnóstico é clínico, na maioria das vezes, mas pode ser auxiliado pela dermatoscopia, na qual se observa a presença de vasos em brotamento, ninhos ovóides azulados e ulceração¹³⁻¹⁵. A realização de biópsia confirmatória nem sempre é necessária, podendo eventualmente ser realizada ao mesmo tempo do procedimento terapêutico (biópsia excisional), nos casos em que não haja dúvida diagnóstica¹⁶⁻²⁰. O estadiamento pelo TNM, da AJCC (8ª edição), se aplica, como grupo, aos tumores cutâneos não melanoma que têm origem na região da cabeça e pescoço apenas e não será discutido em detalhes aqui.

3 – TRATAMENTO DE LESÕES DE BAIXO E DE ALTO RISCOS

As opções de tratamento do CBC de baixo risco incluem excisão cirúrgica, cirurgia micrográfica de Mohs ou cirurgias com controle anatomopatológico total de margens, uso de agentes tópicos, terapia fotodinâmica, crioterapia e radioterapia. As características tumorais, como tamanho e localização, além da eventual preferência do paciente, influenciam a escolha do tratamento e a decisão deve, de preferência, envolver equipe multidisciplinar e ser compartilhada com o paciente.

Os fatores considerados para classificação do CBC como de baixo risco incluem: tumores < 10mm na zona M (face e pescoço, por exemplo), tumores < 20mm na zona L (tronco e extremidades, por exemplo), tumores nodulares ou superficiais, ausência de invasão perineural, tumores com bordas bem definidas, ausência de tratamento radioterápico prévio no sítio tumoral e tumores em pacientes imunocompetentes²¹. Nesses pacientes, a excisão cirúrgica primária, com margens cirúrgicas entre 4 a 5mm, é adequada para a maioria dos casos. A cirurgia micrográfica de Mohs ou equivalente pode ser importante em áreas específicas para preservação de função ou de tecidos, já que otimiza o manejo das margens e preserva o volume de tecido normal que precisa ser ressecado^{22,23}. Em pacientes que não são candidatos a cirurgia ou preferem não realizar cirurgia, as opções podem incluir tratamentos oncológicos locais (Imiquimode, Fluorouracil tópico) e terapia fotodinâmica²⁴⁻²⁶. Para os casos de alto risco de recorrência, a cirurgia micrográfica de Mohs ou equivalente, a excisão cirúrgica convencional e a radioterapia são os métodos de tratamento preferenciais. Tratamentos oncológicos tópicos não devem, a princípio, ser indicados para manejo desses casos.

O CBC de alto risco é caracterizado por: tumores de qualquer tamanho em áreas de risco da face (nariz, lábios, pálpebras) ou das mãos e pés, tumores > 10mm na zona M e > 20mm na zona L, lesões recorrentes, lesões com margens indefinidas e lesões em áreas previamente irradiadas, com presença de



invasão perineural ou em pacientes imunocomprometidos²⁷⁻²⁹. Em pacientes mais idosos ou não candidatos à ressecção cirúrgica, a radioterapia externa fracionada é o tratamento de escolha, mas, idealmente, não deve ser utilizada para tratamento de pacientes com síndrome de Gorlin, já que pode induzir o surgimento de novos tumores cutâneos, com manejo mais complexo e difícil²⁹⁻³². Após a ressecção cirúrgica, se as margens estiverem comprometidas, a radioterapia complementar tem papel importante na redução da recorrência local, com controle de doença de até 90%³³.

4 – TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA OU METASTÁTICA

A despeito da alta incidência, os tumores cutâneos não melanoma raramente são fatais. A estimativa para 2012, nos Estados Unidos, é de que cerca de 1 mil pacientes morreram em decorrência de CBC³⁴. O carcinoma escamoso, devido a seu comportamento mais agressivo, tem mais probabilidade de tornar-se localmente avançado ou metastático. A utilização dos tratamentos sistêmicos se limita àqueles raros pacientes com doença metastática ou localmente avançada e que não consigam ser manejados com a combinação de cirurgia ou radioterapia. As opções de tratamento para o CBC localmente avançado ou metastático incluem os inibidores de Hedgehog, os agentes inibidores de *checkpoint* imunológico, a quimioterapia e o anti-fúngico itraconazol.

