




MELANOMA CUTÂNEO

AUTORES

Dr. Rodrigo Munhoz
Dr. Alberto Wainstein
Dr^a. Andreia Melo
Dr. João Duprat
Dr. Milton Barros
Dr. Rafael Schmerling
Dr. Francisco Aparecido Belfort
Dr. José Augusto Rinck Junior

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).



Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Comitee on Cancer</i>
BRAF	Gene ou proteína B-Raf
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
MEK	Gene ou proteína MEK
NE	Nível de evidência
PD	Progressão de doença
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
RM	Ressonância magnética
RX	Radiografia
TC	Tomografia computadorizada
VO	Via oral

Estadiamento (AJCC 8ª Edição)¹

Tumor

T	Espessura	Ulceração
pTx	Não avaliável	Não se aplica
pT0	Sem evidência de tumor primário	
pTis	Melanoma <i>in situ</i>	
pT1	≤1mm	Desconhecida
pT1a	<0,8mm	Sem ulceração
pT1b	<0,8mm	Com ulceração
	0,8-1,0mm	Com ou sem ulceração
pT2	>1,0-2,0mm	Desconhecida
pT2a	>1,0-2,0mm	Sem ulceração
pT2b	>1,0-2,0mm	Com ulceração
pT3	>2,0-4,0mm	Desconhecida
pT3a	>2,0-4,0mm	Sem ulceração
pT3b	>2,0-4,0mm	Com ulceração
pT4	>4,0mm	Desconhecida
pT4a	>4,0mm	Sem ulceração
pT4b	>4,0mm	Com ulceração

Linfonodos

N	Número de linfonodos acometidos	Satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose
Nx	Não avaliados	Ausente
N0	0	Ausente
N1		
N1a	1 (sentinela)	Ausente
N1b	1 (clínico)	Ausente
N1c	0	Presente
N2		
N2a	2-3 (sentinela)	Ausente
N2b	2-3 (clínico)	Ausente
N2c	1 (qualquer)	Presente
N3		
N3a	4+ (sentinela)	Ausente
N3b	4+ (clínico) ou coalescentes	Ausente
N3c	2+ (qualquer) ou coalescentes	Presente

Metástases

M	Sítios	DHL
M0	Ausência de metástases à distância	
M1	Presença de metástases à distância	
M1a	Pele, partes moles (incluindo músculo) e/ou LFN não-regional	Não medido
M1a(0)		Não-elevado
M1a(1)		Elevado
M1b	Pulmão com ou sem sítios de M1a	Não medido
M1b(0)		Não-elevado
M1b(1)		Elevado
M1c	Viscerais não-SNC com ou sem sítios M1a/b	Não medido
M1c(0)		Não-elevado
M1c(1)		Elevado
M1d	SNC com ou sem sítios anteriores	Não medido
M1d(0)		Não-elevado
M1d(1)		Elevado

Agrupamento TNM

Estadiamento clínico			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer	N1/N2/N3	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Estadiamento patológico			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a-T2a	N1a/N2a	M0
IIIB	T0	N1b/N1c	M0
	T1a-T2a	N1b-N2b	M0
	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
IIIC	T0	N2b/N2c/N3b/ N3c	M0
	T1a-T3a	N2c/N3	M0
	T3b-T4a	N1-N3	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
IIID	T4b	N3	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1



Exames para estadiamento

(NE III; FR B)

História e exame físico detalhados

Ênfase na avaliação da pele, subcutâneo e cadeias linfonodais de drenagem.

Exames de imagem

Indicados com base nas variáveis clinicopatológicas e apresentação;

Investigação dirigida deve ser sempre realizada em caso de sintomas e acrescentada aos exames recomendados rotineiramente;

Linfonodos clinicamente negativos e sem indicação de pesquisa de linfonodo sentinela ou linfonodo sentinela negativo e tumor primário de baixo risco (Estádios 0 – *in situ*, I e IIA)

1. Exames de imagem de rotina não são recomendados;
2. Considerar exame do tórax (RX ou TC) e ultrassonografia da cadeia linfonodal de drenagem como parâmetro inicial em pacientes com tumor primário avançado: pT3b e/ou pT4a.

Linfonodo sentinela positivo (Estádio IIIA)

1. Considerar TC de tórax e abdome (incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário);
2. PET/CT não recomendado rotineiramente.

