



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA *JÚLIO DE MESQUITA FILHO*

FACULDADE DE MEDICINA

MAYRA COIMBRA GONÇALVES

PET/CT de corpo inteiro é necessário para pacientes com melanoma?

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista *Júlio de Mesquita Filho*, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina

Orientadora: Profa. Associada Sonia Marta Moriguchi

Coorientador M.Sc. Eduardo Tinois da Silva

Botucatu

2022

MAYRA COIMBRA GONÇALVES

PET/CT de corpo inteiro é necessário para pacientes com melanoma?

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista *Júlio de Mesquita Filho*, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina

Orientadora: Profa. Associada Sonia Marta Moriguchi

Coorientador: M.Sc. Eduardo Tinois da Silva

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gonçalves, Mayra Coimbra.

PET/CT de corpo inteiro é necessário para pacientes com melanoma? / Mayra Coimbra Gonçalves. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Sônia Marta Moriguchi

Coorientador: Eduardo Tinois

Capes: 40106004

1. Pele - Câncer - Metástase. 2. Melanoma. 3. Medicina nuclear. 4. Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada.

Palavras-chave: Medicina nuclear; Melanoma; PET CT; PET CT corpo inteiro.

Mayra Coimbra Gonçalves

**PET/CT de corpo inteiro é necessário em pacientes com
melanoma?**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Sonia Marta Moriguchi

Coorientador: M.Sc. Eduardo Tinois da Silva

Comissão Examinadora

Prof Associado Marcelo Tatit Sapienza
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Profª Dra. Rejane Maria Tommasini Grotto
Faculdade de Ciências Agronômicas, Unesp, Botucatu

Botucatu, 04 de agosto de 2022.

Dedicatória

Dedico

*À minha mãe, Edna Coimbra, pelo amor
e apoio incondicional em toda minha
trajetória.*

*Ao meu noivo, Luis Guilherme Frehse
Ribas, por caminhar ao meu lado e incentivar
meu desenvolvimento profissional.*

*Aos pacientes, pela motivação científica na
racionalização de protocolos pré-estabelecidos.*

Agradecimentos

*Agradeço à orientadora Profa.
Associada Sonia Marta Moriguchi
pelo empenho, paciência e dedicação para a
realização deste Mestrado.*

*Agradeço à Dra. Dilma
Mariko Morita pela idealização do
trabalho e por toda a assistência
durante o seu desenvolvimento.*

*Agradeço ao Prof. Eduardo Tincis
pela orientação radiológica e no auxílio
metodológico e estatístico.*

*Agradeço à equipe de preceptores da
Dimen, pela confiança e apoio.*

*Agradeço à equipe do Nats Unesp
pela disponibilidade em colaborar com os
cálculos.*

Epígrafe

Todas as grandes conquistas exigem tempo.

Maya Angelou

Resumo

RESUMO

GONÇALVES M.C. **PET-CT de corpo inteiro é necessário para pacientes com melanoma?** 2022. 95fs. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

Introdução: O melanoma maligno (MMelanoma) de pele é uma das neoplasias com maior letalidade e de fácil disseminação para todas as partes do corpo. A PET/CT-FDG- ^{18}F é uma ferramenta de imagem com importante papel no MMelanoma. A técnica convencional de aquisição do PET/CT-FDG- ^{18}F se estende até a raiz das coxas (RC). No entanto, na investigação do MMelanoma, a aquisição do corpo inteiro (CI) ainda é recomendada, embora tal indicação, de modo generalizado, propicie desvantagens e valor adicional questionável. **Objetivo:** Verificar os locais do sítio primário e de metástases de MMelanoma por meio de PET/CT-FDG- ^{18}F e a frequência de metástases isoladas não esperadas em membros superiores e inferiores de portadores de melanoma maligno com PET/CT-FDG- ^{18}F e correlacionar com dados clínicos e resultados anatomopatológicos (AP). **Casuística e Métodos:** Tratou-se de um estudo transversal, observacional, descritivo, com coleta retrospectiva de dados de prontuários de 422 pacientes com MMelanoma submetidos à PET/CT-FDG- ^{18}F CI no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2022. Informações do estudo AP e de locais metastáticos à PET/CT-FDG- ^{18}F foram coletadas e correlacionadas, considerando nível de significância $p < 0,05$ e poder estatístico mínimo de 80%. **Resultados:** Não foi identificada nenhuma metástase isolada em membros superiores (MMSS) ou inferiores (MMII). Em média, cada paciente apresentou $3,18 \pm 2,25$ locais de metástases, variando de um a onze, sendo ao menos uma na região de tronco. O pulmão foi o local mais frequente. Portadores de metástases em MMII e em MMSS apresentaram maiores valores de SUVmax ($p < 0,0005$) e maior número de locais com metástases ($p < 0,0005$). Nenhum paciente com MMelanoma não cutâneo apresentou metástase em membros. **Conclusão:** A PETCT-FDG- ^{18}F CI não mostrou valor adicional para o estadiamento e consequente manejo terapêutico do MMelanoma. Considerando a maior exposição radioativa aos pacientes e trabalhadores e ao custo adicional da aquisição de PET/CT-

FDG- ^{18}F CI, um fluxograma otimizado utilizando a aquisição inicial com PET/CT-FDG- ^{18}F RC pode ser estabelecido.

Título resumido: PET/CT corpo inteiro em melanoma

Palavras chaves: Melanoma; PET/CT; PET/CT corpo inteiro; Medicina Nuclear

Abstract

ABSTRACT

GONCALVES, M. C. **Is the whole-body PET-CT protocol necessary for melanoma patients?** 2022. 95fs. Dissertation (Master's degree) – Botucatu Medical School, Sao Paulo State University, Botucatu, 2022.

Introduction: Malignant melanoma (MMelanoma) of the skin is one of the most lethal neoplasms and is easily spread to all parts of the body. The conventional technique of PET/CT-FDG-¹⁸F acquisition extends to the root of the thighs (RT). However, in the investigation of MMelanoma, whole-body (WB) acquisition is still recommended, although such an indication, in general, has disadvantages and questionable additional value. **Objective:** Verify the locals of the primary site and MMelanoma metastases using PET/CT-FDG-¹⁸F and the frequency of unexpected isolated metastases in upper and lower limbs of patients with malignant melanoma with PET/CT-FDG-¹⁸F and correlate with clinical data and anatomopathological (AP) results. **Methods:** It was a cross-sectional, observational, descriptive study with retrospective data collection from the medical records of 422 patients with MMelanoma who underwent whole-body PET/CT-FDG-¹⁸F from January 2016 to January 2022. Information from the AP study and from metastatic sites on PET/CT-FDG-¹⁸F were collected and correlated, considering a significance level of $p < 0.05$ and a minimum statistical power of 80%. **Results:** None isolated metastasis was identified in the upper (ULM) or lower (LL) limbs. On average, each patient had 3.18 ± 2.25 metastasis sites, ranging from one to eleven, with at least one in the trunk region. The lung was the most frequent site. **Conclusion:** WB PET/CT showed no additional value compared to the RT protocol for the staging and therapeutic management of MMelanoma. Optimized acquisition protocols can be indicated.

Running title: Whole-body PET/CT in melanoma

Key words: Melanoma; PET/CT; whole-body PET/CT; nuclear medicine

Lista de Quadros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Valores do índice de Breslow e recomendação da ampliação de margens em portadores de melanoma	23
Quadro 2.	Estadio clínico segundo classificação TNM (cTNM)	27
Quadro 3.	Estadio patológico segundo classificação TNM (pTNM).....	28
Quadro 4.	Significado das abreviações relacionadas aos estadiamentos clínico e patológico.....	29
Quadro 5.	Resumo dos critérios de avaliação de resposta terapêutica à imunoterapia baseados no PET: convencionais e modificados.....	41

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Varredura da PET/CT FDG- ¹⁸ F. A: Aquisição convencional incluindo a cabeça até a raiz da coxa. B: Aquisição de corpo inteiro incluindo os membros superiores e inferiores.....	33
Figura 2.	Ilustração da aquisição do PET por campos de visão, com sobreposição de <i>beds</i>	34
Figura 3.	Exemplo de corte axial ilustrando a área de definição do ROI para avaliação do SUV	36
Figura 4.	Fluxograma da seleção até a amostra final da pesquisa.....	51
Figura 5.	Resultados da PET/CT- ¹⁸ F corpo inteiro	57
Figura 6.	Proposta de protocolo de aquisição de PET/CT-FDG- ¹⁸ F em portadores de MMelanoma	79

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estatística descritiva da localização dos sítios primários de 422 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	53
Tabela 2. Estatística descritiva do estadio clínico de 388 portadores de MMelanoma submetidos ao PET/CT- ¹⁸ F, Dimen Campinas, 2022.....	54
Tabela 3. Estatística descritiva de abordagem cirúrgica pré PET/CT- ¹⁸ F de 422 portadores de melanoma, Dimen Campinas, 2022.....	55
Tabela 4. Estatística descritiva de tratamentos prévios realizados em 422 portadores de MMelanoma submetidos ao PET/CT- ¹⁸ F, Dimen Campinas, 2022....	56
Tabela 5. Estatística descritiva dos resultados de PET/CT- ¹⁸ F de 422 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	58
Tabela 6. Locais de tumores primários e frequência de metástases à distância em 138 portadores de MMelanoma, dicotomizados nos subgrupos M1 não membros e M1 membros, Dimen Campinas, 2022.....	60
Tabela 7. Número de locais de metástases distribuídos no Grupo M1 e subgrupos M1 membros e M1 não membros, de 138 portadores de MMelanoma com metástase à distância, Dimen Campinas, 2022.....	61

Tabela 8.	Locais de metástases à distância em 138 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	63
Tabela 9.	Correlação do estadio P com metástases membros superiores ou inferiores em 90 portadores de melanoma maligno, Dimen Campinas, 2022.....	64
Tabela 10.	Estatística descritiva do índice mitótico e Breslow com metástases membros superiores ou inferiores em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022....	65
Tabela 11.	Correlação da classificação de Clark com metástases em MMSS ou MMII em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	66
Tabela 12.	Correlação da classificação de ulceração com metástases MMSS ou MMII em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	66
Tabela 13.	Estatística descritiva do número de metástases com MMSS ou MMII em portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022. Dimen Campinas, 2022.....	67
Tabela 14.	Análise de diferença de SUV_{MAX} para pacientes com ausência ou presença de metástases em MMSS de Membros Superiores e com ausência ou presença de metástase em MMII.....	67
Tabela 15.	Avaliação de custo/redução comparando a aquisição de PET/CT-FDG- ^{18}F corpo inteiro e convencional.....	69
Tabela 16.	Cálculo de porcentagem de aumento de exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada	

durante o procedimento de PET/CT-FDG- ¹⁸ F com aquisição convencional (raiz da coxa).....	73
Tabela 17. Cálculo de porcentagem de aumento de exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada durante o procedimento de PET/CT-FDG- ¹⁸ F com aquisição corpo inteiro.....	74
Tabela 18. Comparação cálculo de porcentagem de aumento de exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada durante o procedimento de PET/CT-FDG- ¹⁸ F com aquisição convencional (raiz da coxa).....	75

Lista de abreviatura e siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i> (Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer)
AP	Anatomopatológico
BLNS	Biópsia do linfonodo sentinela
BG	<i>Background</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CI	Protocolo PET/CT de corpo inteiro
CTLA4	Anti-antígeno-4 linfócito T citotóxico
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (Organização Europeia para Tratamento do Câncer)
FDG ¹⁸ F	Fluorodeoxiglicose
FDG- ¹⁸ F	Fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18
GLUT	Transportador de glicose
GM1	Portadores de metástases à distância
IFN- α	Interferon-alfa
IL-2	Interleucina-2
imPERCIST	PERCIST modificado para imunoterapia
LS	Linfonodo sentinela
MEK	Proteína quinase ativada por mitógeno

MMelanoma	Melanoma maligno
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástase à distância
M1 membros	Metástases à distância em membros
M1 não membros	Metástases à distância, exceto em membros
MIMS	Metástases em membros inferiores e superiores
MMII	Metástases em membros inferiores
MMSS	Metástase em membros superiores
MSLI	Linfonodos microssatélites, satélites, locais, ou em trânsito
N+	Linfonodos metastáticos
OSEM	<i>Ordered Subsets Expectation Maximization</i>
PD-1	Anti-receptor de morte programada 1
PERCIMT	Conjunto de critérios de resposta à imunoterapia no PET
PECRIT	Critérios de PET/CT para predição precoce de resposta à imunoterapia com inibidores de <i>checkpoint</i>
PERCIST	<i>PET Response Criteria in Solid Tumors</i> (Critérios de resposta de PET em tumores sólidos)
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons/Tomografia computadorizada
RC	Protocolo de PET/CT até a raiz das coxas
SPECT/CT	Tomografia computadorizada de emissão de fóton único/Tomografia computadorizada

SUV *Standard Uptake Value*

TNM Tumor/Linfonodo/Metástase

Sumário

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	19
	1.1. Melanoma	19
	1.2. Investigação diagnóstica	21
	1.3. Estadiamento	26
	1.4. Tratamento	30
	1.5. PET/CT-FDG- ¹⁸ F	31
	1.6. PET/CT-FDG- ¹⁸ F no MMelanoma.	37
	1.7. Papel do protocolo CI de PET/CT-FDG- ¹⁸ F no MMelanoma	42
2.	OBJETIVOS.....	45
	2.1. Objetivo geral.....	45
	2.2. Objetivos específicos.....	45
3.	CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	46
	3.1. Desenho do Estudo.....	46
	3.2. Local e período de desenvolvimento da pesquisa	46
	3.4. Métodos	47
	3.5. Análise estatística.....	48
4.	RESULTADOS	50
	4.1. Resumo dos resultados.....	76
5.	DISCUSSÃO	80
6.	CONCLUSÃO	85
7.	REFERÊNCIAS.....	86
8.	APÊNDICE.....	90
9.	ANEXOS.....	91

Introdução

INTRODUÇÃO

1.1. Melanoma

O câncer de pele é o tipo de neoplasia mais comum, no qual o melanoma maligno (MMelanoma) representa 1% dos casos.¹ Esse tumor maligno é formado por células produtoras de pigmento denominados melanócitos, originados da crista neural localizada junto à camada coróide do olho, superfícies mucosas e de meninges, bem como em folículos pilosos e em epiderme basal.² O MMelanoma pode ser classificado de acordo com o local acometido e pode ser dividido entre cutâneo e não cutâneo.³

Os melanomas cutâneos podem ser divididos em quatro subtipos: 1) melanoma extensivo superficial: é o subtipo mais comum, com cerca de 70% dos casos de melanoma cutâneo, derivado de um nevo pré-existente, com crescimento lateral antes de vertical (invasivo); 2) melanoma nodular, que representa cerca de 15 a 30% dos casos e se caracteriza como aparecimento de lesões elevadas de rápido crescimento, frequentemente de coloração escura, azul ou preta e possuem crescimento inicial vertical; 3) melanoma lentigo maligno, com cerca de 4 a 10% dos casos, são mais comuns em pacientes mais idosos e com exposição crônica ao sol. Caracteriza-se pelo aparecimento de pequena mácula que, com o decorrer do tempo, cresce e se torna escurecida e assimétrica, com crescimento vertical; 4) melanoma acral lentiginoso, subtipo mais agressivo, que representa menos de 5% dos casos e se desenvolve nas extremidades, como mãos, pés, região plantar e, de modo menos comum, em superfícies mucosas.^{3,4,5}

Por sua vez, o melanoma não cutâneo pode se desenvolver em qualquer local, à exceção da pele, onde os melanócitos possam estar presentes, como na superfície ocular, nos sistemas gastrointestinal e genitourinário e na nasofaringe. Da totalidade dos casos de MMelanoma, o melanoma cutâneo representa mais de 90% dos casos diagnosticados, em torno de 5% são os melanomas não cutâneos de superfície ocular, 2% a 3% originários de outras superfícies mucosas e o restante, 2% a 3%, podem ser classificados como melanoma de sítio primário desconhecido.^{3,4}

O MMelanoma é um dos tumores mais agressivos e, apesar de representar baixa incidência na totalidade das neoplasias cutâneas, é responsável por cerca de 65% a 73% das mortes relacionadas ao câncer de pele.^{3,4,6}

A distribuição anatômica do MMelanoma varia de acordo com o gênero, idade, tipo histológico e locais mais expostos à luz solar.⁷ Homens são mais propensos a desenvolver MMelanoma no dorso, enquanto as mulheres tendem a apresentar lesões em membros superiores e inferiores.³

1.1.1. Epidemiologia

A incidência do MMelanoma é crescente nas últimas décadas e ocupa o 15º lugar entre a totalidade de neoplasias.⁸ Estima-se que, em 2020, cerca de 100 mil novos casos serão diagnosticados nos Estados Unidos.¹ De modo global, os países com maior frequência de casos são os de população com predominância caucasiana, sendo a Austrália e a Nova Zelândia, proporcionalmente à sua população, os países com a maior incidência de casos e maiores taxas de mortalidade.^{3,4,9}

No Brasil, a incidência acompanha a tendência global de aumento de casos de melanoma.¹⁰ Em 2018, foram estimados cerca de 6.250 novos casos, enquanto que, no ano de 2020, estimou-se uma taxa de 4.200 novos casos em homens e 4.250 novos casos em mulheres. A região sul tem a maior taxa de incidência quando comparada às demais regiões, para ambos os sexos.^{10,11}

O MMelanoma possui a tendência de ser diagnosticado entre adultos jovens e de meia-idade. Entre os 25 a 50 anos de idade, a incidência do MMelanoma cresce de modo linear e a média de idade no momento do diagnóstico é em torno dos 57 anos. Em geral, os homens são mais acometidos pelo MMelanoma que as mulheres e, após os 75 anos, essa proporção triplica. Estima-se que um em cada 34 homens desenvolverá MMelanoma durante sua vida, enquanto que, para as mulheres, uma em 53 receberá esse diagnóstico. Apesar da prevalência no sexo masculino, as mulheres são mais propensas a desenvolver MMelanoma dos 25 aos 40 anos.^{3,5,6}

1.1.2. Fatores de Risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento do MMelanoma podem ser subdivididos entre não modificáveis e modificáveis. Entre os fatores não modificáveis, tem-se: idade, sexo, gênero, fatores genéticos e a localização da lesão primária. Em relação aos fatores genéticos, indivíduos caucasianos são mais propensos ao desenvolvimento do melanoma cutâneo. Entretanto, melanomas não cutâneos são mais presentes na população não caucasiana. No contexto genético, síndromes com mutação dos genes BRCA1, BRCA2, BRAF, RAS e p53 estão também relacionadas ao maior risco de desenvolvimento de MMelanoma.^{3,4,12} Especialmente em relação à mutação BRAF, há mutação ativa, V600E, que pode estar presente em até 50% dos MMelanoma e estima-se que possui papel central na oncogênese da neoplasia com potencial invasivo.¹³

A localização da lesão primária também influencia, já que lesões em áreas de visualização mais difíceis e MMelanoma de sítio primário desconhecido são diagnosticados de modo mais tardio, com pior prognóstico.¹³ Por sua vez, entre os fatores modificáveis, o principal é a exposição à radiação ultravioleta (UV), tanto natural quanto artificial. A radiação UV possui potencial carcinogênico e a exposição crônica favorece a ocorrência de danos ao DNA e, consequentemente, maior taxa de mutações que contribuem para a gênese do MMelanoma.^{3,4,6}

1.2. Investigação diagnóstica

1.2.1. Aspectos clínicos

O MMelanoma possui alta taxa de cura, relacionada ao diagnóstico precoce. Para considerar como detecção no estadio inicial, a lesão deve se encontrar em crescimento radial, momento em que as células neoplásicas estão limitadas à epiderme. O diagnóstico primário é realizado pela inspeção visual do profissional de saúde especializado, com auxílio da dermatoscopia.^{5,6} A regra de detecção de lesões

suspeitas pode ser realizada utilizando a técnica de observação “ABCDE”: “A” representa assimetria da lesão, “B”: irregularidades das bordas, “C”: coloração heterogênea, “D”: diâmetro do nevo suspeito, “E”: evolução, crescimento em curto intervalo de tempo.^{5,8,14}

1.2.2. Lesão primária e biópsia

De modo geral, a excisão diagnóstica é o padrão ouro, recomendada em toda lesão suspeita de MMelanoma, uma vez que é o passo inicial para estabelecer o diagnóstico da neoplasia. É preconizado, também, que, na exérese da lesão, seja retirada margem de 1 a 3 mm das bordas laterais.^{5,8,14} Na abordagem inicial, não se orienta a ampliação de margens, pois pode alterar a trama linfática e, conseqüentemente, a pesquisa de linfonodo sentinela (LS).¹⁴

Por sua vez, em algumas situações, a biópsia incisional pode ser realizada, com retirada do fragmento de maior suspeição de malignidade. Em geral, é empregada em lesões extensas ou localizadas em regiões nobres, como face e extremidades.¹⁴

Já para os pacientes com MMelanoma de sítio primário desconhecido e linfonodomegalia suspeita, pode-se utilizar aspiração por agulha fina (PAAF), com sensibilidade e especificidade acima de 90%.^{5,14} A avaliação das lesões suspeitas deve conter diversos critérios de informação: local da biópsia, tipo histológico, fase de crescimento (radial ou vertical), nível de Clark (do I ao V), índice de Breslow, índice mitótico, presença e intensidade de infiltrados inflamatórios linfocitários peri ou intra tumorais, presença ou não de invasão vascular sanguínea, linfática e/ou perineural, ulcerações, satelitose microscópica e regressão histológica. Deve-se informar, também, a presença de margens cirúrgicas comprometidas ou livres, bem como a medida, em milímetros (mm), da menor margem livre.¹⁴

Na recomendação internacional do Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer (*American Joint Committee on Cancer* - AJCC), as principais informações anatomopatológicas para o estadiamento são o índice de Breslow e a presença de ulceração. O índice de Breslow é a medida da camada córnea, a camada mais profunda

da lesão, expressa em mm, e deve ser relatada o mais próximo de 0,1 mm,^{6,14,15} pois é o parâmetro utilizado para recomendar a extensão da ampliação de margens, conforme apresentada no quadro 1.