Inibidores de Hedgehog: a via de sinalização do Hedgehog, envolvida no processo normal de embriogênese, pode causar proliferação e crescimento celular de CBC. Em adultos normais, essa via encontra-se inibida pela ação do receptor de superfície celular *patched homolog 1* (PTCH1), que bloqueia a sinalização por meio do receptor *smoothened homolog* (SMO). A interação do ligante extracelular Hedgehog com o PTCH1 bloqueia essa inibição, mantendo a via ativa, o que pode ocorrer também com a ocorrência de duas mutações conhecidas, tanto do PTCH1 como do SMO^{35,36}.

Vismodegibe: na dose oral de 150mg por dia, bloqueia a via Hedgehog por meio da inibição do receptor SMO. Estudos clínicos importantes demonstraram o benefício do uso do vismodegibe em pacientes com CBC localmente avançado ou metastático, incluindo pacientes com síndrome de Gorlin. No estudo MIKIE, foram avaliados diferentes esquemas de dose, com a intenção de melhorar o perfil de eventos adversos, já que até 30% dos pacientes descontinuaram o tratamento em estudos anteriores, devido à ocorrência de eventos adversos não sérios^{37,38}. Outras duas opções a se considerar com o Vismodegibe são o uso intermitente ou a interrupção do tratamento após eventual resposta completa, reiniciando o mesmo em caso de progressão³⁹. As respostas podem chegar a quase 70%, sendo 33% de respostas completas. Nos pacientes com doença sistêmica, as respostas chegam a 37%. A sobrevida livre de progressão mediana atingiu 22 meses, sendo 23 meses para aqueles com doença localmente avançada e 13 meses para os com doença metastática, em um acompanhamento médio de 18 meses. Os principais eventos adversos e que levaram à descontinuação em até 30% dos pacientes incluem: câimbras, espasmos musculares, disgeusia (alteração do paladar), perda de peso, anorexia, astenia e alopecia^{37,38}. Um segundo agente, o sonidegibe, apresenta resultados promissores nessa mesma população, mas ainda não está aprovado para utilização no Brasil. Uma meta-análise comparando o uso de Vismodegibe com Sonidegibe demonstrou respostas de 62% e 55%, respectivamente, sendo 39% e 15% nos pacientes metastáticos⁴⁰.

Cemiplimabe: o inibidor de *checkpoint* imunológico (ICI) Cemiplimabe, que tem o receptor PD-1 como alvo, pode ser utilizado em pacientes que progrediram após falha ao uso de um inibidor de Hedgehog, baseado em resultados de um estudo não randomizado com 112 pacientes. Nesse estudo, as respostas objetivas foram da ordem de 29%, com 80% destas durando acima de seis meses. Nos pacientes com CBC metastático, as respostas foram de 21%. A toxicidade foi a esperada para agentes anti-PD1 e pouco frequente. Apesar da recente aprovação para uso nesse contexto, novos dados são aguardados com o uso de cemiplimabe em pacientes com CBC localmente avançado ou metastático em primeira linha de tratamento⁴¹.



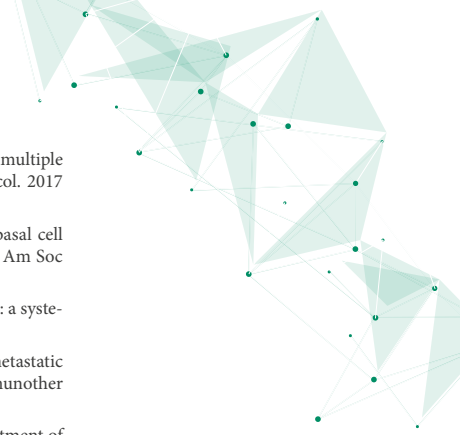
Itraconazol: o agente antifúngico Itraconazol é um potente inibidor da via do Hedgehog e, em alguns estudos com população reduzida de pacientes, demonstrou uma interessante eficácia, com redução do volume tumoral⁴², sendo uma alternativa economicamente viável e de baixa toxicidade, garantindo, pelo menos, a realização de estudos clínicos maiores.

Quimioterapia: baseada principalmente nos agentes Paclitaxel e Carboplatina. Respostas parciais e mesmo completas já foram reportadas⁴³, o que torna esse o principal esquema para tratamento eventual do paciente com CBC metastático, mas as respostas tendem a ter uma duração curta.