Linfonodo clinicamente positivo confirmado por biópsia e/ou metástases em trânsito e/ou satelitose/microssatelitose e/ou tumor primário de alto risco (Estádio IIB, IIC e estádios IIIB, IIIC ou IIID)

1. TC de tórax e abdome (incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário);
2. Alternativa às tomografias é a realização do PET/CT, sobretudo para pacientes com doença estadio IIIC ou IIID; convém salientar, porém, a possibilidade de resultados falso-positivos nesse cenário. Se utilizado PET/CT nesse contexto, recomenda-se a confirmação anatomopatológica (biópsia) de áreas suspeitas que possam levar à mudança do estadiamento;
3. Considerar RM do crânio.

Suspeita ou confirmação de doença metastática (Estadio IV)

1. TC de tórax e abdome (incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário);
2. RM do crânio;
3. Alternativa às TCs é realização do PET/CT, especialmente em pacientes com doença oligometastática candidatos à ressecção cirúrgica;
4. Exames laboratoriais, incluindo desidrogenase lática (DHL);
5. Em caso de lesões suspeitas, considerar biópsia para comprovação da doença metastática.



Considerações e bases científicas para recomendações

Em sua maior parte, pacientes com melanoma serão diagnosticados em estágios iniciais da doença, onde a história e o exame físico são mais importantes.

Exames de imagem em pacientes com tumor primário de baixo risco, linfonodos negativos ou positivos pela pesquisa do linfonodo sentinela possuem altos índices de resultados falso-positivos; portanto, na suspeita de doença à distância devemos discutir sobre confirmação histológica sempre que possível²⁻⁵.

Por sua vez, pacientes com tumor primário de alto risco (estadio IIB ou IIC) podem apresentar chance de recidiva superior a pacientes com doença estadio IIIA, e daí a necessidade de adequação dos exames de estadiamento.

Não existem estudos que tenham estabelecido de forma definitiva quais exames e frequência de realização dos mesmos.

Tratamento

Doença localizada

Conceitos cirúrgicos

(margens, indicações de pesquisa de linfonodo sentinela e linfadenectomia)

Biópsia excisional é recomendada como abordagem inicial, e deve incluir tecido celular subcutâneo (NE II/FR A);

Biópsia incisional (elíptica ou *punch*) é aceitável frente a lesões extensas e/ou em locais em que a extração de toda a lesão acarrete defeito funcional ou estético, especialmente em face e extremidades. Nas biópsias incisionais, recomenda-se buscar o local mais profundo da lesão, dirigido clinicamente ou preferencialmente por dermatoscopia. A biópsia através de técnica de *shaving* superficial não é recomendada (NE II/FR A);

A ampliação de margens da lesão primária varia conforme a profundidade de invasão em milímetros (Índice de Breslow)

<i>In situ</i>	Margens
<i>In situ</i>	0,5-1cm (NE V/FR A)
Breslow \leq 1mm	1cm (NE I/FR A)
Breslow 1,1-2mm	1-2cm (NE I/FR A)
Breslow $>$ 2mm	2cm (NE I/FR A)

A biópsia de linfonodo sentinela está indicada se ausência de sinais clínicos de envolvimento linfonodal e um dos seguintes fatores

- a. Breslow $>$ 1 mm (NE I/FR A);
- b. Breslow entre 0,8mm e 1mm, se índice mitótico \geq 1/mm², presença de ulceração, nível de invasão Clark IV ou V ou invasão angiolinfática (NE IV/FR A);
- c. Breslow subestimado por margem profunda positiva (NE II/FR B).

Em pacientes com tumores pT1b (Breslow 0,8-1,0mm) e naqueles com melanoma espesso (pT4), o benefício da realização da pesquisa do linfonodo sentinela é menos claro

Conduta após pesquisa de linfonodo sentinela positiva

a. A decisão dependerá de variáveis que incluem padrão de assistência, acesso a exames de seguimento, adesão ao acompanhamento clínico/radiológico, variáveis do tumor primário e magnitude de envolvimento do linfonodo sentinela;

b. Em pacientes sem acesso adequado a serviços de acompanhamento clínico ou ultrassonográfico, naqueles com depósito de melanoma em linfonodo sentinela superior a 1mm ou de localização parenquimatosa, ou envolvimento de múltiplos linfonodos sentinela, a realização da linfadenectomia deve ser considerada. Nas demais situações, conduta expectante, sem realização de linfadenectomia complementar, passa a ser aceitável com base nos resultados dos estudos DeCOG e MSLT-II (NE I/FR B).