Quadro 1. Valores do índice de Breslow e recomendação da ampliação de margens em portadores de melanoma.

Índice de Breslow	Ampliação recomendada
<i>In situ</i>	0,5 - 1,0 cm
Até 1,0 mm	1,0 cm
> 1,0 - 2,0 mm	1,0 - 2,0 cm
> 2,0 mm	2,0 cm

AJCC 8ª. edition

1.2.3. Infiltração linfonodal e biópsia do linfonodo sentinela (BLS)

O LS é o primeiro sítio de drenagem linfonodal próxima à lesão primária. Seu acometimento é considerado fator prognóstico mais importante nos pacientes que serão submetidos à BLNS.^{16,17} Nesse contexto, a BLNS está indicada, segundo as diretrizes, nos pacientes com estadiamento T1b-T4, sem evidências de metástases locorregionais ou à distância. É amplamente conhecido que, quanto maior o índice de Breslow, maior a probabilidade de desenvolvimento de metástases linfonodais.^{6,14,18}

Nos indivíduos com lesão de espessura intermediária, entre 1,2 a 3,5 mm, o risco de invasão linfonodal é cerca de 20%. Já para lesões com espessura acima de 3,50 mm, o risco de metástase linfonodal pode chegar a 33%.¹⁸ Por sua vez, os pacientes com espessura de lesão menor que um milímetro, o risco de desenvolvimento de metástase linfonodal é inferior a 5%. Entretanto, deve-se analisar outros fatores de risco

importantes, como a presença de ulceração (pT1b), pacientes com menos de 40 anos de idade, invasão de margens profundas e o índice mitótico.^{18,19}

A linfocintilografia tem se tornado, nos últimos anos, o procedimento de rotina para a localização do LS. Devido à possibilidade de drenagem do melanoma para diferentes cadeias linfonodais, em especial, daquelas lesões localizadas em região dorsal, a linfocintilografia tem papel importante, baseado nas técnicas de aquisição de imagens. Nas imagens iniciais sequenciais imediatas, é possível identificar os ductos linfáticos de drenagem até a chegada aos primeiros linfonodos e assim identificar, também, as cadeias linfonodais. A imagem tardia de varredura do corpo inteiro auxilia na identificação de drenagem para cadeias linfáticas adicionais. E, por fim, as imagens híbridas (SPECT/CT), devido à sua resolução espacial e informação anatômica, é de suma importância para a definição da topografia do linfonodo com precisão, propiciando a programação cirúrgica prévia.¹⁸

A complementação com a detecção radioguiada intraoperatória do LS aumentou a especificidade de sua localização, em especial, na região cervical, minimizando danos de teciduais ao redor.

1.2.4. Metástases e exames complementares por imagem

Durante o estadiamento do paciente, o método de imagem a ser empregado depende da definição do estadio da lesão. Nos estádios *in situ*, I ou IIA, a investigação por métodos de imagem não é necessária. Apesar do baixo risco de doença metastática, o paciente com estágio III pode ser submetido às tomografias de tórax, abdome e pelve durante a avaliação inicial. Quanto aos indivíduos com estadio definidos em IIB, IIIB, IIIC, IIID, no mínimo, esses exames são mandatórios.¹⁴

A PET/CT-FDG-¹⁸F é recomendada a partir do estadio IIIC e, devido ao foco desta pesquisa, seu papel será detalhado adiante, em tópico específico. Além disso, nos pacientes com estadio IV, há benefício na realização de ressonância magnética encefálica, devido ao risco de desenvolvimento de lesões cerebrais secundárias, com sensibilidade próxima a 100% na identificação dessas lesões.^{14,20}

As metástases do MMelanoma são classificadas em satélite, em trânsito, linfonodais regionais e à distância.²¹ As metástases satélites se caracterizam como um agregado de células neoplásicas situadas na derme ou no subcutâneo dentro de um raio de 2,0 a 5,0 cm de distância do tumor primário. Já as metástases em trânsito são definidas por lesões localizadas em algum local a partir de 5,0 cm de distância da lesão primária e entre os linfonodos regionais.^{13,21} O diagnóstico de metástases regionais pode ser o primeiro indício externo da disseminação linfática ou hematogênica das células neoplásicas. Nesse contexto, a presença de metástases linfonodais regionais, incluindo a metástase para o LS, indica disseminação das células neoplásicas e é fator prognóstico importante de recorrência da doença.^{13,22}

O MMelanoma possui tendência de gerar metástases mesmo em estádios iniciais da doença e, pode também, ocorrer em lesões primárias de baixo índice de Breslow,²³ que é critério prognóstico. Além da espessura da lesão e da presença de metástase no LS, outros fatores são considerados importantes para a metastização, como a presença de ulceração e o índice mitótico.¹³ O MMelanoma, em geral, tem curso de desenvolvimento prolongado, em que os indivíduos apresentam período livre de doença após a excisão da lesão primária, conhecido como período de dormência. Mesmo nos pacientes do estadio IA, que possui 90% de sobrevida em 20 anos, o desenvolvimento de metástases à distância (estadio IV) pode ocorrer, até mesmo, décadas após a retirada da lesão e em cerca de 20%.^{13,24,25}

Em relação aos locais de disseminação à distância, os sítios mais comuns são pele, pulmões, cérebro, fígado, ossos e intestino. As metástases pulmonares são, em geral, o primeiro local de infiltração secundária visceral. Já as metástases ósseas e intestinais são diagnosticadas em progressões mais tardias da doença e, quanto às metástases cerebrais, elas são mais comuns em pacientes com lesão primária em couro cabeludo, pescoço, tronco ou em abdome.²⁰ Para disseminação metastática do MMelanoma, a extensão da doença pode ser maior do que a observada clinicamente. Em estádios mais avançados/terminais, as metástases subclínicas podem se manifestar em qualquer parte do corpo.^{20,21}

As metástases subclínicas, mais infrequentes, podem disseminar para diversos locais, como coração, pâncreas, adrenais, baço, estômago, esôfago, tireoide, rins e

órgãos genitais.^{13,21} As diferenças na sequência da disseminação e da facilidade de haver diagnóstico em alguns locais em detrimento de outros, podem estar relacionadas às diferentes interações biológicas das células metastáticas e as dos órgãos acometidos, bem como aos diferentes métodos de imagem.¹³

1.3. Estadiamento

Os critérios de para classificar os estadios clínico e patológico seguem as orientações da 8ª edição do AJCC, na classificação TNM.^{5,15} O estadiamento clínico baseia-se no resultado da biópsia, avaliação clínica dos linfonodos e exames radiológicos (Quadro 2), enquanto o estadiamento patológico baseia-se também no estudo anatomopatológico (AP) do tecido perilesional e de linfonodos obtidos por tratamento cirúrgico de ampliação de margens e BLNS ou ressecção de linfonodos clinicamente positivos (Quadro 3).

Quadro 2. Estadio clínico segundo classificação TNM (cTNM).

T	N	M	Estadio clínico
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Qualquer T, Tis	N1	M0	III
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

T: Definição do tumor primário; N: Definição de linfonodos; M: Definição de metástase à distância

Fonte: AJCC 8ª. edition

Quadro 3. Estadio patológico segundo classificação TNM (pTNM).

T	N	M	Estadio patológico
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c N3b ou N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a ou N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c ou N2b	M0	IIIB
T2b - T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a - T3a	N2c ou N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Qualquer N $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a – N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1	IV

Fonte: AJCC 8ª. edition

Quadro 4. Significado das abreviações relacionadas aos estadiamentos clínico e patológico.

T	Definição
Tis	Melanoma <i>in situ</i>
T0	Primário desconhecido
T1a	Breslow < 0,8 mm; sem ulceração
T1b	Breslow ≥ 0,8 mm
T2a	Breslow 1,1-2,0 mm; sem ulceração
T2b	Breslow 1,1-2,0 mm; com ulceração
T3a	Breslow 2,1-4,0 mm; sem ulceração
T3b	Breslow 2,1-4,0 mm; com ulceração
T4a	Breslow > 4,0 mm; sem ulceração
T4b	Breslow > 4,0 mm; com ulceração
N	
N0	Ausência de infiltração linfonodal
N1	Presença de infiltração linfonodal
N1a	1 linfonodo; clinicamente oculto; sem MSLI
N1b	1 linfonodo; clinicamente detectado; sem MSL
N1c	Presença de MSL
N2a	2-3 linfonodos; clinicamente ocultos; sem MSL
N2b	2-3 linfonodos; clinicamente detectados; sem MSL
N2c	1 linfonodo; clinicamente detectado; com MSL
N3a	> 3 linfonodos, clinicamente ocultos, sem MSL
N3b	> 3 linfonodos; clinicamente detectados; sem MSL
N3c	>1 linfonodo; clinicamente ocultos ou detectados; com MSL

M	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

MSL: Linfonodos microssatélites, satélites, locais, ou em trânsito

Fonte: AJCC 8ª. edition

1.4. Tratamento

O manejo do Melanoma depende do estadiamento da doença, da avaliação do risco de recidiva e de morte, bem como dos resultados dos exames de imagem.¹⁴ Para doença locorregional, a escolha da modalidade de tratamento a ser estabelecida deve ser baseada na correta classificação entre recidiva local e metástases locorregionais. A primeira consiste na persistência de doença no local da lesão primária devido à excisão incompleta, enquanto que, as metástases satélites e as em trânsito são elencadas como locorregionais. Além disso, outros fatores, como a localização da lesão, o número de lesões (solitária ou multifocal), a possibilidade de envolvimento sistêmico, a idade e as condições clínicas do paciente devem ser avaliadas.²⁶

Após a retirada de lesão, seja incisional ou excisional, a ampliação de margens está indicada de acordo com o índice de Breslow observado e varia de 0,5 cm a 2,0 cm. A abordagem deve ser de modo tridimensional e com preservação da fáscia muscular. Atualmente, os estudos não mostram benefícios adicionais em realizar excisão mais profunda.^{5,6,8,14}

Ainda no contexto de doença locorregional, as principais modalidades de tratamento são, além da excisão cirúrgica da lesão primária: radioterapia, perfusão isolada do membro, crioterapia, quimioterapia intralesional, *lasers*, imunoterapia tópica, bem como quimioterapia e terapias adjuvantes.²⁶ Nesse sentido, as terapias adjuvantes, como a imunoterapia com interferon-alfa (IFN- α) e a interleucina-2 (IL-2) se mostraram estatisticamente promissoras na melhora da sobrevida livre de doença e da sobrevida global.^{5,20,27}

Por sua vez, o tratamento para doenças metastáticas, em estadios mais avançados, é complexo. Alguns pacientes de estadio IV podem apresentar oligometástases ressecáveis e, diante desses casos, a cirurgia de ressecção ou irradiação da lesão secundária pode oferecer controle de doença a longo prazo, preferencialmente, quando combinada às terapias adjuvantes.^{5,20,28}

O avanço das terapias para melanoma metastático ocorreu a partir de 2011, com a introdução de novos agentes imunoterápicos e de terapia-alvo. Esses agentes são os inibidores BRAF-dabrafenibe e vemurafenibe e de proteína quinase ativada por mitógeno (MEK)-cobimetinibe e trametinibe e os agentes imunomoduladores anti-antígeno-4 linfócito T citotóxico (CTLA 4) e anti-receptor de morte programada 1 (PD-1)-pembrolizumabe, ipilimumabe e nivolumabe.^{5,6,8,20,27,28} Nesse contexto, a partir do diagnóstico de metástases à distância, deve-se fazer o rastreio da mutação BRAFV600, a fim de otimizar a resposta terapêutica,^{5,28} uma vez que os pacientes com BRAF mutado possuem indicação da associação entre inibidores de BRAF e de MEK. No caso dos indivíduos com metástases cerebrais, mesmo com BRAF mutado, indica-se a terapia combinada com ipilimumabe/nivolumabe.⁵ Por sua vez, a quimioterapia padrão não demonstrou melhora da sobrevida nos pacientes com melanoma metastático e, com os desenvolvimentos da imunoterapia, está reservada para alívio dos sintomas causados pelo avanço da doença.²⁰

1.5. PET/CT-FDG-¹⁸F

A tecnologia por tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma técnica de imagem não invasiva que permite identificar e avaliar quantitativamente processos metabólicos. Desde o desenvolvimento dos primeiros aparelhos de tecnologia PET, ocorrido na década de 70, avanços substanciais aperfeiçoaram tanto a resolução espacial quanto a sensibilidade de detecção. Após a combinação de equipamentos multimodais que combinam a PET à tomografia computadorizada (PET/CT), as melhorias no desempenho da técnica contribuíram para a atuação do método em diferentes áreas, bem estabelecido em oncologia, cardiologia e em neurologia.^{29,30}

A PET/CT-FDG-¹⁸F é um método diagnóstico que permite a avaliação da atividade metabólica dos tecidos a serem analisados, associados à definição anatômica que as imagens tomográficas fornecem. O flúor-18 é um radioisótopo obtido por meio de um ciclotron, emissor de prótons e possui meia-vida relativamente curta, de 109,8 minutos, permitindo aquisição de imagens em menor intervalo de tempo após a injeção.^{29,30}

A fluordesoxiglicose (FDG), por sua vez, é um análogo da molécula de glicose, absorvida pelas células metabolicamente ativas através do transportador de glicose GLUT 2 e posteriormente incorporado, de modo fisiológico, na via glicolítica. Seu acúmulo é proporcional à demanda metabólica do tecido. Nesse contexto, o aumento do consumo de glicose é comum na maioria das neoplasias, incluindo o MMelanoma, e está relacionado à superexpressão dos transportadores GLUT e ao aumento da atividade da hexoquinase.^{29,31} Quanto à sua biodistribuição normal, o FDG-¹⁸F é captado pela musculatura esquelética, miocárdio, cérebro, vias urinárias e tecido adiposo marrom. Aspectos técnicos de preparo e recomendações prévias ao exame são importantes para a boa qualidade das imagens, como a manutenção de níveis glicêmicos basais, hidratação, repouso, aquecimento e isenção de exercícios físicos na véspera.²⁹

Sendo assim, as principais indicações para realização da PET/CT FDG-¹⁸F incluem, entre outras: diferenciação entre lesões malignas e benignas; definição de neoplasia de sítio primário desconhecido; estadiamento de neoplasias; identificação do local mais apropriado para biópsia; monitoramento da resposta terapêutica; detecção de recidiva tumoral e planejamento radioterapêutico.^{29,31,32}

1.5.1. Protocolos de aquisição e formação da imagem

Os protocolos de aquisição de imagens da PET/CT FDG-¹⁸F são bem estabelecidos pelos *guidelines* das seguintes formas: A) protocolo de imagens convencionais: da base do crânio até a raiz das coxas (RC) e B) protocolo de corpo inteiro (CI): da extremidade superior da cabeça aos pés, incluindo também os membros superiores (MMSS), no caso de investigação do MMelanoma (Figura 1). Os dois

métodos podem, também, ser combinados à análise dedicada de imagens cerebrais. Para a maioria das neoplasias, utiliza-se o protocolo RC, que contempla as principais áreas do corpo.²⁹

O(a) paciente deve estar apto(a) a permanecer por 20 a 45 minutos na mesma posição e, de preferência, com os braços acima da cabeça. Dispositivos de sustentação podem ser utilizados a fim de viabilizar o posicionamento correto.²⁹ A PET/CT-FDG-¹⁸F aquisição das imagens da PET é realizada por meio de campos de visão denominados *beds*, até a construção das imagens acima descritas. Para a realização de uma PET/CT-FDG-¹⁸F RC, são adquiridos em torno de cinco a sete *beds*. Esse número pode dobrar para a aquisição de PET/CT-FDG-¹⁸F CI, incluindo os braços. Como a aquisição ocorre de forma tridimensional, a sensibilidade é reduzida conforme ocorre o afastamento da região central do *bed*. Desse modo, há a necessidade de sobreposição em torno de 30% nas bordas desses *beds*, para compensar as perdas de contagens nas extremidades (*bed overlap*). A figura 2 apresenta, de forma ilustrativa, o campo de visão da obtenção de cada *bed* e a área de sobreposição para os protocolos RC e CI do PET.