REFERÊNCIAS

1. Verkouteren JC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. Br J Dermatol. 2017 Aug;177(2):359-72.
2. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. Arch Dermatol. 2010 Mar;146(3):283-7.
3. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Brasil: estimativa dos casos novos, 2019. [Internet]. Acessado em: 2021 abr 18. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.
4. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. Arch Dermatol. 1999 Jul;135(7):781-6.
5. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. Cancer. 1990 Jun 15;65(12):2811-7.
6. Van Dam RM, Huang Z, Rimm EB et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. Am J Epidemiol. 1999 Sep 1;150(5):459-68.
7. Zanetti R, Rosso S, Martinez C et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. Br J Cancer. 2006 Mar 13;94(5):743-51.
8. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma: a 5-year prospective study. Cancer. 1987 Jul 1;60(1):118-20.
9. MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevroid basal cell carcinoma syndrome affecting East Asians and North Europeans. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Sep;120(3):396-407.
10. Wang YJ, Tang TY, Wang JY et al. Genital basal cell carcinoma, a different pathogenesis from sun-exposed basal cell carcinoma? A case-control study of 30 cases. J Cutan Pathol. 2018 Jun 19. DOI: 10.1111/cup.13304.
11. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. Br J Dermatol. 2002 Jul;147(1):41-7.

12. Nangia R, Sait SN, Block AW et al. Trisomy 6 in basal cell carcinomas correlates with metastatic potential: a dual color fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1927-32.
13. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):67-75.
14. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):377-86.
15. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1380-8.
16. Wolberink EW, Pasch MC, Zeiler M et al. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV*. 2013 Aug;27(8):985-9.
17. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJL et al. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV*. 2013 Jul;27(7):894-8.
18. Mosterd K, Thissen MRTM, van Marion AMW et al. Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb;64(2):323-7.
19. Haws AL, Rojano R, Tahan SR et al. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan;66(1):106-11.
20. Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jul;41(1):69-71.
21. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ et al. Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2016 May;14(5):574-97.
22. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP et al. What is the best surgical margin for a basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Oct;126(4):1222-31.
23. Muller FM, Dawe RS, Moseley H et al. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2009 Sep;35(9):1349-54.
24. Vidal D, Matías-Guiu X, Alomar A. Fifty-five basal cell carcinomas treated with topical imiquimod: outcome at 5-year follow-up. *Arch Dermatol*. 2007 Feb;143(2):266-8.
25. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2009 Dec;145(12):1431-8.
26. Wang H, Xu Y, Shi J et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015 Jan;31(1):44-53.
27. Mehra Y, Weenig RH, Pittelkow MR et al. High recurrence rates of basal cell carcinoma after Mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol*. 2004 Aug;140(8):985-8.
28. Brown CI, Perry AE. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2000 Apr;22(2):123-5.
29. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III: perineural invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep;53(3):458-63.
30. Likhacheva A, Awan M, Barker CA et al. Definitive and postoperative radiation therapy for basal and squamous cell cancers of the skin: executive summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020 Feb;10(1):8-20.
31. Gunaratne DA, Veness MJ. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: results of a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Jun;62(3):401-11.
32. Chao CK, Gerber RM, Perez CA. Reirradiation of recurrent skin cancer of the face: a successful salvage modality. *Cancer*. 1995 May 1;75(9):2351-5.
33. Birgitte MBVM, Bas BK, Pieterman MJPGMJ. Long-term experience with radiotherapy for the treatment of non-melanoma skin cancer. *J Dermatol Treat*. 2020 May;31(3):290-5.
34. National Cancer Institute. Skin cancer (including melanoma) – patient version. [Internet] Acessado em: 2021 abr 14. Disponível em: <www.cancer.gov/types/skin>.
35. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the Hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008 Oct;8(10):743-54.
36. Xie J, Murone M, Luoh SM et al. Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature*. 1998 Jan 1;391(6662):90-2.
37. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2017 Nov;86:334-48.

- 
38. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):404-12.
39. Herms F, Lambert J, Grob JJ et al. follow-up of patients with complete remission of locally advanced basal cell carcinoma after vismodegib discontinuation: a multicenter French study of 116 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3275-82.
40. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic Hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1089-100.
41. Lewis K, Peris K, Sekulic A et al. 428 interim analysis of phase 2 results for cemiplimab in patients with metastatic basal cell carcinoma (mBCC) who progressed on or are intolerant to Hedgehog inhibitors (HHIs). *J Immunother Cancer* 2020;8(Suppl 3):A260.
42. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):745-51.
43. Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK et al. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest*. 2006 Jul;24(4):396-400.