Em pacientes com linfonodo clinicamente acometido, deve-se proceder a biópsia por agulha fina, *core biopsy* ou biópsia excisional. Linfadenectomias radicais devem ser consideradas nos pacientes com doença linfonodal clínica sem doença a distância (NE II/FR C);

O tratamento de metástases em trânsito é controverso, porém a conduta padronizada inicial é a ressecção local. Estratégias como terapia de perfusão/infusão, difenciprone tópico ou mesmo imiquimode, entre outros, são estratégias também discutidas na literatura para pacientes com metástase em trânsito (NE IV/FR B);

No caso de metástases em trânsito em membros, considerar o uso de técnicas de perfusão ou infusão isolada com hipertermia e quimioterapia. (NE III/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

A atualização de dados recentemente publicada de estudo randomizado demonstrou que margens de 1cm são insuficientes para melanoma com mais de 2,0mm de Breslow e estão associadas a pior sobrevida doença-específica⁶.

O papel prognóstico da pesquisa do linfonodo sentinela foi definido pelo estudo MSLT I, nos qual pacientes com melanoma cutâneo sem envolvimento linfonodal clínico foram randomizados para observação ou pesquisa de linfonodo sentinela seguida de linfadenectomia em caso de positividade. Ainda que o estudo não tenha demonstrado ganho em sobrevida global ou sobrevida melanoma-específica na população geral, atualização recente após 10 anos de seguimento evidenciou ganho em sobrevida livre de doença em casos de melanoma com espessura intermediária (Breslow 1,2 a 3,5mm) e melanomas espessos (>3,5mm)⁷.

Todavia, nos estudos DeCOG e MSLT-II, que randomizaram pacientes com linfonodo sentinela positivo para observação ou linfadenectomia, a abordagem cirúrgica radical não resultou em ganho em sobrevida global ou sobrevida livre de metástases à distância; convém salientar, porém, que tais estudos foram sujeitos a vieses de seleção e incluíram, em sua maioria, pacientes com tumores primários finos^{8,9}.

Tratamento adjuvante

Frente à aprovação de inibidores do BRAF e MEK para o tratamento adjuvante, todo paciente com melanoma estadiado III deve ser submetido à investigação de mutações do gene BRAF (NE I/FR A).

Estadio IIB ou IIC

Opções

- Inclusão em protocolos de pesquisa, se disponíveis;
- Observação;
- Interferon-alfa em dose alta (NE II/FR C);
- Não há evidências, até o momento, para uso de agentes anti-CTLA-4 e/ou anti-PD-1 e/ou inibidores do BRAF/MEK para pacientes com doença estadiada II.

Estadio III

As seguintes opções são aceitáveis e devem ser consideradas, sobretudo para pacientes com volume de envolvimento nodal de, ao menos, 1mm