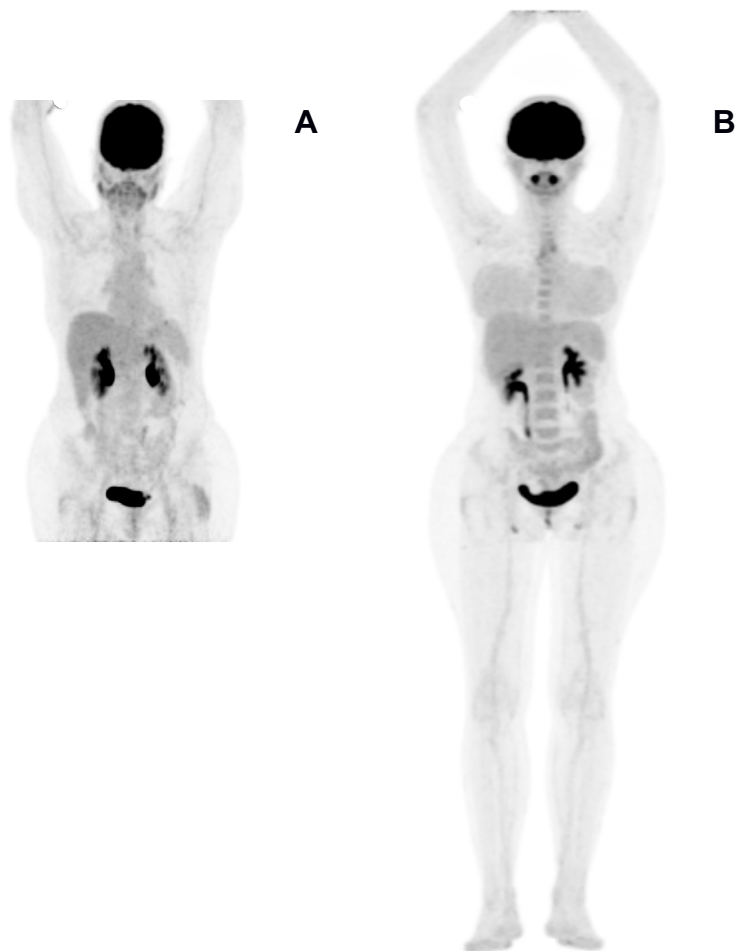


Figura 1. Varredura da PET/CT FDG- ^{18}F . A: Aquisição convencional incluindo a cabeça até a raiz da coxa. B: Aquisição de corpo inteiro incluindo os membros superiores e inferiores.

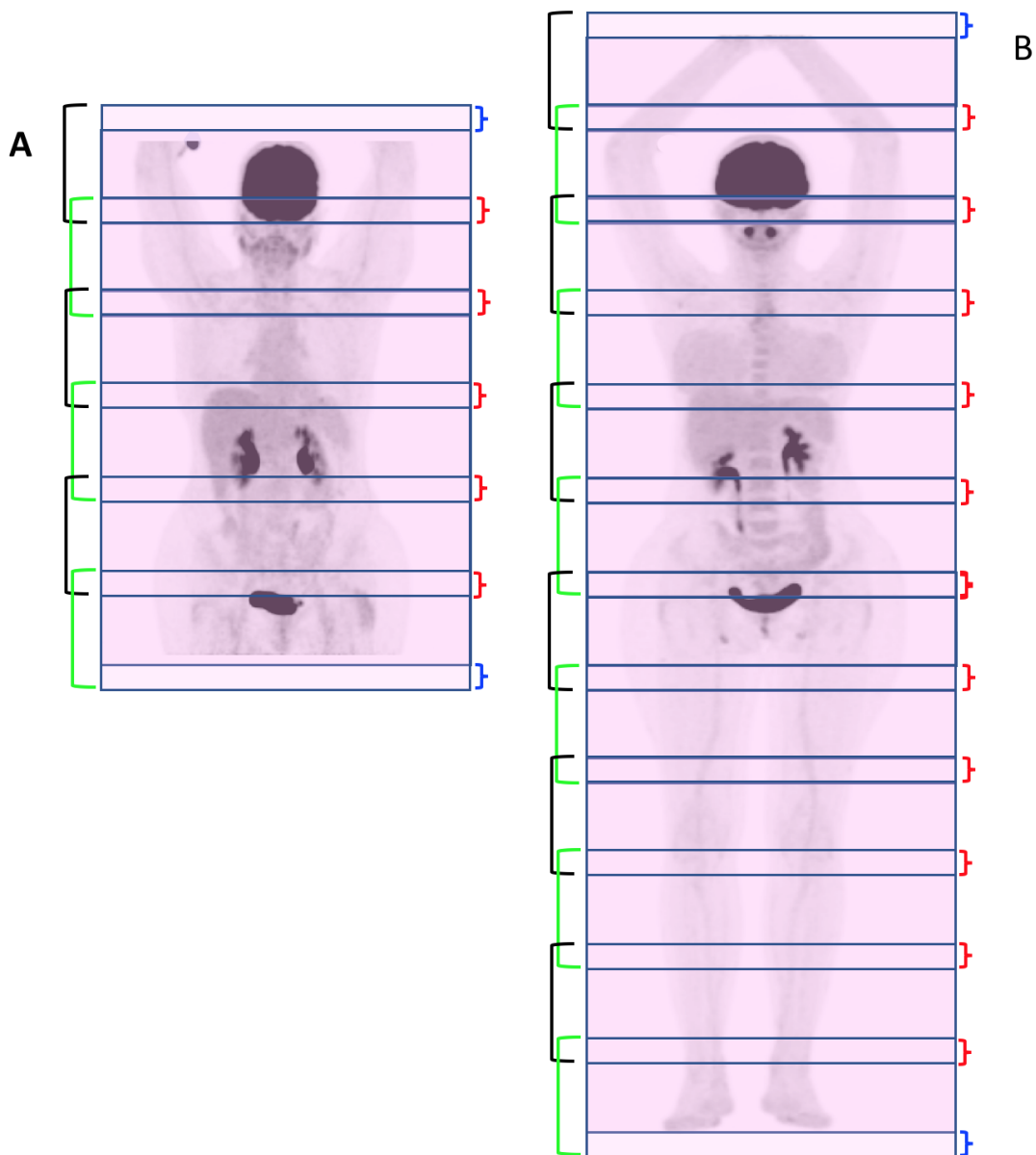


Figura 2. Ilustração da aquisição do PET por campos de visão, representados por colchetes pretos e verdes. A sobreposição de 30% nas extremidades superior e inferior dos campos de visão (chaves vermelhas) equaliza a contagem menor nesses locais, mantendo a sensibilidade e qualidade da imagem, representada pela cor rosa. Nas extremidades superior e inferior da imagem, sem sobreposição dos campos de aquisição (chave azul) a densidade de contagem é menor, representada pela menor tonalidade do rosa (mais claro). A. PET convencional com seis *beds*. B. PET corpo inteiro com 12 *beds*.

A quantidade de FDG-¹⁸F a ser administrada via intravenosa, ou resumidamente, a dose do FDG-¹⁸F, não é fixa e depende de vários fatores, incluindo a área de sobreposição de cada *bed* do aparelho, do protocolo de aquisição, do tempo de realização do *bed* e do peso do paciente, conforme apresentada abaixo.

Para aparelhos com sobreposição menor ou igual a 30%, a mínima atividade de FDG-¹⁸F a ser administrada deve seguir o cálculo:

$$\text{FDG (MBq)} = 14 \frac{\text{MBq.min}}{\text{bed.kg}} \times \frac{\text{Peso paciente (kg)}}{\text{Duração da aquisição por bed (min/bed)}}$$

Em aparelho em que a sobreposição é acima de 30%, a dose de FDG obedece a seguinte fórmula:

$$\text{FDG (MBq)} = 7 \frac{\text{MBq.min}}{\text{bed.kg}} \times \frac{\text{Peso paciente (kg)}}{\text{Duração da aquisição por bed (min/bed)}}$$

(EANM, 2015)

Como mencionado anteriormente, a PET/CT-FDG-¹⁸F tem como princípio a avaliação da taxa metabólica para definição da atividade tumoral. Para quantificação do hipermetabolismo, é utilizado o *Standard Uptake Value* (SUV), uma medida da absorção do traçador no tecido, normalizado com base no volume de distribuição e depende dos seguintes fatores: peso do paciente, atividade injetada e concentração da atividade³³. De modo padrão, utiliza-se o maior valor de captação dentro da região de interesse do tumor (SUV_{max}), pelo potencial de reprodutibilidade desses parâmetros em um paciente (Figura 3).

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentração de atividade (kBq/ml)}}{\frac{\text{Atividade injetada (MBq)}}{\text{Massa corpórea (Kg)}}}$$

Onde:

SUV: *Standard Uptake Value*

KBq: Kilo Becquerel

MBq: Mega Becquerel

Kg: Kilograma

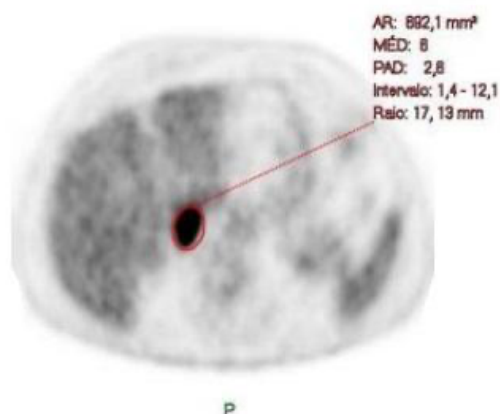


Figura 3. Exemplo de corte axial ilustrando a área de definição da ROI para avaliação do SUV.

1.5.2. Protocolo de aquisição das imagens tomográficas

Usualmente, para a aquisição da modalidade da TC para os protocolos de PET/CT-FDG-¹⁸F CI e RC possui os seguintes parâmetros de aquisição:

- Tensão de pico expressa em KVp, variando de infantil a adulto de 80 a 120
- Corrente do tubo e tempo (mAs/*Pitch*) com modo de controle automático de exposição (CAE), tempo de exposição de 30,52 segundos e tempo de rotação de 0,5 segundos;
- Colimação e Espessura de Corte de 1,5 mm;
- Pitch: 0,85;
- Método de reconstrução: Retroprojeção Filtrada (Filtro Usual: *Kernel B30f medium smooth* – nomenclatura proprietária);

- Dosimetria CTDIVol (32cm) (mGy): Usualmente, 13 mGy para adultos (adoção do método automático proprietário do fabricante sob nome CARE Dose4D).

1.6. Papel da PET/CT-FDG-¹⁸F no MMelanoma

A PET/CT-FDG-¹⁸F possui alta sensibilidade para tumores ávidos por glicose, incluindo o MMelanoma. Nesse sentido, é uma boa ferramenta na identificação de lesões primárias e metastáticas para linfonodo e à distância. Em comparação à tomografia computadorizada (TC), a PET/CT-FDG-¹⁸F mostrou sensibilidade maior na detecção de metástases à distância, de 5% a 54% e 14% a 68% respectivamente, sem diferença na especificidade. Tanto a TC quanto a PET/CT-FDG-¹⁸F não demonstraram resultados falsos positivos na detecção de metástases linfonodais.³⁴

A sensibilidade da PET/CT-FDG-¹⁸F é maior em estadios mais avançados, determinando sua indicação em MMelanoma. Em pacientes com estadio I e II, o papel da PET/CT-FDG-¹⁸F é mínimo, com sensibilidade de até 67%.^{20,35,36} Nesses estadios, em que a prevalência de invasão linfonodal é baixa, a BLS possui alto valor preditivo negativo, maior que a PET/CT-FDG-¹⁸F. Em uma metanálise de pacientes com estadios I e II, a sensibilidade da PET/CT é apenas de 17% em relação à sensibilidade da BLS.³⁵ Por esse motivo, a realização da PET/CT-FDG-¹⁸F não substitui a BLNS.^{37,38} Em contrapartida, para os estadios III e IV, foi relatada sensibilidade entre 68 a 87% com especificidade em torno de 100%.^{39,40,41}

A PET/CT-FDG-¹⁸F possui alta acurácia diagnóstica e potencial de modificar o manejo dos pacientes a partir do estadio III, no cenário de doença macroscópica linfonodal, sendo a maior parte elencados em estadio mais avançado.^{20,35} A PET/CT-FDG-¹⁸F é de suma importância para excluir outros locais de doença metastática e auxiliar no planejamento cirúrgico da doença potencialmente ressecável tanto no estadio III quanto no IV.³⁹ Além disso, o intenso depósito de FDG, caracterizado pelo alto valor de SUV, nas metástases linfonodais é fator prognóstico negativo independente para o tempo de sobrevida livre de doença. No entanto, tal observação não impacta na sobrevida global.^{39,42}

Na avaliação da recorrência do MMelanoma, a PET/CT-FDG-¹⁸F é o padrão-ouro de imagem, sendo útil para o diagnóstico da recidiva da doença; o reestadiamento pré-tratamento da doença recorrente; a detecção de sítios metastáticos, podendo evitar um procedimento cirúrgico desnecessário e para o esclarecimento de achados duvidosos nos exames convencionais de imagem.³⁵

Durante o seguimento dos pacientes MMelanoma estadio IIB a IV, os exames de imagem, incluindo a PET/CT-FDG-¹⁸F, devem ser considerados a cada três a 12 meses para avaliação de recorrência ou avanço metastático da doença. Nos pacientes assintomáticos, as imagens de rotina não são mais recomendadas após três a cinco anos do diagnóstico.³⁵

O estadiamento realizado pela PET/CT-FDG-¹⁸F influencia o planejamento terapêutico dos pacientes com melanoma metastático e metástases satélites ou em trânsito. A sensibilidade da PET/CT-FDG-¹⁸F é estimada em 58% e a especificidade, 83%. Em até 10% dos pacientes avaliados, novos sítios de metástases, em trânsito ou à distância, podem ser identificados.⁴³ Nos pacientes com estadio III/IV, a PET/CT-FDG-¹⁸F pode mudar o tratamento em 13 a 74% dos casos, de acordo com as investigações realizadas previamente. Em geral, novos sítios de infiltração são encontrados e o paciente é direcionado ao tratamento sistêmico e/ou cirurgia paliativa.⁴⁴

Além disso, a PET/CT-FDG-¹⁸F possui importante papel no manejo dos pacientes com melanoma metastático tratados com terapias inibidoras do *checkpoint* imunológico, uma vez que pode prever a resposta e monitorar a imunoterapia.^{44,45,46} Seu uso, no contexto, da vigência da imunoterapia deve ser considerado em diferentes pontos do tratamento, de acordo com os requisitos clínicos.

Nessa realidade, a PET/CT-FDG-¹⁸F deve ser realizada previamente ao início da imunoterapia, de modo a fornecer uma base de monitoramento terapêutico ou confirmar progressão ou recorrência da doença. Durante o curso do tratamento, PET/CT-FDG-¹⁸F é recomendado no *ínterim*, entre oito a 12 semanas (três a quatro ciclos) após o início do tratamento, especialmente para esclarecer achados morfológicos duvidosos no exame inicial. O intervalo para realização do exame pode

ser diminuído ou prolongado no decorrer do tratamento, no caso de piora clínica ou suspeita de progressão, antes da interrupção da terapia.^{44,47}

Nos pacientes que recebem imunoterápicos de manutenção por longos períodos, a PET/CT-FDG-¹⁸F é útil na avaliação da resposta metabólica, particularmente naqueles com resposta parcial ou estabilidade da doença por TC. Já para os indivíduos que necessitam suspender temporariamente a imunoterapia, a PET/CT-FDG-¹⁸F é recomendado antes do retorno do tratamento, a fim de estabelecer um novo parâmetro de base e, dessa forma, avaliar a resposta terapêutica.⁴⁷ A PET/CT-FDG-¹⁸F também pode detectar a presença de efeitos colaterais. A inibição do *checkpoint* imunológico causado pelo tratamento pode induzir intensa reação inflamatória em diferentes tecidos e, diante do aumento dessa atividade, há hipercaptação do radiotraçador. Entre os efeitos adversos, a colite é comumente observada nos pacientes que utilizam ipilimumabe regularmente e se apresentam como aumento focal ou difuso do radiotraçador na parede colônica, associado ao espessamento das paredes intestinais.⁴⁴

Com o objetivo de padronizar a resposta terapêutica, alguns critérios foram estabelecidos. Entre eles, tem-se os critérios da Organização Europeia para Tratamento do Câncer (EORTC) e os critérios de resposta de PET em tumores sólidos (PERCIST).⁴⁴ Somado a isso, na tentativa de minimizar os artefatos e as limitações da imagem do PET/CT, principalmente, a pseudo progressão da doença, foi desenvolvido o conjunto de critérios de resposta à imunoterapia no PET (PERCINT).

O diferencial do PERCINT é a descoberta de que o número absoluto de lesões ávidas pelo FDG-¹⁸F são mais preditivas de resultado clínico do que as suas alterações no valor de SUV durante a vigência da imunoterapia. De acordo com esse critério, nem o aumento do SUV das lesões nem o desenvolvimento de uma nova lesão hipermetabólica significam progressão da doença, como sugerem os critérios EORTC/PERCIST. Em vez disso, a aplicação de um limiar de quatro novas lesões ávidas pelo FDG-¹⁸F, com um corte decrescente do número de novas lesões em caso de aumento do diâmetro das lesões previamente conhecidas, pode classificar de modo mais correto a progressão da doença.^{45,47} A avaliação dos parâmetros de resposta entre os diferentes critérios está esquematizada no Quadro 5.

Em caso de dúvidas entre progressão ou pseudoprogessão, principalmente na primeira avaliação após o início da imunoterapia, PET/CT-FDG-¹⁸F confirmatório, de quatro a oito semanas após, é indicado. Essa orientação decorre do fato de que não há uma ferramenta de avaliação de imagem validada para diferenciar, em uma única observação, a verdadeira progressão da pseudoprogessão. Por conta disso, o tratamento deve ser mantido nos pacientes clinicamente estáveis para evitar a descontinuação da imunoterapia indicada naqueles indivíduos que possam apresentar benefício clínico e resposta objetiva em um momento posterior.⁴⁷ Portanto, o médico clínico que acompanha esses pacientes deve estar familiarizado com as diferentes apresentações de imagem, para reconhecer anormalidades hipermetabólicas associadas aos efeitos colaterais da imunoterapia de lesões malignas, a fim de evitar erros diagnósticos.⁴⁵

Nesse contexto, a PET/CT-FDG-¹⁸F tem papel importante em várias indicações de investigação em portadores de MMelanoma.

Quadro 5. Resumo dos critérios de avaliação de resposta terapêutica à imunoterapia baseados na PET convencionais e modificados.