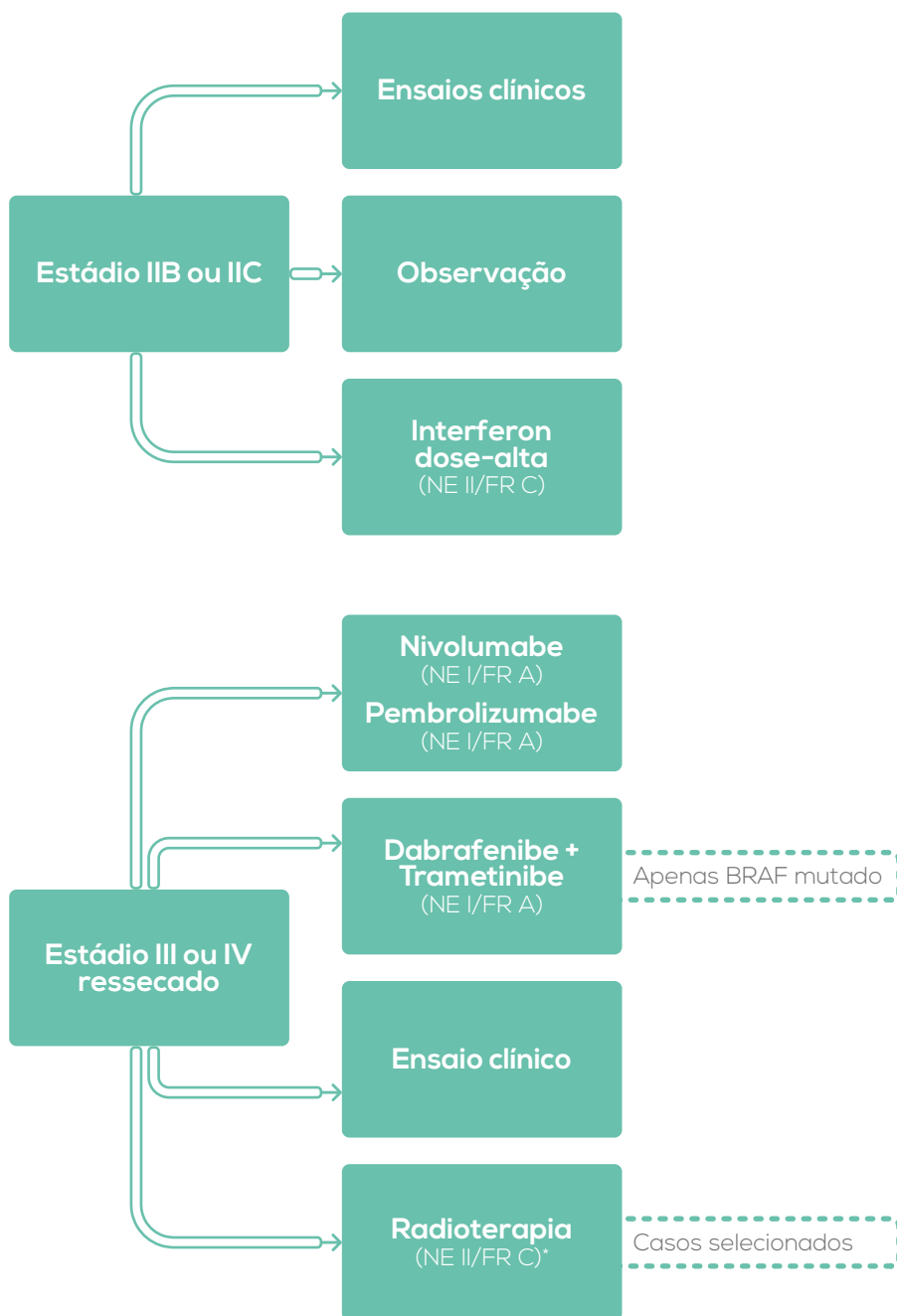
- Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas ou 240mg/dose EV a cada 2 semanas ou 480mg EV a cada 4 semanas, por 12 meses (independentemente do status de mutação do gene BRAF) (NE I/FR A);
- Pembrolizumabe 200mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400mg/dose EV a cada 6 semanas, por 12 meses (independentemente do status de mutação do gene BRAF) (NE I/FR A);
- Dabrafenibe 150mg VO 12/12h e Trametinibe 2mg VO 1x/dia continuamente por 12 meses (apenas se presença de mutação do gene BRAF) (NE I/FR A);
- Radioterapia para pacientes selecionados com base na localização, tamanho, número de linfonodos positivos, e extensão extranodal (NE II/FR C);
- Inclusão em protocolos de pesquisa, se disponíveis.

Estadio IV (submetidos à ressecção completa de metástases)

Pacientes com melanoma estadiado IV (doença oligometastática) e que tenham sido submetidos a cirurgia radical e estejam sem evidência de doença ativa também são candidatos ao uso de agentes anti-PD-1 em monoterapia por 12 meses, nas doses previamente apresentadas (NE I/FR B);

Não há dados acerca do uso de inibidores do BRAF/MEK para essa população.

Fluxograma do tratamento adjuvante



Considerações e bases científicas para recomendações

O uso de interferon alfa em dose alta fundamenta-se em estudos do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) em que a maioria dos pacientes apresentava envolvimento linfonodal macroscópico. O estudo E1684 mostrou inicialmente aumento tanto na sobrevida livre de doença quanto na sobrevida global, mas, com seguimento mediano de 12,6 anos, não mais se observou benefício em sobrevida global (HR 1,22; $p=0,18$)¹⁰.

O E1690 comparou interferon em dose alta *versus* dose baixa *versus* observação, mostrando somente aumento do intervalo livre de doença com a dose alta no relato original, mas que foi perdido com seguimento de 6,6 anos (HR 1,24; $p=0,09$)⁹.