Resposta	Critérios baseados pelo PET				
	Critérios Convencionais		Critérios Modificados		
	PERCIST 1.0	EORTC	PECRIT	PERCINT	imPERCIST
Progressão metabólica de doença (PMD)	> 30% de aumento relativo e > 0,8 de aumento absoluto no pico de SUV na lesão mais quente ou progressão inequívoca de avidéz de FDG - ¹⁸ F em lesão não-alvo ou aparecimento de nova lesão ávida por FDG - ¹⁸ F	> 25% de aumento do SUV basal na região do tumor, aumento visível na extensão da captação tumoral de FDG (20% na maior dimensão) ou surgimento de captação de FDG em lesões metastáticas	≥ 20% de aumento na soma dos diâmetros das lesões-alvo, progressão indeterminada de lesão não-alvo ou aparecimento de novas lesões	≥ 4 novas lesões de menos de 1 cm de diâmetro funcional ou ≥ 3 novas lesões de mais de 1,0 cm de diâmetro funcional ou ≥ 2 novas lesões de mais de 1,5 cm de diâmetro funcional	> 30% de aumento na soma do pico de SUV de 5 lesões
Estabilidade metabólica da doença (EMD)	Não atende aos critérios de RMC, RMP ou PMD	< 25% de aumento no SUV tumoral ou diminuição de < 15% e aumento não visível da extensão de captação tumoral de FDG - ¹⁸ F (20% na maior dimensão)	Nem regressão suficiente do tumor, nem crescimento do tumor para porcentagem de RMP ou PMD ou mudança no pico SUV PERCIST em 3-4 semanas. *SUV pico ≤ 15,5% → Nenhum benefício clínico *SUL pico > 15,5% → Benefício clínico	Não atende aos critérios de RMC, RMP ou PMD	Não atende aos critérios de RMC, RMP ou PMD
Resposta metabólica parcial (RMP)	> 30% de redução relativa e > 0,8 de redução absoluta do pico de SUV na lesão mais quente	15-25% de redução do SUV do tumor após 1 ciclo de terapia e > 25% de redução após mais de 1 ciclo de terapia	≥ 30% de redução na soma dos diâmetros das lesões-alvo; lesões não-alvo podem persistir, mas sem progressão indeterminada	Resolução completa de alguma das lesões FDG-ávidas, sem aparecimento de novas lesões FDG-ávidas	Caso a soma do pico de SUV tenha diminuído pelo menos em 30%
Resposta metabólica completa (RMC)	Resolução completa da captação de FDG dentro da lesão-alvo e redução de todas as outras lesões aos níveis de BG	Resolução completa da captação de FDG dentro do tumor, de modo que seja indistinguível do tecido normal de entorno	Desaparecimento de todas as lesões-alvo e não-alvo; todos os linfonodos com < 10 mm no eixo curto	Resolução completa de todas as lesões FDG-ávidas pré-existent. Sem novas lesões FDG-ávidas	Resolução de todas as lesões malignas; atribuído como zero de pico de SUL para análise quantitativa

SUV: Standard Uptake Value; acrescentar todas as abreviações citadas no quadro

Fonte: Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021

1.7. Papel do protocolo CI de PET/CT-FDG-¹⁸F no MMelanoma

O MMelanoma tem alto potencial de disseminação para qualquer local, por vias linfática e vascular. As metástases do MMelanoma, em geral, progridem de modo ordenado para os linfonodos regionais.⁴⁸ Entretanto, metástases extranodais, devido à disseminação hematogênica, podem ocorrer concomitantemente à infiltração linfonodal, ou em até 30% dos casos, na ausência de envolvimento nodal.^{37,49} Devido ao fato da disseminação hematogênica resultar em metástases em qualquer parte do corpo, somada ao alto potencial infiltrativo do MMelanoma e ao fato de que o tumor primário pode estar presente em locais cutâneos e não cutâneos, o protocolo CI no PET/CT é amplamente defendido e realizado.^{49,50}

Todavia, a realização de rotina do protocolo CI, com a inclusão dos membros inferiores (MMII), tem diversas desvantagens. Entre elas, requer prolongar o tempo de aquisição das imagens em até 30 minutos e, conseqüentemente, aumentar o tempo de processamento e de análise. Tal extensão de tempo pode impactar no bem estar dos pacientes e limita a capacidade de realização de exames durante a prática diária. Além disso, a exposição adicional à radiação não é desprezível, principalmente nos pacientes jovens e naqueles em que a varredura de vigilância é realizada de forma frequente.^{49,51}

Nos pacientes sem envolvimento primário ou metastático conhecido em MMII, o protocolo CI parece oferecer valor adicional insignificante e não alterar o manejo terapêutico.^{37,49,51,52,53} A taxa de metástases não esperadas em MMII variou de 0,4% a 1,2%, sendo que em nenhum dos casos a infiltração era isolada.^{49,50,52,54}

Por outro lado, a realização da PET/CT-FDG-¹⁸F CI pode fornecer informações úteis nos pacientes com lesões primárias ou secundárias conhecidas envolvendo os MMII, como a presença de lesões residuais ou de recidiva local. Além disso, nos pacientes com melanoma metastático de sítio primário desconhecido, o protocolo CI do PET/CT-FDG-¹⁸F também é indicado, já que pode localizar o tumor primário e, assim, influenciar o manejo do tratamento.⁴⁹

O período decorrido entre a exérese da lesão primária está significativamente relacionado à disseminação do MMelanoma para os MMII,³⁷ assim como a presença

de metástase linfonodal regional durante o estadiamento. Dessa forma, é importante a avaliação clínica individualizada, em que a atenção deve ser focada aos MMII com o decorrer do tempo e se houver detecção de metástases em um outro sítio.³⁷

1.7.1. Dosimetria

Existe um compromisso entre a exposição radioativa e a melhor qualidade de imagem possível para a correta interpretação. A melhoria/manutenção da qualidade de imagem tem relação com o equipamento, os parâmetros e o tempo de aquisição de imagens e a quantidade de material radioativo administrado.

O maior número de *beds* realizado em aquisição CI, tem impacto direto no tempo de aquisição e na quantidade de material radioativo, sendo praticamente o dobro e, conseqüentemente, impactam na radiação recebida pelo paciente (dose efetiva) e na radiação exposta aos funcionários que realizam o exame. No protocolo CI, a dose efetiva está estimada entre 37 a 40 mSv. Para o protocolo RC, há uma redução de dose efetiva em torno de 2 mSv.

Justificativa

Baseado nas características agressivas do MMelanoma, na utilidade da PET/CT-FDG-¹⁸F como uma ferramenta sensível para detectar lesões primárias e metastáticas e, principalmente, nas recomendações crescentes visando minimizar a exposição da radiação ionizante aos pacientes e à equipe operacional, este estudo visa documentar os locais do sítio primário e de metástases de MMelanoma por meio da PET/CT-FDG-¹⁸F e a frequência de metástases não esperadas em MMSS e em MMII.

Além disso, há o objetivo de avaliar o valor adicional da realização de PET/CT-FDG-¹⁸F CI em relação à aquisição RC em portadores de MMelanoma e, se possível, o impacto de manejo clínico desses pacientes.

Hipótese

Embora existam recomendações da aquisição de PET/CT-¹⁸F CI para portadores de MMelanoma, alguns trabalhos científicos indicam que a documentação de metástases em MMSS e MMII não altera a tomada de decisão para a indicação do tratamento devido à raridade de metástases isoladas nessas áreas.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Verificar os locais de sítio primário e de metástases de MMelanoma por meio de PET/CT-FDG-¹⁸F e a frequência de metástases isoladas não esperadas em MMSS e em MMII em portadores de MMelanoma com PET/CT-FDG-¹⁸F e correlacionar com dados clínicos e resultados anatomopatológicos.

2.2. Objetivos específicos:

2.2.1. Verificar os locais do sítio primário do MMelanoma e frequências

2.2.2. Verificar a frequência de pacientes com metástase isolada (como único foco) em MMSS e em MMII

2.2.3. Verificar a frequência de metástases em membros e possível associação de variáveis clínica e patológica

2.2.4. Proposta de protocolo de aquisição de imagens PET/CT-FDG-¹⁸F

Casuística e Metodologia

3. Casuística e Metodologia

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal observacional descritivo, com coleta retrospectiva de dados de pacientes submetidos ao PET/CT-FDG-¹⁸F e com diagnóstico de MMelanoma. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp sob o número 4.295.930 de 23 de setembro de 2020 (Anexo 1).

3.2. Local e período de desenvolvimento da pesquisa

Este estudo foi realizado na Unidade Campimagem da Dimen Medicina Nuclear Ltda, localizada na cidade de Campinas, uma clínica privada de diagnóstico por imagem. A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2020 a janeiro de 2022.

3.3. Participantes

Critérios de inclusão:

Foram selecionados para este estudo exames PET/CT-FDG-¹⁸F de portadores de MMelanoma confirmados por estudo anatomopatológico (AP). Para pacientes que realizaram mais de um estudo, somente o primeiro foi incluído.

Critérios de exclusão:

Foram excluídos deste estudo:

- Todos os exames PET/CT-FDG-¹⁸F de pacientes que realizaram mais de um exame, exceto o primeiro já selecionado;
- Todos os exames PET/CT-FDG-¹⁸F de pacientes com diagnóstico de outros tumores, além do MMelanoma.

Após avaliação dos critérios, a amostra foi composta por um exame para cada paciente.

3.4. Métodos

3.4.1. PET/CT-FDG-¹⁸F

Todos os exames PET/CT-FDG-¹⁸F CI foram realizados segundo conduta padrão do serviço. Os pacientes receberam 0,13 mCi/kg de peso de FDG-¹⁸F, administrado por via venosa, em jejum mínimo de oito horas. No jantar do dia anterior, os pacientes foram orientados a fazer uma refeição pobre em carboidratos. O valor da glicemia capilar previamente à administração da dose do radiotraçador foi menor que 180 mg/dL.

A atividade de dose do protocolo RC utilizada no serviço é de 0,10 mCi/kg de peso. Entretanto, para estudos CI, conforme indicado para a investigação de portadores de MMelanoma, o serviço utiliza atividade de dose maior, de 0,13 mCi/kg, pois o intervalo de tempo de aquisição é maior e a meia-vida do radioisótopo, curta.

Após um período de repouso de 60 a 90 minutos após a injeção de FDG-¹⁸F, a aquisição das imagens foi realizada em equipamento PET/CT (*Biography mCT*, Siemens Healthineers, Chicago, EUA). A aquisição das imagens metabólicas não foi concomitante com a aquisição das imagens tomográficas. Inicia-se pela TC

convencional CI e imediatamente a seguir, com o paciente na mesma posição, a aquisição das imagens funcionais foi realizada. A aquisição da varredura CI das imagens metabólicas não é contínua como a TC, por outro lado, é realizada por segmentos (*bed*), sendo que cada segmento percorre 16 cm e tem duração de 90 segundos. Existe uma faixa de sobreposição de um *bed* a outro de 33% (*overlap*).

O número de *beds* da varredura varia conforme a altura do paciente. Quanto mais alto o paciente, maior foi o número de *beds* e, conseqüentemente, maior o tempo de aquisição. A duração da aquisição RC, em geral, durou de 15 a 20 minutos. Quando se realiza o protocolo CI, o tempo de aquisição praticamente duplica.

Ao finalizar a aquisição, a reconstrução tomográfica foi realizada através do algoritmo iterativo *Ordered Subsets Expectation Maximization* (OSEM), com aplicação de filtro passa-baixa pós reconstrução. No processo de reconstrução foi realizada a correção de atenuação, através de algoritmo que utilizou a imagem de TC adquirida previamente à imagem de PET.

Após a reconstrução, as imagens foram avaliadas por um médico nuclear e um radiologista. A análise semi-quantitativa foi realizada em todas as lesões neoplásicas por meio de *software* específico do equipamento, utilizando a variável *Standard Uptake Value* (SUV), a qual forneceu informação semi-quantitativa do metabolismo da glicose nos tecidos, já comparando a captação no tecido em relação à distribuição mássica homogênea, processo conhecido como normalização pela dose injetada e pelo peso do paciente.

3.5. Análise estatística

3.5.1. Análises Descritivas

Análises descritivas foram realizadas para as variáveis contínuas e categóricas. Dados números foram apresentados por valores de média $\pm$ desvio padrão, valores de máximo e mínimo. Variáveis nominais foram apresentadas em frequência ou proporções, apresentadas em porcentagens. Intervalo de confiança de 95%.

3.5.2. Análises Inferenciais

Para as variáveis quantitativas intervalares, foram realizados Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov, antes de se definir as demais análises inferenciais.

Foram utilizados testes de associação para variáveis qualitativas nominais e categóricas, utilizando Chi-Quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fischer, Coeficiente de Correlação de Pearson para testar correlação entre variáveis qualitativas ordinais e variáveis qualitativas ordinais *versus* variáveis quantitativas intervalar e teste de Mann-Whitney para testar diferença de variáveis quantitativas entre grupos formados por variáveis qualitativas nominais. O nível de significância foi considerado quando $p < 0,05$ e o poder estatístico mínimo, de 80%. O *software* utilizado foi o SPSS v. 22.0.

Resultados

3. RESULTADOS

O levantamento inicial no banco de dados identificou 941 exames PET/CT-FDG-¹⁸F em portadores de MMelanoma. Quatro pacientes, que realizaram um total de 13 exames, eram portadores de outro tipo de tumor além do MMelanoma e foram excluídos dessa amostra. Entre os portadores exclusivos do MMelanoma, foi observado que 259 pacientes realizaram um só exame e 163 pacientes realizaram mais de um exame (2-16 exames/pacientes), totalizando 669 exames neste grupo. Para esses últimos, foi selecionado somente o primeiro exame realizado na Clínica, sendo então excluídos 506 exames.

A amostra final desta pesquisa foi então composta por 422 pacientes, com seleção apenas de um PET/CT-FDG-¹⁸F por paciente. A figura 4 apresenta o fluxograma da seleção.

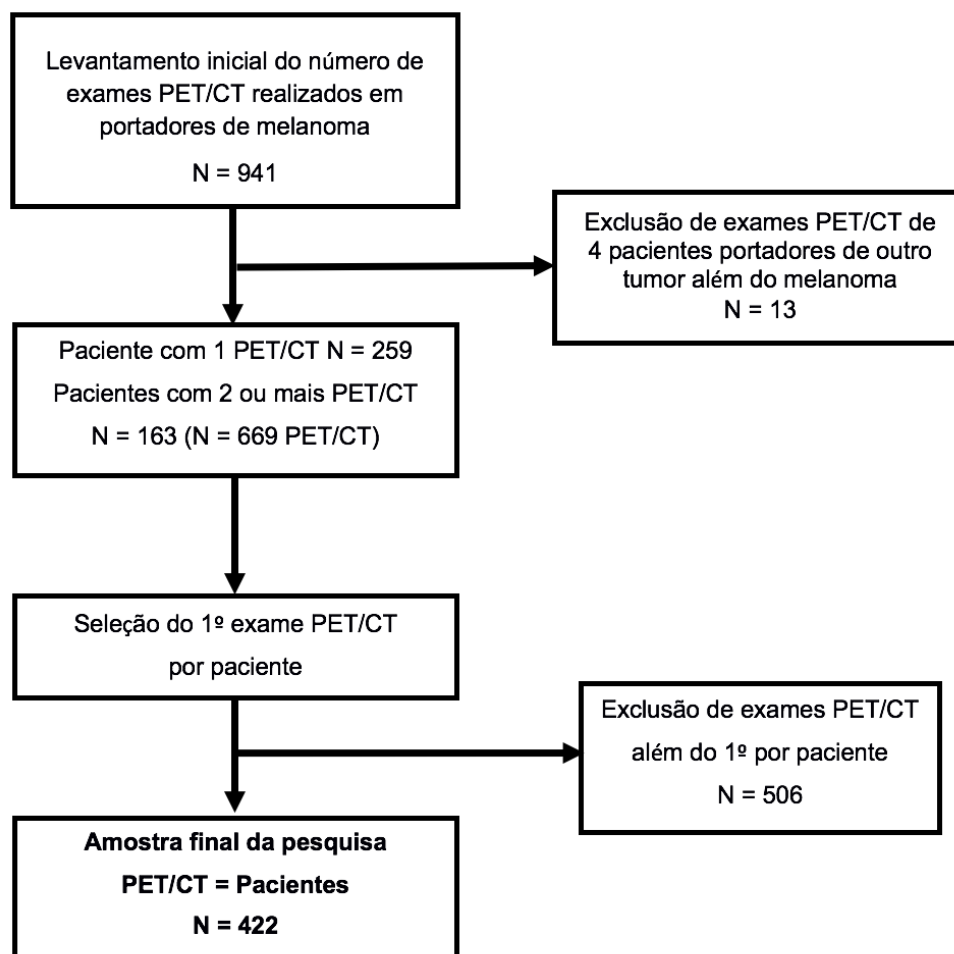


Figura 4. Fluxograma da seleção até a amostra final da pesquisa.

A amostra dos pacientes foi composta por 422 pacientes adultos, **idade média** de $62,15 \pm 15,38$ anos (28 a 97 anos), sem diferença de **sexo**, sendo 223 (52,8%) do sexo masculino e 199 (47,16%) do sexo feminino. Houve predominância quase absoluta da **raça** branca ($n = 410$; 97,16%) seguida da parda ($n = 10$; 2,37%) e, após, da amarela ($n = 01$; 0,24%) e negra ($n = 01$; 0,24%). O critério de raça foi definido baseado na autodeclaração dos pacientes.

As **indicações** para realização do PET/CT-FDG- ^{18}F foram de estadiamento ($n = 148$; 35,07%), de reestadiamento ($n = 175$; 41,47%) e de avaliação de terapia ($n = 99$; 23,46%). **A média do intervalo de tempo entre o diagnóstico e a realização do PET/CT-FDG- ^{18}F** foi ampla, variando de um a 324 meses ($38,23 \pm 52,89$ meses), sendo

menor para o estadiamento ($2,94 \pm 2,58$ meses; 01 - 15 meses). O intervalo foi maior para as outras indicações: avaliação de terapia ($57,34 \pm 60,17$ meses; 01 - 288 meses) e reestadiamento ($57,04 \pm 55,59$ meses; 03 - 324 meses).

Em relação à **localização da lesão primária**, houve predominância de lesões cutâneas, sendo a região torácica a mais frequente. Lesões primárias em membros estiveram presentes em 30,57%. O olho foi o local mais frequente entre os melanomas não cutâneos. As lesões de sítio desconhecido representaram quase 10% da amostra, apresentados na **tabela 1**. Pacientes com **estádios** mais avançados foram mais frequentes na população estudada, representada na **tabela 2**.

Tabela 1. Estatística descritiva da localização dos sítios primários de 422 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.

LOCALIZAÇÃO	N	F (%)
Cutâneos	363	86,02%
Região torácica	129	30,57%
Membros inferiores	85	20,14%
Região cefálica	51	12,08%
Membros superiores	49	11,61%
Região abdominal	22	5,21%
Região pélvica	16	3,79%
Região cervical	10	2,37%
Região pélvica e membro inferior (duas lesões primárias)	01	0,24%
Não Cutâneos	20	4,74%
Olho	09	2,13%
Reto	03	0,71%
Intestino delgado	02	0,47%
Vagina	02	0,47%
Cavidade nasal	01	0,24%
Palato duro	01	0,24%
Seios da face	01	0,24%
Vulva	01	0,24%
Sítios primários desconhecidos	39	9,24%
Total	422	100%

MMelanoma: melanoma maligno; **N:** número de pacientes; **F:** frequência expressa em porcentagem (%)

Tabela 2. Estatística descritiva do estadio clínico de 388 portadores de MMelanoma submetidos ao PET/CT-FDG-¹⁸F, Dimen Campinas, 2022.

ESTADIO CLÍNICO	N	F (%)
0	02	0,51%
IA	44	11,34%
IB	54	13,92%
IIA	20	5,15%
IIB	14	3,61%
IIC	09	2,32%
III	107	27,56%
IV	138	35,57%
Total	388	100%

MMelanoma: melanoma maligno; **N:** número de pacientes; **F:** frequência expressa em porcentagem (%)

Missing: 34 (31 sem informação; 3 não haviam realizado cirurgia prévia)

A maioria dos pacientes já havia sido submetida a algum tipo de **procedimento**, antes da realização do PET/CT-FDG-¹⁸F. As **tabelas 3 e 4** apresentam, respectivamente, os tipos de abordagens cirúrgicas e de tratamento. Entre as cirúrgicas houve predominância da exérese da lesão primária, enquanto na terapia, de imunoterapia, associadas ou não a outros procedimentos.

Tabela 3. Estatística descritiva de abordagem cirúrgica pré PET/CT-FDG-¹⁸F de 422 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.

ABORDAGEM CIRÚRGICA PRÉ PET/CT-FDG-¹⁸F	N	F (%)
Tipos de abordagem cirúrgica	392	92,9%
Biópsia	15	3,55%
Exérese da lesão primária	243	57,58%
Exérese da lesão primária + ampliação margens	33	7,82%
Exérese da lesão primária + ampliação margens + linfadenectomia	03	0,71%
Exérese da lesão primária + linfadenectomia	59	13,98%
Exérese da lesão primária + linfadenectomia + amputação do hálux	01	0,24%
Exérese da lesão primária + enucleação ocular	01	0,24%
Exérese da lesão primária + lobectomia cerebral	05	1,18%
Exérese da lesão primária + amputação do hálux	04	0,95%
Exérese da lesão primária + esplenectomia	01	0,24%
Exérese da lesão primária + craniotomia + cérebro	05	1,18%
Exérese da lesão primária + retirada arcos costais	01	0,24%
Linfadenectomia	06	1,42%
Enucleação ocular	07	1,66%
Craniotomia + cérebro	05	1,18%
Amputação hálux	02	0,47%
Retirada de músculo em hemitórax	01	0,24%
Não realizaram cirurgia prévia	30	7,1%
Total	422	100%

MMelanoma: melanoma maligno; **N:** número de pacientes; **F:** frequência expressa em porcentagem (%)

Tabela 4. Estatística descritiva de tratamentos prévios realizados em 422 portadores de MMelanoma submetidos ao PET/CT-FDG-¹⁸F, Dimen Campinas, 2022.

TRATAMENTOS PRÉ PET/CT-FDG-¹⁸F	N	F (%)
Tratamentos realizados	145	34,36%
Imunoterapia	114	27,01%
Imunoterapia somente	57	13,51%
Imunoterapia + radioterapia (RTX)	27	6,40%
Imunoterapia + RTX + quimioterapia (QT)	12	2,84%
Imunoterapia + QT (04 em andamento)	15	3,55%
Imunoterapia + QT + terapia alvo	01	0,24%
Imunoterapia + terapia alvo	02	0,47%
Radioterapia somente (01 em andamento)	13	3,08%
Quimioterapia (QT)	16	3,79%
QT (02 em andamento)	09	2,13%
QT + RTX (03 em andamento)	07	0,95%
Terapia alvo	01	0,24%
Braquiterapia	01	0,24%
Não realizaram tratamento prévio	277	65,64%
Total	422	100%

MMelanoma: melanoma maligno; **N:** número de pacientes; **F:** frequência expressa em porcentagem (%); **RTX:** radioterapia; **QT:** Quimioterapia

Em relação aos **resultados da PET/CT-FDG-¹⁸F**, 221 pacientes apresentaram resultados negativos (52,37%) e 201 positivos (47,63%). Entre os positivos, uma pequena minoria apresentou positividade somente na lesão primária (N = 06; N0,M0), seguida de acometimento linfonodal exclusivo (N+) (N= 57; N+M0). Nesse subgrupo a positividade em linfonodos satélite foi a mais frequente. A maioria tinha metástases à distância (M1), associada (N+;M1) ou não (N0;M1) à positividade em linfonodos (**Tabela 5**). **A figura 5** ilustra exemplos da PET/CT-FDG-¹⁸F obtidos nessa amostra.

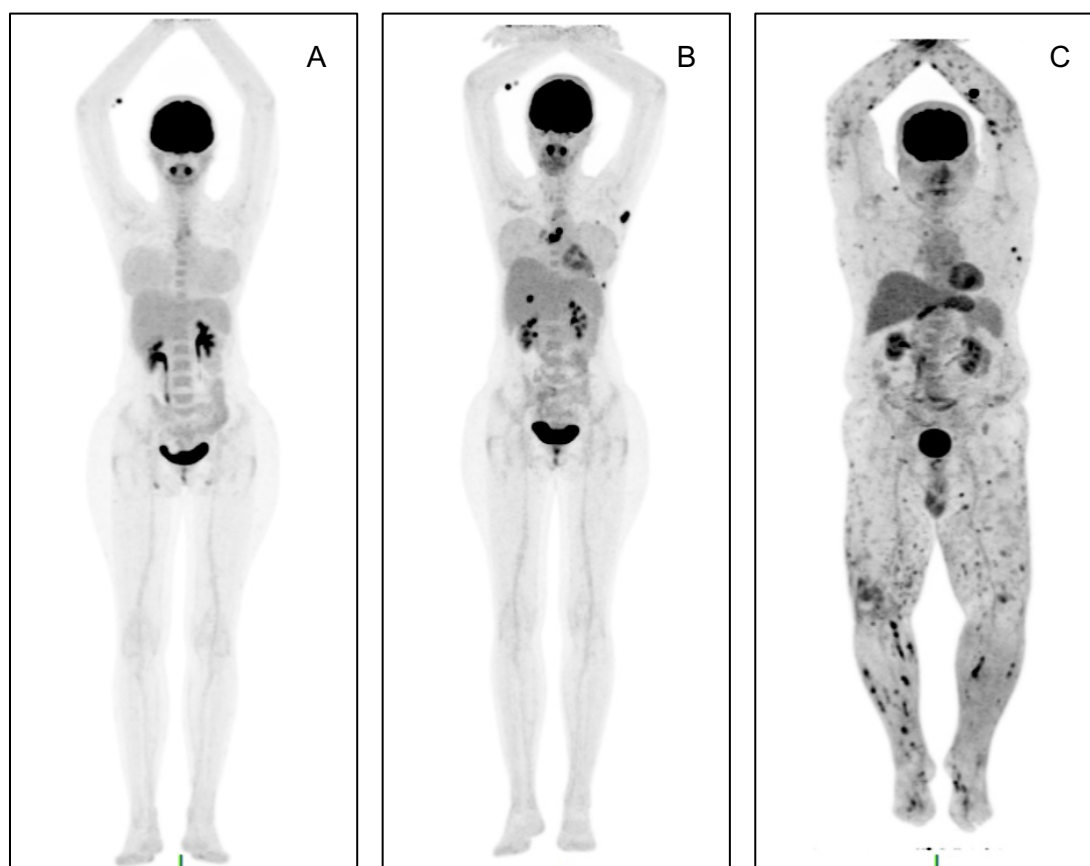


Figura 5. Resultados da PET/CT-FDG-¹⁸F CI. **A:** Normal. **B.** Metástases em órgãos do tronco. **C.** Metástases em órgãos do tronco associadas à metástase em membros.

Tabela 5. Estatística descritiva dos resultados da PET/CT-FDG-¹⁸F de 422 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.

RESULTADOS DE PET/CT-FDG-¹⁸F	N	F (%)
Positivo	201	47,63%
Tumor primário	06	1,42%
Perna	03	0,71%
Cervical	01	0,24%
Olho	01	0,24%
Pé	01	0,24%
Linfonodos (LN)	57	13,51%
LN satélite	22	5,21%
Linfonodos não regionais	13	3,08%
LN satélite + linfonodo sentinela (LNS)	07	1,66%
LN regionais	06	1,42%
LNS	05	1,18%
LN em trânsito + LNS	01	0,24%
LN satélite + LN não regionais	01	0,24%
LNS + LN não regionais	01	0,24%
LN em trânsito + LNS + LN não regionais	01	0,24%
Metástases à distância (M1)	138	32,70%
Sem linfonodos associados (M1; N0))	33	7,82%
Com linfonodos associados (M1; N+)	105	24,88%
Negativo	221	52,36%
Total	422	100%

MMelanoma: melanoma maligno; **N:** número de pacientes; **F:** frequência expressa em porcentagem (%)

Nenhum paciente apresentou metástase isolada em membros superiores e/ou inferiores. No mínimo, havia uma outra metástase também na região do tronco.

Com a finalidade de verificar se existe associação de variáveis clínicas e/ou patológicas associadas à presença de metástases em membros, inicialmente os pacientes foram divididos em dois subgrupos, baseado na presença ou ausência de metástase em membros, sendo denominados:

Grupo M1 (GM1): todos os pacientes que apresentaram metástases à distância independentemente da localização (N = 138);

Esse grupo foi dividido em dois subgrupos:

- **Subgrupo M1 Membros (M1 membros):** todos os pacientes que apresentaram metástases à distância em membros, independente da presença ou não de metástases em outros locais (N = 42)
- **Subgrupo M1 sem metástase em membros (M1 não membros):** todos os pacientes que apresentam metástases à distância em qualquer localização, com exceção dos membros (N = 96)

Em relação à **localização dos tumores primários**, observou-se que os tumores primários que apresentaram maior frequência de metástases à distância foram aqueles localizados em região torácica, em membros inferiores e em sítio primário desconhecido. No subgrupo **M1 não membros**, houve predominância de serem originadas em região torácica em quase 30% dos casos e depois, com aproximadamente metade dessa frequência, de sítio desconhecido e de membros superiores.

Para o subgrupo **M1 em membros**, o sítio primário mais frequente foi o localizado em membros inferiores, seguido da região torácica e do sítio primário desconhecido. **Nenhum paciente com tumor primário localizado em MMSS ou em tecido não cutâneo (MMelanoma não cutâneo) apresentou metástase para membros.** Por sua vez, o tumor primário localizado em MMSS foi o 3º local a apresentar metástases à distância. **A tabela 6** apresenta os locais dos tumores primários e a frequência de metástases para os subgrupos M1 membros e M1 não membros.

Tabela 6. Locais de tumores primários e frequência de metástases à distância em 138 portadores de MMelanoma, dicotomizados nos subgrupos M1 não membros e M1 membros, Dimen Campinas, 2022

Locais de metástases	M1 não membros (N=96)			M1 membros (N=42)			G M1 (N=138)		
Locais tumores primários	n	%	c	n	%	c	n	%	c
Região Torácica	28	29,17%	1 ^a	10	23,81%	2 ^a	38	27,54%	1 ^a
Desconhecido	15	15,63%	2 ^a	9	21,43%	3 ^a	24	17,39%	2 ^a
Membros inferiores	8	8,33%	5 ^a	12	28,57%	1 ^a	20	14,49%	3 ^a
Região Cefálica	11	11,46%	4 ^a	7	16,67%	4 ^a	18	13,04%	4 ^a
Membros Superiores	13	13,54%	3 ^a	0			13	9,42%	5 ^a
Região abdominal	5	5,21%	6 ^a	2	4,76%	5 ^a	7	5,07%	6 ^a
Região Pélvica	4	4,17%	7 ^a	1	2,38%	6 ^a	5	3,62%	7 ^a
Região Cervical	3	3,13%	8 ^a	0			3	2,17%	8 ^a
Região Pélvica e Membros Inferiores (2 lesões)	1	1,04%	10 ^a	1	2,38%	7 ^a	2	1,45%	9 ^a
Olho	2	2,08%	9 ^a	0			2	1,45%	9 ^a
Reto	1	1,04%	10 ^a	0			1	0,72%	10 ^a
Intestino Delgado	1	1,04%	10 ^a	0			1	0,72%	10 ^a
Vagina	1	1,04%	10 ^a	0			1	0,72%	10 ^a
Cavidade Nasal	1	1,04%	10 ^a	0			1	0,72%	10 ^a
Seios da Face	1	1,04%	10 ^a	0			1	0,72%	10 ^a
Vulva	1	1,04%	10 ^a	0			1	0,72%	10 ^a
TOTAL DE LOCAIS	216			223			439		

MMelanoma: melanoma maligno; **GM1:** metástases à distância – dicotomizada em **M1 não membros:** sem metástase em membros e em **M1 membros:** com metástase em membros
n: número de locais positivos, **%** porcentagem; **c:** classificação

O **número de locais com metástases** variou de um a 11 no grupo GM1. Em média, cada paciente apresentou **3,18 ± 2,25** órgãos com metástases à distância. No entanto, quando a amostra foi dicotomizada em dois grupos, (M1 membros x M1 não membros), observou-se que **portadores de metástases em membros (M1 membros) praticamente apresentavam o dobro de locais de infiltração secundária em relação àqueles sem metástases em membros (M1 não membros)**.

Ressalta-se ainda que, para este estudo, foi contabilizado o número de estruturas/órgãos com metástases. Caso existisse mais de uma lesão metastática em um mesmo órgão, a infiltração secundária foi contabilizada apenas uma vez. Tais dados estão apresentados na **tabela 7**.

Tabela 7. Número de locais de metástases distribuídos no Grupo M1 e subgrupos M1 membros e M1 não membros, de 138 portadores de MM com metástase à distância, Dimen Campinas, 2022.

Grupos	N	Média	DP	Mediana	Min-Max
M1 não membros (96 pacientes)	216	2,25	1,45	2,00	1 - 6
M1 membros (42 pacientes)	223	5,31	2,31	5,00	2 - 11
GM1 (138 pacientes)	439	3,18	2,25	2,5	1 - 11

O pulmão foi o local mais frequente das metástase. A presença de metástases em MMSS e em MMII não foi infrequente, ocupando, respectivamente, a 5ª e a 7ª posição. Evidenciou-se, também, diferença dos **locais de metástases** nos subgrupos. **Enquanto o subgrupo M1 não membros acompanha o grupo GM1, com predominância de metástase em pulmão, o subgrupo M1 membros apresentou maior frequência de metástase associada à pele.** A **tabela 8** apresenta detalhes dessas informações. Um dado adicional observado foi que, em quase a totalidade dos pacientes com metástases em MMSS ou em MMII, havia associação de metástases cutâneas ou ósseas. Somente um paciente de cada subgrupo não teve esse achado.

Tabela 8. Locais de metástases à distância em 138 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.

	M1 não membros			M1 membros			Total G1 M1		
Local	n	%	c	n	%	c	n	%	c
Pulmão	58	26,85%	1 ^a	25	11,21%	4 ^a	83	18,91%	1 ^a
Pele	19	8,80%	5 ^a	33	14,80%	1 ^a	52	11,85%	2 ^a
Osso	30	13,89%	2 ^a	21	9,42%	5 ^a	51	11,62%	3 ^a
Fígado	27	12,50%	3 ^a	7	3,14%	9 ^a	34	7,74%	4 ^a
Membros superiores	0	0,00%	12 ^a	32	14,35%	2 ^a	32	7,29%	5 ^a
Cérebro	21	9,72%	4 ^a	10	4,48%	8 ^a	31	7,06%	6 ^a
Membros inferiores	0	0,00%	12 ^a	30	13,45%	3 ^a	30	6,83%	7 ^a
Músculo	10	4,63%	7 ^a	18	8,07%	6 ^a	28	6,38%	8 ^a
Intestino	16	7,41%	6 ^a	10	4,48%	8 ^a	26	5,92%	9 ^a
Adrenal	9	4,17%	8 ^a	11	4,93%	7 ^a	20	4,56%	10 ^a
Baço	9	4,17%	8 ^a	5	2,24%	10 ^a	14	3,19%	11 ^a
Coração	3	1,39%	10 ^a	7	3,14%	9 ^a	10	2,28%	12 ^a
Pâncreas	0			5	2,24%	10 ^a	5	1,14%	13 ^a
Estômago	4	1,85%	9 ^a	1	0,45%	12 ^a	5	1,14%	13 ^a
Parótida	3	1,39%	10 ^a	1	0,45%	12 ^a	4	0,91%	14 ^a
Tireóide	0			3	1,35%	11 ^a	3	0,68%	15 ^a
Mama	2	0,93%	11 ^a	1	0,45%	12 ^a	3	0,68%	15 ^a
Rim	1	0,46%	12 ^a	1	0,45%	12 ^a	2	0,46%	16 ^a
Medula óssea	1	0,46%	12 ^a	1	0,45%	12 ^a	2	0,46%	16 ^a
Vesícula biliar	0			1	0,45%	12 ^a	1	0,23%	17 ^a
Olho	1	0,46%	12 ^a	0			1	0,23%	17 ^a
Ovário	1	0,46%	12 ^a	0			1	0,23%	17 ^a
Útero	1	0,46%	12 ^a	0			1	0,23%	17 ^a
TOTAL DE LOCAIS	216			223			439		

MMelanoma: Melanoma maligno; **M1:** metástases à distância – dicotomizada em **M1 não membros:** sem metástase em membros e em **M1 membros:** com metástase em membros
n: número de locais positivos, **%** porcentagem; **c:** classificação

Devido à metodologia de aquisição do PET/CT, na intenção de verificar a possibilidade de exclusão de *beds* adicionais para os MMSS ou MMII e também pela aparente diferença de distribuição da topografia das lesões primárias observada na tabela 6, optou-se pela realização de **análises inferenciais com enfoque em membros superiores (M1 MMSS) ou membros inferiores (M1 MMII) isoladamente**, tendo como objetivo avaliar se as variáveis testadas (estádio P, critérios anatomopatológicos, número de órgãos com metástases e $SUV_{m\acute{a}x}$) estão associadas ou não à presença ou ausência de metástases nesses locais.

O **estádio P** não influenciou na presença ou ausência de metástases em MMSS ou MMII. (Tabela 9).

Tabela 9: Correlação do estadio P com metástases membros superiores ou inferiores em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.

Estadio T	M1 MMSS				M1 MMII			
	Ausente	Presente	Total	<i>p</i> *	Ausente	Presente	Total	<i>p</i> *
pT1	11	02	13	0,06	12	01	13	0,545
pT2	12	0	12		09	03	12	
pT3	20	12	32		24	08	32	
pT4	25	08	33		24	09	33	
Total	68	22	90**		69	21	90**	

M1 MMSS: metástases em membros superiores com ou sem metástases em membros inferiores; **M1 MMII:** metástases em membros inferiores com ou sem metástases em membros superiores; *p*: nível de significância
 *Teste Qui Quadrado de Person ($p < 0,05$)
 ** missing = 06

Entre os **critérios anatomopatológicos** analisados, somente o **índice mitótico** mostrou associação significativa entre os grupos com e sem infiltração secundária de MMII, sem relação, entretanto, entre os grupos com e sem metástases em MMSS. (Tabelas 10, 11 e 12).

Portadores de metástases em MMSS e em MMII apresentaram maior **número de metástases** (Tabela 13).

E por fim, foi verificado que maiores valores de **SUV_{máx}** estão associados aos portadores de metástases em MMSS ou em MMII. (Tabela 14).

Tabela 10. Estatística descritiva do índice mitótico e Breslow com metástases em MMSS ou em MMII em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.

Variável	GRUPO	N	Média	DP	IC 95%	Min	Max	p
ÍNDICE MITÓTICO	MMSS	Ausente	65	7,45	7,67	[5,55;9,35]	01	51
		Presente	22	7,95	4,41	[6,00;9,91]	01	19
	MMII	Ausente	66	7,24	7,57	[5,38;9,10]	01	51
		Presente	21	8,62	4,58	[6,54;10,70]	01	19
BRESLOW	MMSS	Ausente	68	3,68	2,67	[3,03;4,32]	0,00	12,20
		Presente	22	4,14	1,73	[3,37;4,90]	0,70	7,00
	MMII	Ausente	69	3,67	2,59	[3,04;4,29]	0,00	12,20
		Presente	21	4,19	2,04	[3,26;5,12]	0,70	7,00

M1 MMSS: metástases em membros superiores com ou sem metástases em membros inferiores; **M1 MMII:** metástases em membros inferiores com ou sem metástases em membros superiores; p: nível de significância

* Teste de Mann-Whitney, p< 0,05

** missing = 06

Tabela 11. Correlação da classificação de Clark com metástases em MMSS ou MMII em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.