O estudo E1694 comparou interferon em dose alta *versus* a vacina GM2-KLH/QS21 e foi interrompido devido a diferença significativa em sobrevida a favor do grupo tratado com interferon¹¹.

Frente aos resultados dos estudos randomizados que avaliaram inibidores do BRAF/MEK ou bloqueadores de correceptores imunes, não mais se recomenda o interferon para pacientes com doença estadio III, porém seu uso pode ser considerado para pacientes com doença estadio II de alto risco (essencialmente para aqueles com tumor primário ulcerado).

No estudo EORTC 18991, que avaliou o papel do interferon peguilado adjuvante, 1256 pacientes com envolvimento linfonodal (estadio III) foram randomizados para interferon por 5 anos *versus* observação. Com seguimento mediano de 7,6 anos, houve benefício na sobrevida livre de doença (HR 0,87; IC 95% 0,76-1,00; $p=0,05$), porém ausência de diferenças em sobrevida global. O subgrupo de pacientes com doença linfonodal microscópica (N1) teve redução de risco relativo significativamente maior do que aqueles com doença linfonodal macroscópica (N2), assim como pacientes com lesões primárias ulceradas¹².

O ipilimumabe na dose de 10mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses seguidas de doses de manutenção foi aprovado pelo FDA para o tratamento adjuvante em pacientes com estadio III com base em benefício em sobrevida livre de recidiva e sobrevida global demonstrado no estudo EORTC 18071, que incluiu pacientes com melanoma estadio IIIA a IIIC (conforme AJCC 7ª edição) e ao menos 1mm de depósito de melanoma em linfonodo¹³. Todavia, tal esquema resultou em toxicidades significativas, e o ipilimumabe não foi registrado junto à ANVISA para tratamento adjuvante de pacientes com melanoma. Além disso, dados do estudo CheckMate-238 sugerem a superioridade, em sobrevida livre de recidiva e tolerância, quando comparado o nivolumabe ao ipilimumabe¹⁴. Dessa forma, apesar dos dados positivos do estudo randomizado EORTC 18071, não recomendamos ipilimumabe em monoterapia na adjuvância.

A eficácia e segurança dos agentes anti-PD-1 nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma foi avaliada nos estudos CheckMate-238 e KEYNOTE-054, respectivamente¹⁴⁻¹⁶.

O CheckMate-238 foi um estudo de fase 3 que comparou o nivolumabe ao ipilimumabe em pacientes com melanoma estadios IIIB, IIIC e IV (conforme AJCC 7ª edição), submetidos a cirurgia com intuito curativo. Após seguimento mínimo de 18 meses, o uso do nivolumabe resultou em impacto favorável na proporção de pacientes livres de recidiva em 12 meses (70,5% *versus* 60,8%) e 18 meses (66,4% *versus* 52,7%; HR para recorrência ou morte 0,65; IC 95% 0,51-0,83; $p<0,001$), com benefício independente da expressão de PD-L1 ou estadio (IIIB/C e IV), além de perfil de segurança favorável quando comparado ao ipilimumabe^{14,15}.

O estudo KEYNOTE-054, por sua vez, avaliou a eficácia do tratamento por até 12 meses com pembrolizumabe, em comparação ao placebo, em pacientes com melanoma estadios IIIA a IIIC (conforme AJCC 7ª edição) e ao menos 1 mm de depósito de melanoma em linfonodo. Após uma mediana de seguimento de 15 meses, o uso do pembrolizumabe resultou em benefício em sobrevida livre de recorrência (proporção de pacientes livres de recorrência em 12 meses: 75,4% *versus* 61,0%; HR 0,57; $p<0,001$). Convém salientar que nenhum dos estudos demonstrou dados maduros de sobrevida global¹⁶.

Para pacientes com melanoma locorregional e presença de mutação do gene BRAF V600E ou V600K, a eficácia do uso de inibidores do BRAF e MEK no contexto adjuvante foi avaliada no estudo COMBI-AD^{17,18}. Nesse estudo de fase 3 randomizado, pacientes com melanoma estadio IIIA a IIIC (conforme AJCC 7ª edição) e ao menos 1mm de melanoma em linfonodo, foram randomizados para aproximadamente

12 meses de tratamento com a combinação de dabrafenibe e trametinibe ou placebo. O uso do regime de terapia-alvo demonstrou ganho em sobrevida livre de recorrência (proporção de pacientes livres de recorrência em 48 meses: 54% *versus* 38%; HR 0,49) e forte tendência a ganho também em sobrevida global.