CLARK	M1 MMSS				M1 MMII			
	Ausente	Presente	Total	<i>p</i> *	Ausente	Presente	Total	<i>p</i> *
0	01	00	01	0,802	00	00	01	0,146
II	02	00	02		02	00	02	
III	13	04	17		15	05	17	
IV	42	13	55		43	12	55	
V	10	05	15		08	07	15	
Total	68	22	90**		69	21	90**	

M1 MMMSS: metástases em membros superiores com ou sem metástases em membros inferiores; **M1 MMII:** metástases em membros inferiores com ou sem metástases em membros superiores; **MMelanoma:** melanoma maligno *p*: nível de significância

*Teste Qui Quadrado de Person ($p < 0,05$)

** missing = 06

Tabela 12: Correlação da classificação de ulceração com metástases em MMSS ou MMII em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.

ULCERAÇÃO	M1 MMSS				M1 MMII			
	Ausente	Presente	Total	<i>p</i> *	Ausente	Presente	Total	<i>p</i> *
Ausente	35	12	47	0,802	36	11	47	1,00
Presente	33	10	43		33	10	43	
Total	68	22	90**		69	21	90**	

M1 MMMSS: metástases em membros superiores com ou sem metástases em membros inferiores; **M1 MMII:** metástases em membros inferiores com ou sem metástases em membros superiores; *p*: nível de significância

*Teste Qui Quadrado de Person ($p < 0,05$)

** missing = 06

Tabela 13. Estatística descritiva do número de metástases com MMSS ou MMII em portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.Dimen Campinas, 2022.

Variável	GRUPO		N	Média	DP	IC 95%	Min	Max	p
NÚMERO DE ÓRGÃOS COM META	MMSS	Ausente	106	2,41	1,50	[2,12;2,70]	01	06	<0,0005
		Presente	32	5,81	2,43	[4,94;6,69]	02	11	
	MMII	Ausente	108	2,44	1,55	[2,14;2,73]	01	07	<0,0005
		Presente	30	5,93	2,35	[5,06;6,81)	02	11	

M1 MMMSS: metástases em membros superiores com ou sem metástases em membros inferiores; **M1 MMII:** metástases em membros inferiores com ou sem metástases em membros superiores; **MMelanoma:** melanoma maligno p: nível de significância

* Teste de Mann-Whitney, p< 0,05

Tabela 14. Análise de diferença de SUV_{máx} para pacientes com ausência ou presença de metástases em MMSS ou em MMII.

Variável	GRUPO		N	Média	DP	IC 95%	Min	Max	p
SUV _{max}	MMSS	Ausente	103	13,70	9,87	[11,34;15,10]	1,60	57,10	<0,0005
		Presente	32	20,96	13,29	[16,17;25,75]	2,90	62,30	
	MMII	Ausente	105	13,60	9,70	[11,19;14,94]	1,60	57,10	<0,0005
		Presente	30	21,86	13,52	[16,81;26,91]	4,70	62,30	

M1 MMMSS: metástases em membros superiores com ou sem metástases em membros inferiores; **M1 MMII:** metástases em membros inferiores com ou sem metástases em membros superiores; **MMelanoma:** melanoma maligno p: nível de significância

* Teste de Mann-Whitney, p< 0,05

Como sugestão de examinadores da Banca de Qualificação, uma análise adicional foi realizada com foco financeiro, visando avaliar a possível redução de custos.

A **tabela 15** apresenta os valores estimados dos custos parciais mínimos para a realização do PET/CT-FDG-¹⁸F CI e RC, para comparação. **Devido à necessidade de apresentação da versão final para inclusão no repositório institucional em tempo determinado e, alguns valores não foram disponibilizados até o momento, os valores dos custos estão incompletos.** Não estão incluídos a depreciação do equipamento, estimado em 2 milhões em 10 anos, recursos humanos da recepção entre outros. Para o cálculo, foi considerado indivíduo com 70 kg e 1,70 m e considerado quantidade de 0,13 mCi/Kg/peso (9,1 mCi) para o PET CI e 0,10 mCi/Kg/peso (7 mCi), após decaimento radioativo. O valor de 1mCi comprado é de R\$ 58,00 e, após decaimento, foi de R\$95,64 para o PET CI e de R\$ 99,42 para o PET RC.

Os valores que diferem nos dois procedimentos serão apresentados separadamente. Os valores idênticos, uma vez só. Os valores apresentados aos recursos humanos da equipe operacional foram os valores líquidos e os mínimos por lei. Foi apresentada uma média dos valores para os médicos.

Com os valores estimados para os dois tipos de aquisição, ocorrerá redução de custos na aquisição de PET/CT-FDG-¹⁸F RC de 21,5% do custo total de cada exame. O impacto é maior no custo destinado aos recursos humanos (50%). Os outros componentes apresentam impacto menor: medicamentos de 17,9%, insumos de 16,73% e tempo de 13%.

Tabela 15: Avaliação de custo/redução parciais e subestimados comparando a aquisição de PET/CT-FDG-¹⁸F CI e RC. Levantamento de valores realizados em julho de 2022.

Componentes para a realização do exame	QUANTIDADE	QTDE	VALOR UNITÁRIO	CUSTO REAL	CI	Proposta RC	REDUÇÃO
Material radioativo					R\$ 970,00	R\$ 796,00	R\$ 174,00
Radiotraçador	CI: 15mCi RC: 12mCi	15 mCi 12 mCi	1mCi comprado R\$58,00	0,13mCix70x95,64 0,10mCix70x99,42	R\$ 870,00	R\$ 696,00	
Transporte	1,00	1	100	100	R\$ 100,00	R\$ 100,00	
Insumos/Materiais					R\$ 385,17	R\$ 326,01	R\$ 59,16
KIT enfermagem	1	1	R\$ 50,00		R\$ 50,00	R\$ 50,00	
Custo direto por corte da tomografia	CI= 600 RC = 300	600 300	R\$ 0,15	0,15x600 0,15x300	R\$ 90,00	R\$ 45,00	
Papel fotográfico impressão exame	CI =08 RC = 05	8 5	R\$ 4,72	4,72X8=37,76 4,72x5=23,6	R\$ 37,76	R\$ 23,60	
Lanche do paciente	1	1	R\$ 1,30	1,3	R\$ 1,30	R\$ 1,30	
Armazenamento de prontuário	1	1	R\$ 3,20	R\$ 3,20	R\$ 3,20	R\$ 3,20	
Calibração equipamentos	1	1	R\$ 0,60	R\$ 0,60	R\$ 0,60	R\$ 0,60	
Call Center	1	1	R\$ 0,88	R\$ 0,88	R\$ 0,88	R\$ 0,88	
Contabilidade	1	1	R\$ 5,53	R\$ 5,53	R\$ 5,53	R\$ 5,53	
Correios - envio do exame	1	1	R\$ 17,50	R\$ 17,50	R\$ 17,50	R\$ 17,50	
Dosímetro	1	1	R\$ 0,33	R\$ 0,33	R\$ 0,33	R\$ 0,33	
Manutenção do elevador	1	1	R\$ 0,90	R\$ 0,90	R\$ 0,90	R\$ 0,90	
Manutenção do equipamento	1	1	R\$ 123,30	R\$ 123,30	R\$ 123,30	R\$ 123,30	
Material gráfico	1	1	R\$ 11,39	R\$ 11,39	R\$ 11,39	R\$ 11,39	
Aluguel predial	1	1	R\$ 31,60	R\$ 31,60	R\$ 31,60	R\$ 31,60	
Manutenção predial	1	1	R\$ 1,83	R\$ 1,83	R\$ 1,83	R\$ 1,83	
Impressora papel fotográfico	1	1	R\$ 9,05	R\$ 9,05	R\$ 9,05	R\$ 9,05	
Tempo	QTDE (min)	QTDE	VALOR UNITÁRIO	CUSTO REAL	R\$ 45,00	R\$ 39,00	R\$ 6,00
Uso da Sala	CI= 30 RC = 14		Rateio água/luz	CI = R\$ 45,00 RC = R\$ 39,00	R\$ 45,00	R\$ 39,00	
Agendamento vaga de exame PET	CI = 02 RC = 01	40 min 20 min					
Recursos Humanos	QUANTIDADE	tempo trabalhado (min)	VALOR UNITÁRIO	CUSTO REAL	R\$ 194,90	R\$ 98,60	R\$ 96,30
Médico Nuclear	1	CI = 30 RC= 15	Valor médio	30X1,75 = 52,50 15X1,75 = 26,25	R\$ 52,50	R\$ 26,25	
Médico radiologista	1	CI = 30 RC= 15	Valor médio	30X1,75 = 52,50 15X1,75 = 26,25	R\$ 52,50	R\$ 26,25	
Biomédico	2	CI = 40 RC = 20	0,73 min – mínimo líquido	0,73x40 x2 = 58,40 0,73x20 x2 = 29,20	R\$ 58,40	R\$ 29,20	

Enfermagem	1	CI = 40 RC = 20	0,73 min – mínimo líquido	0,73x40x1= 29,20 0,73x20x1= 14,60	R\$ 29,20	R\$ 14,60	
Recepcionista	1	CI = 15 RC = 15	0,08 min – mínimo líquido	0,08x15x1= 1,20 0,08x15x1= 1,20	R\$ 1,20	R\$ 1,20	
Serviços Gerais	1	CI = 30 RC = 30	0,036 min – mínimo líquido	0,036x30x1= 1,10 0,036x30x1= 1,10	R\$ 1,10	R\$ 1,10	
ESTIMATIVA CUSTO PARCIAL MÍNIMO POR EXAME (sem inclusão de depreciação do equipamento)					R\$ 1.595,07	R\$ 1.259,61	R\$ 335,46
ESTIMATIVA CUSTO PARCIAL MENSAL	(Número de dias do mês)	22 dias	CI = 1.595,07 RC = 1.259,61	Custo Real de cada componente X Número de dias do mês	R\$ 35.091,54	R\$ 27.711,42	R\$ 7.380,12
ESTIMATIVA CUSTO PARCIAL ANUAL	(Número de Meses do ano)	12 meses	CI= 35.091,54 RC=27.711,42	Custo Real de cada componente X Número de Meses do ano	R\$ 421.098,48	R\$ 332.537,04	R\$ 88.561,44

CI: PET corpo inteiro; RC: PET raiz da coxa; **Kit enfermagem**: Material enfermagem (seringa, soro, equipo, gaze, curativo, lençol descartável, teste de glicemia); **Calibração equipamentos** (termômetro, balança, etc); **Uso da sala**: Baseado no rateio de custos como água/esgoto, energia elétrica

Em relação ao acréscimo de **dose efetiva ao paciente**, foi estimado em aumento de 30% relacionado à maior atividade de dose do FDG-¹⁸F. Os valores estimados para o PET/CT RC é de 7,5 mSv e para o CI de 9,75 mSv. Em relação à **exposição pela TC**, embora o número de cortes seja o dobro na aquisição CI, a exposição não dobra, visto que a área exposta em membros é menor, comparada ao tronco. A estimativa é de aumento de 2,25 mSv.

Além da comparação de redução de custos, foram realizadas também cálculo de porcentagem de aumento de **exposição da equipe operacional ou indivíduo ocupacionalmente exposto (IOE)** por atividade executada durante o procedimento de PET/CT-FDG-¹⁸F. Em média, o IOE tem um acréscimo de 30% de exposição radioativa, sendo o mais expressivo na monitoração direta durante a execução do exame. **As tabelas 16, 17 e 18** apresentam tais resultados, assim como explanação detalhada da base do cálculo.

Os IOEs exercem diversas etapas para a realização de um exame, as quais são listadas abaixo, apresentando entre parênteses o tempo médio (em minutos) para execução da tarefa (DT), o instante de tempo (em minutos) desde o início da retirada

da dose (t) e se o IOE está exposto diretamente ou com blindagem interposta entre ele e a fonte. Assim, estima-se a dose gerada a um metro de distância da fonte em cada atividade. Esse processo foi feito para o PET/CT-FDG-¹⁸F RC, e para o protocolo PET/CT-FDG-¹⁸F CI no MMelanoma. Apesar da dose estimada ser a um metro de distância, a proporcionalidade entre a dose real recebida e a dose a um metro é mantida, portanto é possível estimar o aumento percentual de dose no exercício de cada atividade do IOE.

RC (0,10 mCi/Kg)

- Retirar a dose para administrar no paciente (DT=2 min, t=0 min, exposto)
- Transportar a dose até o local de injeção (DT=1 min t=5 min, exposto)
- Administrar a dose no paciente (DT=5 min, t=10 min, exposto)
- Esperar o repouso do paciente (DT=45 min, t=15 min, exposto com blindagem)
- Acompanhar o paciente até o WC (DT=1 min, t=60 min, exposto)
- Acompanhar o paciente até a Sala de Exames (DT=1 min, t=65 min, exposto)
- Posicionar o paciente na maca (DT=3 min, t=66 min, exposto)
- Acompanhar o paciente no comando (DT=20 min, t=69 min, exposto com blindagem)
- Retirar o paciente da maca (DT=3 min, t=89 min, exposto)
- Acompanhar o paciente até o local de saída (DT=1 min, t=92 min, exposto)

CI (0,13 mCi/Kg)

- Retirar a dose para administrar no paciente (DT=2 min, t=0 min, exposto)
- Transportar a dose até o local de injeção (DT=1 min, t=5 min, exposto)
- Administrar a dose no paciente (DT=5 min, t=10 min, exposto)
- Esperar o repouso do paciente (DT=50 min, t=50 min, exposto com blindagem)
- Acompanhar o paciente até o WC (DT=1 min, t=60 min, exposto)
- Acompanhar o paciente até a Sala de Exames (DT=1 min, t=65 min, exposto)
- Posicionar o paciente na maca (DT=3 min, t=66 min, exposto)

- Acompanhar o paciente no comando (DT=40 min, t=89 min, exposto com blindagem)
- Retirar o paciente da maca (DT=3 min t=109 min, exposto)
- Acompanhar o paciente até o local de saída (DT=1 min, t=112 min, exposto)

Com base nessas informações, é possível calcular a dose a um metro de distância, considerando a atividade radioativa no início de cada etapa e tempo decorrido para sua execução, a fórmula do cálculo da dose é:

$$Dose = 1,443 \cdot \left(\frac{\tau_{1/2}}{DT} \right) \cdot (1 - e^{-0,693 \cdot t / \tau_{1/2}}) \cdot A_{0/etapa} \cdot DT$$

Onde

$$A_{0/etapa} = A_0 \cdot e^{-0,693 \cdot t / \tau_{1/2}}.$$

Com base nas etapas e suas informações e as equações acima, chegamos nas seguintes tabelas com cálculos de dose a um metro em cada etapa em cada protocolo, considerando um paciente de 70 Kg:

PROTOCOLO RC

- Protocolo = 0,10 mCi/Kg
- Peso = 70 Kg
- 10% de dose retirada a mais para compensar o BG da seringa
- $A_0 = 7,7 \text{ mCi}$
- $\Gamma_{511\text{KeV}} = 0,143 \mu\text{Sv.m}^2/\text{MBq.h}$ (fora do paciente)
- $\Gamma_{511\text{KeV}} = 0,092 \mu\text{Sv.m}^2/\text{MBq.h}$ (dentro do paciente)
-

Tabela 16. Cálculo de porcentagem de aumento de exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada durante o procedimento de PET/CT-FDG-¹⁸F RC

ATIVIDADE	T (min)	DT (min)	A _{0/etapa} (mCi)	DOSE A 1 METRO (μSv)
Retirar a dose para administrar no paciente (DT=2 min, t=0 min, exposto)	0	2	7,700	1,349
Transportar a dose até o local de injeção (DT=1 min, t=5 min, exposto)	5	1	7,461	0,656
Administrar a dose no paciente (DT=5 min, t=10 min, exposto)	10	5	7,229	3,138
Esperar o repouso do paciente (DT=45 min, t=15 min, exposto com blindagem)	15	45	7,004	15,566
Acompanhar o paciente até o WC (DT=1 min, t=60 min, exposto)	60	1	5,272	0,298
Acompanhar o paciente até a Sala de Exames (DT=1 min, t=65 min, exposto)	65	1	5,108	0,289
Posicionar o paciente na maca (DT=3 min, t=66 min, exposto)	66	3	5,076	0,856
Acompanhar o paciente no comando (DT=20 min, t=69 min, exposto com blindagem)	69	20	4,981	5,310
Retirar o paciente da maca (DT=3 min, t=89 min, exposto)	89	3	4,390	0,740
Acompanhar o paciente até o local de saída (DT=1 min t=92 min, exposto)	92	1	4,308	0,244

PET/CT-FDG-¹⁸F RC: PET/CT até a raiz da coxa; **IOE:** indivíduo ocupacionalmente exposto; **T:** o instante de tempo (em minutos) desde o início da retirada da dose **DT:** tempo médio (em minutos) para execução da tarefa; **A_{0/etapa}:**Atividade de FDG-¹⁸F, em mCi, por etapa do procedimento; min: minuto(s)

PROTOCOLO CI

- Protocolo = 0,13 mCi/Kg
- Peso = 70 Kg
- 10% de dose retirada a mais para compensar o BG da seringa
- $A_0 = 10,01 \text{ mCi}$
- $\Gamma_{511\text{KeV}} = 0,143 \mu\text{Sv.m}^2/\text{MBq.h}$ (fora do paciente)
- $\Gamma_{511\text{KeV}} = 0,092 \mu\text{Sv.m}^2/\text{MBq.h}$ (dentro do paciente)

Tabela 17. Cálculo de porcentagem de aumento de exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada durante o procedimento de PET/CT-FDG-¹⁸F CI

ATIVIDADE	T (min)	DT (min)	A _{0/etapa} (mCi)	DOSE A 1 METRO (μSv)
Retirar a dose para administrar no paciente (DT=2 min, t=0 min, exposto)	0	2	10,010	1,754
Transportar a dose até o local de injeção (DT=1 min, t=5 min, exposto)	5	1	9,699	0,853
Administrar a dose no paciente (DT=5 min, t=10 min, exposto)	10	5	9,398	4,079
Esperar o repouso do paciente (DT=45 min, t=15 min, exposto com blindagem)	15	45	9,106	20,236
Acompanhar o paciente até o WC (DT=1 min, t=60 min, exposto)	60	1	6,854	0,388
Acompanhar o paciente até a Sala de Exames (DT=1 min, t=65 min, exposto)	65	1	6,641	0,376
Posicionar o paciente na maca (DT=3 min, t=66 min, exposto)	66	3	6,599	1,113
Acompanhar o paciente no comando (DT=40 min, t=69 min, exposto com blindagem)	69	40	6,475	12,986
Retirar o paciente da maca (DT=3 min, t=109 min, exposto)	109	3	5,030	0,848
Acompanhar o paciente até o local de saída (DT=1 min, t=112 min, exposto)	112	1	4,936	0,279

PET/CT-FDG-¹⁸F CI: PET/CT corpo inteiro; **IOE:** indivíduo ocupacionalmente exposto; **T:** o instante de tempo (em minutos) desde o início da retirada da dose **DT:** tempo médio (em minutos) para execução da tarefa; **A_{0/etapa}:** Atividade de FDG-¹⁸F, em mCi, por etapa do procedimento; min: minuto(s)

Tabela 18. Comparação da exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada durante o procedimento de PET/CT-FDG-¹⁸F RC. e PET/CT-FDG-¹⁸F CI.

ATIVIDADE	RC DOSE A 1 METRO (μ Sv)	CI DOSE A 1 METRO (μ Sv)	AUMENTO CI (%)
Retirar a dose para administrar no paciente (convencional vs melanoma)	1,349	1,754	30,0%
Transportar a dose até o local de injeção (DT=1 min, t=5 min, exposto)	0,656	0,853	30,0%
Administrar a dose no paciente (DT=5 min, t=10 min, exposto)	3,138	4,079	30,0%
Esperar o repouso do paciente (DT=45 min t=15 min, exposto com blindagem)	15,566	20,236	30,0%
Acompanhar o paciente até o WC (DT=1 min t=60 min, exposto)	0,298	0,388	30,0%
Acompanhar o paciente até a Sala de Exames (DT=1 min, t=65 min, exposto)	0,289	0,376	30,0%
Posicionar o paciente na maca (DT=3 min t=66 min, exposto)	0,856	1,113	30,0%
Acompanhar o paciente no comando (DT=40 min, t=69 min, exposto com blindagem)	5,310	12,986	144,6%
Retirar o paciente da maca (DT=3 min, t=109 min, exposto)	0,740	0,848	14,6%
Acompanhar o paciente até o local de saída (DT=1 min, t=112 min, exposto)	0,244	0,279	14,6%

PET/CT-FDG-¹⁸F CI: PET/CT corpo inteiro; **PET/CT-FDG-¹⁸F RC:** PET/CT até a raiz da coxa; **IOE:** indivíduo ocupacionalmente exposto; **T:** o instante de tempo (em minutos) desde o início da retirada da dose **DT:** tempo médio (em minutos) para execução da tarefa; **A₀/etapa:** Atividade de FDG-¹⁸F, em mCi, por etapa do procedimento; min: minuto(s)

4.1. Resumo dos resultados na amostra analisada

1. Nenhum paciente que foi submetido ao PET/CT-¹⁸F DG apresentou metástases isolada em MMSS ou MMII no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2022, independentemente da localização primária do tumor, da indicação do exame (estadiamento, reestadiamento ou avaliação de terapia), duração da doença, sexo, idade, raça, tipo de tratamento, estadiamento P, variáveis do estudo anátomo patológico;
2. Melanomas primários não cutâneos não apresentaram metástases para membros;
3. Lesões primárias do MMelanoma em MMSS não apresentaram metástases para MMII;
4. Aproximadamente 21% de tumores desconhecidos apresentam metástases para membros, porém sempre associados a outros locais de metástases em região do tronco;
5. Em quase 30% de lesões primárias de MMII apresentam metástases para os membros;
6. Pacientes com maior número de metástases se relacionam com metástases em membros
7. Índices mitóticos maiores têm associação com metástases em MMII;
8. Metástases em membros estão associados a valores de $SUV_{máx}$ maiores;
9. Embora os valores apresentados sejam ainda parciais e subestimados, ocorrerá redução de custos com aquisição de PET/CT-FDG-¹⁸F RC de 21,5% do custo total de cada exame. O impacto é maior no custo destinado aos recursos humanos (50%). Os outros componentes apresentam impacto menor: medicamentos de 17,9%, insumos de 16,73% e tempo de 13%.
10. Foi estimado em aumento de dose efetiva de 30% para o paciente, relacionado à maior atividade de dose do FDG-¹⁸F. Os valores estimados para o PET/CT RC é de 7,5 mSv e para o CI, de 9,75 mSv. Em relação à exposição à TC, embora o número de cortes seja o dobro na aquisição de CI a exposição não dobra, visto

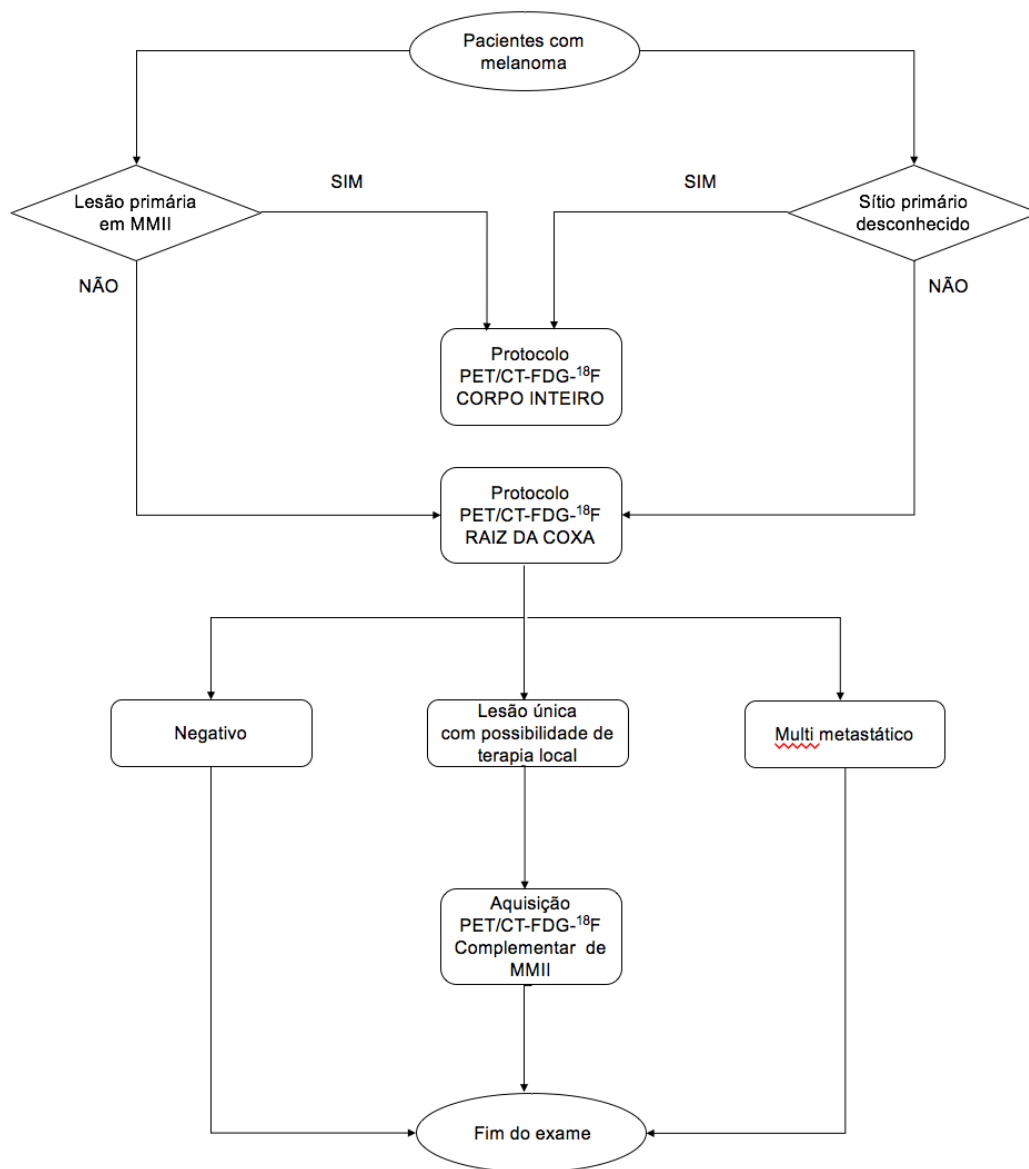
que a área exposta em membros é menor, comparada ao tronco. A estimativa de aumento é de 2mSv;

11. Em média, o IOE tem um acréscimo de 30% de exposição radioativa, sendo o mais expressivo na monitoração direta durante a execução do exame.

Atendendo às exigências do Programa de Pós Graduação Profissional em Medicina, com entrega de um processo ou produto tecnológico, optou-se pela escolha de um processo.

Baseado nos resultados apresentados, faz-se proposta de protocolo otimizado, não mais utilizando a aquisição de PETCT-FDG-¹⁸F CI de rotina. Propõe-se a investigação inicial com PETCT-FDG-¹⁸F RC. Em portadores de MMelanoma de sítio primário conhecido, à exceção dos membros inferiores, propõe-se a aquisição RC. Se o estudo for negativo ou positivo com multimetástases, propõe-se o fim do exame. Em positivos unimetastáticos, propõe-se a complementação do estudo com aquisição de membros. Em portadores de MMelanoma de sítio primário desconhecido e nos pacientes com lesão primária conhecida em MMII, mantém-se a aquisição CI. A figura a seguir apresenta o resumo desse protocolo.

4.2. Proposta de protocolo de aquisição de PET/CT-FDG-¹⁸F em portadores de MMelanoma (Figura 6).



Discussão

4. DISCUSSÃO

A reflexão constante da necessidade da realização de protocolo PET/CT-FDG-¹⁸F CI em todos portadores de MMelanoma de rotina estimulou essa pesquisa. Se por um lado pondera-se as características da patologia, por outro lado, pondera-se o real custo benefício considerando o valor adicional das informações obtidas pela inclusão dos membros no manejo clínico, assim como a exposição à radiação e o custo.

Nesse contexto, robusta revisão de literatura sobre o MMelanoma foi realizada para se conhecer mais detalhes sobre essa patologia e seu manejo clínico, assim como verificar o papel da investigação diagnóstica com PET/CT-FDG-¹⁸F para contextualizar e comparar aos resultados dessa pesquisa.

Na amostra analisada houve predominância de lesões malignas cutâneas, concordante com a literatura revisada.^{3,4} A região torácica, sobretudo o dorso, foi a região mais frequente, o que pode ser consequência da maior propensão à exposição UV, bem como da menor visualização desse sítio. Apesar da distribuição anatômica do melanoma ser variável, áreas mais expostas à luz solar tendem a ser mais suscetíveis ao desenvolvimento da lesão.⁷

Em relação aos fatores não modificáveis, a população caucasiana possui maior proporção de desenvolvimento do melanoma,^{3,4,9} concordante com a amostra estudada, em que a população quase absoluta se autodeclarou como branca. Quanto ao gênero acometido pelo melanoma, apesar da literatura mostrar predominância no sexo masculino, na população analisada houve equiparidade entre os gêneros^{3,4}. A idade se mostrou próxima à faixa etária no momento do diagnóstico, 62 e 57 anos, respectivamente.^{3,5,6}

Embora a recomendação para realização da PET/CT-FDG-¹⁸F seja para os estadios mais avançados, a partir do estadio IIIC, a amostra obteve dois picos de indicação, sendo os estadios IA e IB responsáveis por cerca de 25% da amostra. Os estadios mais avançados, representados por III e IV, representaram a maioria da população analisada, com, aproximadamente, 63% dos pacientes.

Pela alta capacidade de metastatização do MMelanoma, mesmo nos estadios iniciais e independente da espessura,²³ a realização da PET/CT-FDG-¹⁸F nos estadios IA e IB pode ser explicada, entre outras hipóteses, pela tentativa de assegurar a ausência de infiltrações secundárias, mesmo em estadios precoces. Outro fator que pode estar relacionado à maior realização da PET/CT-FDG-¹⁸F é a presença de alto índice mitótico e de ulceração, esta última relacionada ao estadio IB, também considerados fatores prognósticos de metastatização.¹³ Somado a isso, a amostra foi composta por uma maioria de pacientes provenientes do sistema de saúde suplementar, o que colabora para a obtenção de maiores recursos para acesso ao exame de PET/CT-FDG-¹⁸F. Estudos futuros avaliando a positividade da PET/CT-FDG-¹⁸F em estadios precoces com fatores relacionados à alta metastatização poderão ser conduzidos nessa amostra.

No entanto, a perspectiva de segurança do resultado negativo, principalmente nos estadios iniciais, é pouco significativa, uma vez que a da PET/CT-FDG-¹⁸F possui mínimo papel e baixa sensibilidade e especificidade nesses casos.^{20,35,36} A BLS é mandatória nesse contexto, visto que possui alto valor preditivo negativo e é o principal fator prognóstico do melanoma.^{13,22,55} Dessa forma, não pode ser substituída pela realização da PET/CT-FDG-¹⁸F, que possui sensibilidade de apenas 17%, quando comparado à BLS, para os estadios iniciais.³⁵ O maior conhecimento e divulgação sobre o papel da PET/CT-FDG-¹⁸F é importante, podendo evitar exames desnecessários que adicionarão mínimo ou nenhum efeito no planejamento terapêutico, além da exposição radiológica.

Quanto aos locais de infiltração secundária do MMelanoma, o pulmão foi o sítio mais frequente encontrado na amostra com PET/CT-FDG-¹⁸F positivo para metástases à distância, independente da presença de lesões em membros, presente em torno de 19%. Esse dado corrobora os resultados da literatura científica revisada a respeito do tema, que encontrou também o pulmão como o local mais frequente de infiltração secundária visceral.²⁰

Como resultado de maior relevância para os objetivos do trabalho exposto, verificou-se que nenhum, dos pacientes/exames analisados, apresentou metástase

isolada em MMSS e/ou MMII. Pacientes com metástases em membros havia, no mínimo, uma outra metástase associada na região do tronco.

A literatura científica indica o insignificante valor adicional de se utilizar os protocolos de aquisição de CI nos indivíduos sem envolvimento primário ou metastático conhecido em MMII.^{37,49,51,52,53} A taxa de infiltração secundária não esperada em MMII foi de até 1,2%^{49,50,52,54}, sendo que, em nenhum dos casos a ocorrência foi isolada, em concordância absoluta com esse estudo.

Em portadores de MMelanoma com lesões metastáticas à distância conhecidas, a presença ou não de lesões secundárias em membros não altera o manejo terapêutico.^{50,52,54,56} No estadio IV, com metástases, ressecadas ou não, o tratamento sistêmico é indicado devido às mutações genéticas, independente da presença de lesões em membros.⁵⁶ A presença de metástases cerebrais, particularmente, também contribui para a definição terapêutica, com benefícios de resposta por meio da associação das terapias com nivolumabe e ipilimumabe.⁵⁷

Além de não acrescentar benefícios no manejo da doença, o protocolo CI em pacientes com MMelanoma, parece possuir outras desvantagens. Os portadores do MMelanoma são expostos a dose adicional de radiação, com aumento na dose efetiva recebida, em função da realização da TC em membros inferiores e do recebimento de maior quantidade de FDG-¹⁸F.

Devido ao acréscimo de tempo para a aquisição das imagens CI, que será detalhado adiante, e a fim de que ocorra eventos estatísticos suficientes para a obtenção de imagens adequadas, o protocolo RC, com administração de dose de 0,10 mCi/Kg de FDG-¹⁸F é modificado para 0,13 mCi/kg de FDG-¹⁸F (limite superior do intervalo estipulado por diretrizes). Diante disso, foi evidenciado o aumento na dose efetiva de 2,25 mSv, por exame, o que, em um paciente que realiza a PET/CT-FDG-¹⁸F para monitoração terapêutica, pode não ser uma dose desprezível, principalmente nos indivíduos mais jovens.^{49,51}

Nessa situação, não apenas os pacientes são expostos a uma dose adicional de radiação, mas também os indivíduos ocupacionalmente expostos (IOE). De acordo com a avaliação realizada, os IOE, além do aumento da dose associada ao paciente, há também maior exposição pelo tempo de aquisição prolongado e pela exposição da TC.

Ainda no contexto sobre as desvantagens da realização do protocolo CI, há o tempo prolongado de aquisição do exame. O tempo para aquisição de imagens CI é o dobro do protocolo de imagens RC. Nessa realidade, é válido mencionar que o método possui artefatos limitantes de movimento e que o indivíduo é orientado a elevar os membros superiores durante a execução das imagens.

Tais fatores, diante de uma circunstância de suscetibilidade física e emocional, contribuem para que ocorra a depreciação de um fator subjetivo e não mensurável: o bem estar do paciente. Ademais, essa desvalorização ocorre às custas de um protocolo que, conforme os resultados expostos, não há necessidade de ser utilizado de forma generalizada nos portadores de MMelanoma.

Além do exposto anteriormente, há, ainda, o aumento dos gastos oriundos da realização do protocolo CI. Em uma análise financeira detalhada, com a consideração de diversos custos, incluindo insumos, medicação, aparelho, manutenções e recursos humanos, foi possível estimar, mesmo com dados incompletos e valores subestimados, o custo aproximado de R\$ 1.595,00 para a execução de um PET/CT-FDG-¹⁸F CI e de R\$1.260,00 para o protocolo RC. Essa diminuição dos custos, sob o pressuposto da média de vinte exames PET/CT-FDG-¹⁸F realizados em portadores de MMelanoma ao mês, resulta na redução de R\$ 89.168,64 ao ano. É importante esclarecer que o pagamento da PET/CT-FDG-¹⁸F - seja pelo Sistema Único de Saúde, pela saúde suplementar ou por meios particulares - não é alterado se o protocolo do exame é realizado de maneira convencional (RC) ou com a inclusão dos membros (CI).

Em adição ao maior custo, o tempo prolongado da realização do protocolo CI também limita a realização dos exames durante a prática diária, com o dobro de tempo para a aquisição e, conseqüentemente, a cada protocolo CI, um exame de protocolo RC deixa de ser realizado. A capacidade de realizar maior número de exames gera uma cascata de eventos, com o potencial de reduzir a fila de espera dos pacientes e, conseqüentemente, contribuir para diagnósticos mais efetivos e para o direcionamento precoce do manejo terapêutico adequado.

Dessa forma, os resultados apresentados por essa pesquisa e a ponderação das desvantagens relacionadas à aquisição sistemática do CI subsidia a proposta de triagem do protocolo da PET/CT-FDG-¹⁸F CI nos portadores de MMelanoma. A

indicação permanece em portadores de lesões primárias em extremidades ou em MMelanoma de sítio primário desconhecido. Para as outras situações, o exame pode ser iniciado pelo protocolo RC, o que poderá ser suficiente para o manejo do paciente.

Portanto, o estudo contribuiu para evidenciar o possível direcionamento dos protocolos de PET/CT-FDG-¹⁸F nos portadores de MMelanoma. Tal conduta otimizará o fluxo de atendimentos, sob o princípio da beneficência na prática médica.

Conclusão

5. CONCLUSÃO

Na amostra estudada, a PETCT-FDG-¹⁸F CI não mostrou valor adicional no estadiamento e consequente manejo terapêutico do MMelanoma. Protocolos otimizados de aquisição inicial com PETCT-FDG-¹⁸F RC podem ser indicados em subgrupos de portadores de MMelanoma.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society: cancer.org. 2022;1-14.1.800.227.2345. Disponível em <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html#references>.
2. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, McCubrey JA, Candido S, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2018;52(4):1071-1080.
3. Carr S, Smith S, Wernberg J. Epidemiology and Risk factors of melanoma: a review. *Surg Clin N Am*. 2020;100(1):1-12. DOI: 10.1016/j.suc.2019.09.005.
4. Bolick NL, Geller AC. Epidemiology of melanoma. *Hematol Oncol Clin*. 2021;35(1): 57-72.
5. Michelin O, Akooki van ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keiholz U et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:1894-1901.
6. Naik PP. Cutaneous Malignant Melanoma: A Review of Early Diagnosis and Management. *World J Oncol*. 2021;12(1):7-19.
7. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: a detailed study of 5141 lesions. *Australasian Journal of Dermatology*. 2020;61(2);125-33.
8. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous melanoma- a review in detection, staging, and management. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019;33(1):25-38. Doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.005.
9. International Agency for Research on Cancer. Melanoma of Skin. Global Cancer Observatory, 2020. Disponível em <https://www.iarc.who.int> Acessado em 22/04/2022.
10. Melo de AC, Wainstein JAA, Buzaid AC, Thuler LCS. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Research*. 2018;28:629-36.
11. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Disponível em: www.inca.gov.br.
12. Gutierrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review. *Melanoma Research*. 2020;30:62-70.
13. Damsky Jr WE, Rosenbaum LE, Bosenberg M. Decoding melanoma metastasis. *Cancers*. 2011;3:126-63. DOI: 10.3390/cancers3010126.
14. Grupo Brasileiro de Melanoma. Recomendações para o tratamento de melanoma cutâneo, 2019. Disponível em: <https://gbm.org.br>. Acessado em 22/04/2022.
15. Gershenwald JE, Acover RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
16. Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradela S, Moreno-Ramírez D, et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer medicine*. 2019;8(9): 4235-44. <https://doi.org/10.1002/cam4.2358>.
17. Gonzalez A. Sentinel Lymph Node Biopsy: Past and Present Implications for the Management of Cutaneous Melanoma with Nodal Metastasis. *American J Oncol*. 2018;19(1):24-30.
18. Quartuccio N, Siracusa M, Pappalardo M, Arnone A, Arnone G. Sentinel Node Identification in Melanoma: Current Clinical Impact, New Emerging SPECT Radiotracers and Technological Advancements. An Update of the Last Decade. *Current Radiopharmaceuticals*. 2020;13:32-41.
19. Antonialli AZ, Bertolli E, Macedo de MP, Pinto CAL, Calsavara VF et al. Como o índice mitótico impacta em pacientes com melanoma T1? Comparação entre a 7ª e 8ª edições do estadiamento do American Joint Committee on Cancer. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):691-5.

20. Burns D, George J, Aucoin D, Bower J, Burrell S, et al. The pathogenesis and clinical management of cutaneous melanoma: an evidence-based review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2019;50(3):460-9.
21. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S. *Cutaneous Melanoma*, 4th edition. Quality Medical Publishing: St. Louis, MO, USA, 2003.
22. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, 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;19:3622-34. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622.
23. Bedrosian I, Faries MB, Guerry D, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (≤ 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:262-7. Doi: 10.1007/s10434-000-0262-z.
24. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199-6206.
25. Leeneman B et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;5(5):825-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.01.225>.
26. Wolf IH, Richtig E, Kopera D, Helmut K. Locoregional cutaneous metastases of malignant melanoma and their management. *Dermatol Surg*. 2004;30:244-7. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30091.x.
27. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(4):364-376.
28. Moreira A, Heinzerling L, Bhardwaj N, Friedlander P. Current melanoma treatments: where do we stand? *Cancers*. 2021;13(2):221.
29. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:328-54.
30. Petroni D, Menichetti L, Poli M. Historical and radiopharmaceutical relevance of [^{18}F]FDG. *J Radioanal Nucl Chem*. 2020. 323(3):1017-31; <https://doi.org/10.1007/s10967-020-07013-y>.
31. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of F-18-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49(3): 480–508.
32. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1): 181–200.
33. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010 Dec;31(6):496-505.DOI: 10.1053/j.sult.2010.10.001.
34. Dinnes J, di Ruffano LF, Takwoingi Y, Cheung ST, Nathan P, Martin RN, et al. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7). doi:10.1002/14651858.CD012806.pub2.
35. Lin EC. Melanoma. In: Lin EC, Alavi A, editors. *PET and PET/CT: a clinical guide*. 3th ed. New York: Thieme;2019:232-8.
36. Schroer-Günther MA, Wolff RF, Westwood ME, Scheibler FJ, Schurmann C, Baumert BG, et al. F-18- fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev*. 2012;1(62):1-11. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-62>.
37. Plouznikoff N, Arsenault F. Factors linked to the metastatic spread of malignant cutaneous melanoma to the lower extremities in a retrospective ^{18}F -FDG PET/CT cohort. *Clinical Skin Cancer*. 2017;2(1-2):48-53. <https://doi.org/10.1016/j.clsc.2017.10.002>.

38. Lazaga FJ, Oz OK, Adams-Huet B, Anderson J, Mathews D. Comparison of whole-body versus limited whole-body 18F-FDG PET/CT scan in malignant cutaneous melanoma. *Clin Nucl Med*. 2013;38:882-4. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182a77cae.
39. Twycross SH, Burger H, Holness J. The utility of PET-CT in the staging and management of advanced and recurrent malignant melanoma. *S Afr J Surg*. 2019;57(3):44-9. <http://dx.doi.org/10.17159/2078-5151/2019/v57n3a2832>.
40. Schroer-Günther MA, Wolff RF, Westwood ME, Scheibler FJ, Schurmann C, Baumert BG, et al. F-18- fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev*. 2012;1(62):1-11. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-62>.
41. Groen LC, Lazarenko SV, Schreurs HW, Richir MC. Evaluation of PET/CT in patients with stage III malignant cutaneous melanoma. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;9(2):168-175. *ts Undergoing Restaging for Malignant Melanoma. Diagnostics*. 2022;12(3):595.
42. Niebling MG, Bastiaannet E, Hoekstra OS, Bonenkamp JJ, Koelemij R, Hoekstra HJ. Outcome of clinical stage III melanoma patients with FDG-PET and whole-body CT added to the diagnostic workup. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):3098-105. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2969-7>.
43. Holtkamp LH, Chakera AH, Fung S, Stretch JR, Saw RP, Lee K, et al. Staging 18F-FDG PET/CT influences the treatment plan in melanoma patients with satellite or in-transit metastases. *Melanoma Research*. 2020;30(4):358-63. doi: 10.1097/CMR.0000000000000666.
44. Bisschop C, de Heer EC, Brouwers AH, Hospers GAP, Jalving M. Rational use of 18F-FDG PET/CT in patients with advanced cutaneous melanoma: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020;153:103044. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103044>.
45. Ayati N, Sadeghi R, Kiamanesh Z, Lee ST, Zakavi SR, Scott AM. The value of 18F-FDG PET/CT for predicting or monitoring immunotherapy response in patients with metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:428-48. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04967-9>.
46. Hlongwa KN, Mokoala KM, Matsena-Zingoni Z, Vorster M, Sathekge MM. The Use of 18F-FDG PET/CT Metabolic Parameters in Predicting Overall Survival in Patients Undergoing Restaging for Malignant Melanoma. *Diagnostics*. 2022;12(3):595.
47. Lopci E, Hicks RJ, Dimitrakopoulou-Strauss A, Dercle L, Iravani A, Seban RD, et al. Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F] FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;1-19. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05780-2>.
48. Letier U, Meier F. The Natural Course of Cutaneous malignant melanoma. *J Surg Oncol* 2004;86:172-8.
49. Tan, J. C., & Chatterton, B. E. (2012). Is there an added clinical value of "true" whole body (18) F-FDG PET/CT imaging in patients with malignant melanoma? *Hellenic journal of nuclear medicine*, 15(3), 202-205. *Hell J Nucl Med* 2012;15(3):202-5.
50. Loffler M, Weckesser M, Franzius C et al. Malignant melanoma and 18F-FDG PET: Should the Whole Body Scan Include the Legs? *Nuklearmedizin* 2003;42:167-72.
51. Webb, H. R., Latifi, H. R., & Griffeth, L. K. Utility of whole-body (head-to-toe) PET/CT in the evaluation of melanoma and sarcoma patients. *Nuclear medicine communications*. 2018;39(1):68-73.
52. Osman M, Chaar B, Muzaffar R et al. 18F-FDG PET/CT in Patients with Cancer: Comparison of Whole Body and Limited Whole Body Technique. *Am J Roent* 2010;195:1397-403.
53. Querellou S, Keromnes N, Abgral R, Sassolas B, Le Roux PY, Cavarec MB, et al. Clinical and therapeutic impact of 18F-FDG PET/CT whole-body acquisition including lower limbs in patients with malignant melanoma. *Nuclear Medicine Communications*. 2010;31(9):766-72.

54. Niederkohr R, Rosenberg J, Shabo G, Quon A. Clinical Value of Including the Head and Lower Extremities in 18F-FDG PET/CT Imaging for Patients with Malignant Melanoma. *Nucl Med Comm* 2007;28:688-95.
55. Hardie CM, Allouni A, Edwards S, Ahmed N, Maraveyas A, Mateucci PL. PET-CT for staging pT4b melanomas prior to sentinel lymph node biopsy: A 5-year review. *Melanoma Rearch*. 2022;31(4):397-401. doi: 10.1097/CMR.0000000000000754.
56. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur. J. Cancer*. 2022;256-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.018>.
57. Di Giacomo AM, Maio M. Nivolumab plus ipilimumab in melanoma brain metastases. *The Lancet*. 2022;23(2);53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00001-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00001-8).

Appendice

8. APÊNDICE

8.1. Apêndice 1. Termo de Anuência Dimen



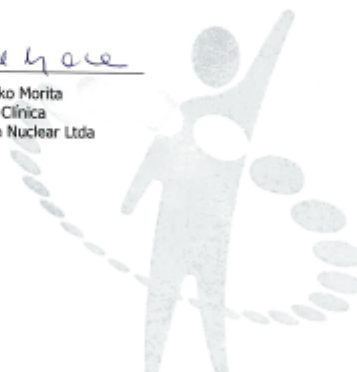
TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que temos conhecimento e estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado *PET-CT de corpo inteiro é necessário em pacientes com melanoma?* a ser desenvolvido pela pesquisadora Mayra Coimbra Gonçalves, com finalidade de dissertação de mestrado profissional junto à Unesp, orientada pela Professora Associada Sonia Marta Moriguchi, comprometendo a utilizar os dados da pesquisa somente para fins científicos mantendo o sigilo e garantindo a não utilização de informações em prejuízo de pessoas ou de comunidades.

Assumimos o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada nessa Instituição, no período de dois anos, com previsão de início em agosto de 2020, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP.

Campinas, 03 de agosto de 2020.

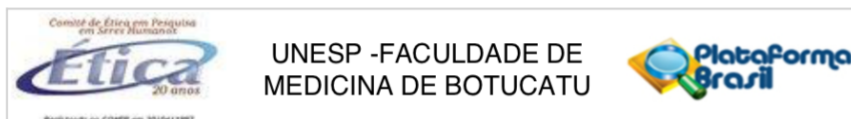

Dilma Mariko Morita
Diretora Clínica
Dimen Medicina Nuclear Ltda



Anexos

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PET-CT de corpo inteiro é necessário em pacientes com melanoma?

Pesquisador: Mayra Coimbra Gonçalves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34343020.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.295.930

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Projeto de Pesquisa com finalidade de dissertação de Mestrado Profissional junto ao Programa de Pós Graduação em Medicina – MEPAREM. O melanoma maligno (MM) de pele é uma das neoplasias com maior letalidade. Embora represente em torno de 4% dos cânceres dermatológicos, o melanoma é responsável por mais de 80% das mortes por câncer de pele, visto que o tipo metastático apresenta sobrevida em cinco anos de apenas 15%. A tomografia por emissão de pósitron associada à tomografia computadorizada (PET/CT) é um método diagnóstico híbrido que fornece informações metabólicas e anatômicas, sendo a fluorodeoxiglicose marcada com flúor 18 (FDG-18F) o radioindicador mais utilizado na rotina diagnóstica. De acordo com a facilidade de metastização existente no melanoma, com acometimento amplo e que pode ser encontrado em extremidades, é estabelecido, na prática clínica, o protocolo de realização do PET-CT de corpo inteiro para melanoma. Porém, a aquisição do PET-CT de corpo inteiro, incluindo os membros inferiores distais, pode ter pouco benefício no prognóstico do paciente portador de MM de pele.

A presente pesquisa visa verificar os locais do sítio primário e de metástases de MM por meio de PET/CTFDG-18F e a frequência de metástases não esperadas em membros superiores e inferiores de portadores de melanoma maligno com PET/CT-FDG- 18F e correlacionar com dados clínicos e resultados anatomopatológicos.

Para alcançar os objetivos propostos será realizada com coleta retrospectiva de dados de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.295.930

prontuários de portadores de melanoma confirmados por biópsia e submetidos ao PET/CT-FDG-18F. Serão incluídos dados de prontuários de 500 prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de melanoma que foram submetidos ao PET/CT-FDG-18F no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2020, na Dimen-Medicina Nuclear Ltda, sede em Campinas. A aquisição do exame para portadores de melanoma segue protocolo padronizado pela Instituição, com paciente em posição supina e braços elevados sobre a cabeça. Serão coletados dados de sítio da lesão primária, locais e número de metástases linfonodais, locais e número de metástases à distância, com foco especial nos membros superiores e inferiores.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Pacientes portadores de melanoma que realizaram PET-CT com FGD-18F na Dimen Medicina Nuclear, sede Campinas, no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar os locais do sítio primário e de metástases de MM por meio de PET/CT-FDG-18F e a frequência de metástases não esperadas em membros superiores e inferiores de portadores de melanoma maligno com PET/CT-FDG- 18F e correlacionar com dados clínicos e resultados anatomopatológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: mínimos e relacionados aos dados de identificação dos pacientes.

BENEFÍCIOS: aprimorar os protocolos de investigação diagnóstica em pacientes portadores de Melasma Maligno.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

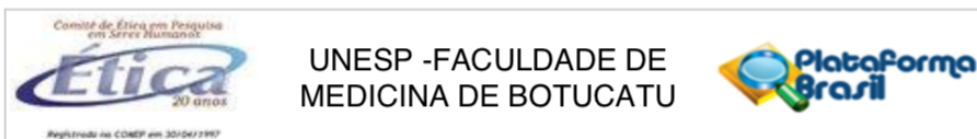
Trata-se de um estudo transversal, observacional, descritivo, com coleta retrospectiva de dados de prontuários de portadores de melanoma confirmados por biópsia e submetidos ao PET/CT-FDG-18F. Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE, que se justifica pois na referida clínica o paciente faz exames diagnósticos e não consultas de acompanhamento. Além disso, a letalidade da doença estudada é alta. Os pesquisadores apresentaram um orçamento estimado em R\$100,00 e informam que a pesquisa será realizada com financiamento próprio, sem qualquer ônus para a instituição proponente. O cronograma de execução adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram os seguintes documentos exigidos para a execução do projeto:

- Folha de Rosto

Endereço: Chácara Butignolli , s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.295.930

- Termo de Anuência Institucional - FMB
- Projeto de Pesquisa
- Termo de Anuência da DIMEN- Medicina Nuclear Ltda (Campinas)

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 23/09/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

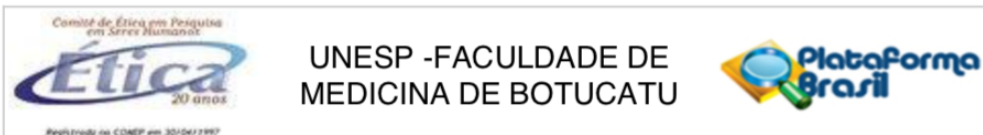
Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1578386.pdf	25/08/2020 12:02:51		Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_Dimen.pdf	25/08/2020 12:01:04	Mayra Coimbra Gonçalves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	GONCALVES_MC_PG_Meparem.pdf	01/07/2020 08:05:40	Mayra Coimbra Gonçalves	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	30/06/2020 20:43:32	Mayra Coimbra Gonçalves	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	30/06/2020 19:26:56	Mayra Coimbra Gonçalves	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.295.930

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 23 de Setembro de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

9.2. Anexo 2. Ficha de coleta

COLETA DE DADOS – PROTOCOLO 2020 MELANOMA PET/CT CORPO INTEIRO

VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS			
Nome:			
Código:			
Data Nascimento (dd/mm/aaaa)			
Idade (anos):			
Sexo: 1.Masculino 2.Feminino 3.Outra. resposta:			
Cor/Raça: 1.Branca 2.Negra 3.Parda 4.Amarela 5.outra: _____ SI.Sem informação (SI)			
Telefone de contato:			
Procedência:			
Médico(a) Solicitante:			
Clínica/Serviço:			
VARIÁVEIS CLÍNICAS/PET			
Data do PET/CT (dd/mm/aaa):			
No. de PET/CT realizados:			
Tempo de diagnóstico (meses):			
Indicação do PET/CT: 1.Estadiamento 2. Reestadiamento. 3. Avaliação terapia. 4.Outros:			
Região tumor primário: 1.Segmento cefálico. 2. Pescoço. 3. Região torácica 4.Região abdominal 5.Região pélvica 6.Membros superiores 7.Membros inferiores 8.Desconhecido. 9. Outros: SI			
LOCAL tumor primário (especificar):			
TIPO METASTASE LINFONODAL: 0.Não 1.Microsatélite 2.Satélite 3.Em transito 4.LNS 5.Regionais 6.Não regionais 7. Outros. Citar: SI			
Número de linfonodos envolvidos: 0.Ausente 1. Presente. Citar N°: SI			
Pesquisa LNS: 0. Não realizado 1.Negativo 2. Positivo SI			
METÁSTASE A DISTÂNCIA: 1.Ausente 2.Pulmão. 3.Fígado 4.Osso 5.Pele 6. Cérebro 7.Intestino 8.Músculo 9.Adrenal 10.Coração 11.Parótida 12.Rim. 13.Baço. 14.Mama 15.Tireoide 16.Medula óssea 17.Estômago 18.Pâncreas 19. MMSS 20. MMII 21. Outros. Citar:			
SUVmax:			
Local do SUV max:			
FOV: 1.Habitual 2. Com membros inferiores SI			
CIRURGIA			
Cirurgia data (dd/mm/aaaa):			
Tipo: 0. Não realizada. 1. Biópsia 2. Exérese lesão 3. Ampliação margens 4. Linfadenectomia 5. Outros. Citar:			
TRATAMENTO			
Quimioterapia: 0. Não realizou 1. Finalizada 2.Em andamento SI			
Radioterapia: 0. Não realizou 1. Finalizada. 2. Em andamento SI			
Radioterapia Local:			
Imunoterapia: 0. Não realizou 1. Sim . SI			
Braquiterapia: 0. Não realizou 1. Sim . SI			
Terapia-alvo 0. Não realizou 1. Sim			
ANATOMOPATOLÓGICO			
Cirurgia data (dd/mm/aaaa):			
Tipo: 0. Não realizada. 1. Biópsia 2. Exérese lesão 3. Ampliação margens 4. Linfadenectomia 5. Outros. Citar:			
Local:			
Bx disponível. 0. Não 1. Sim			
Espessura Breslow (mm): 0.Não aplicável 1. Valor: 2. SI			
Clark 0. Não disponível 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V			
Ulceração: 0.Ausente 1.Inespecífica 2.Presente 3. SI			
Índice Mitótico: 0. Não aplicável. 1: <1/mm ³ 2. ≥ 1/mm ³ (Valor:) ³ SI			
ESTADIAMENTO PATOLÓGICO: 0 IA IB IIA IIB IIC IIIA IIIB IIIC IIID IV SI			
ESTADIAMENTO CLÍNICO: 0 IA IB IIA IIB IIC III IV SI			
Evolução: 1. Sem doença ativa 2.Achados estáveis 3. Óbito. 4. Progressão de doença SI			
OBS:			
RESPONSÁVEL PELA COLETA: Data:			