Para pacientes com mutação do gene BRAF, o uso de agentes anti-PD-1 não foi diretamente comparado ao uso de inibidores do BRAF/MEK, e o melhor tratamento adjuvante para essa população permanece incerto.

Pacientes com envolvimento linfonodal e depósito de melanoma em linfonodo inferior a 1 mm não foram incluídos nos estudos citados.

Quanto ao uso da RT adjuvante, estudo fase III demonstrou aumento de controle local em comparação à observação em pacientes selecionados, mas sem qualquer impacto em sobrevida livre de recorrência ($p=0.51$) sobrevida global ($p=0.21$) e às custas de maior incidência de linfedema/toxicidades tardias¹⁹.

Tratamento da doença avançada

Considerar cirurgia se sítio isolado de metástase (NE II/FR B);

Conforme discutido anteriormente, pacientes nesse subgrupo são candidatos a tratamento adjuvante com agente anti-PD-1 por 12 meses (NE I/FR B);

Rastreamento de metástases para o sistema nervoso central deve ser realizado em todos os pacientes com doença estágio IV. Se houver envolvimento do sistema nervoso central, considerar ressecção cirúrgica ou radiocirurgia (NE III/FR B);

Todos os pacientes com melanoma avançado/irressecável devem ser submetidos a pesquisa de mutações do gene BRAF (NE I/FR A);

A pesquisa de mutações adicionais como KIT e NRAS deve ser realizada quando disponível e pode direcionar o tratamento em situações específicas, porém não há medicamentos especificamente aprovados para tais indicações (NE II/FR B);

Ausência de mutação BRAF

Recomendação

- Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas ou 240mg/dose EV a cada 2 semanas ou 480mg EV a cada 4 semanas²² (NE I/FR A);

ou

- Pembrolizumabe 2mg/kg EV a cada 3 semanas ou 200mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400mg/dose EV a cada 6 semanas (NE I/FR A);

ou

- Combinação de Ipilimumabe 3mg/kg e Nivolumabe 1mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas em monoterapia (NE I/FR B). Esquema alternativo com Ipilimumabe 1mg/kg e Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de Nivolumabe, pode ser considerado (NE II/FR B).

Caso Nivolumabe ou Pembrolizumabe não estejam disponíveis ou após progressão a agente anti-PD-1 em monoterapia

- Ipilimumabe 3mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses (NE II/FR B).

Se indisponibilidade de bloqueadores de co-receptores imunes ou após progressão a Nivolumabe ou Pembrolizumabe e Ipilimumabe, considerar o uso das seguintes alternativas^{20,21}:

- Dacarbazina 1000mg/m² a cada 3 semanas (NE V/FR C);
- Esquema CVD (Cisplatina 20mg/m² no D1 a D4; Vinblastina 2mg/m² no D1 ao D4; Dacarbazina 800mg/m² no D1) EV a cada 3 semanas (NE V/FR C);
- Carboplatina AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m² EV D1 a cada 3 semanas (NE V/FR C).

Presença de mutação BRAF

A melhor sequência de tratamento permanece indefnida e as seguintes alternativas devem ser consideradas em 1^a e 2^a linhas de tratamento;

Recomendação

- Vemurafenibe 960mg VO 12/12h, continuamente, e Cobimetinibe 60mg VO 1x/dia por 3 semanas, seguidos de 7 dias de intervalo, até progressão (NE I/FR A);

ou

- Dabrafenibe 150mg VO 12/12h e Trametinibe 2mg VO 1x/dia continuamente até progressão (NE I/FR A);

ou

- Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas ou 240mg/dose EV a cada 2 semanas ou 480mg EV a cada 4 semanas (NE I/FR B);

ou

- Pembrolizumabe 2mg/kg EV a cada 3 semanas ou 200mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400mg/dose EV a cada 6 semanas (NE I/FR A);

ou

- Combinação de Ipilimumabe 3mg/kg e Nivolumabe 1mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas em monoterapia (NE I/FR B). Esquema alternativo com Ipilimumabe 1mg/kg e Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de Nivolumabe, pode ser considerado (NE II/FR B).

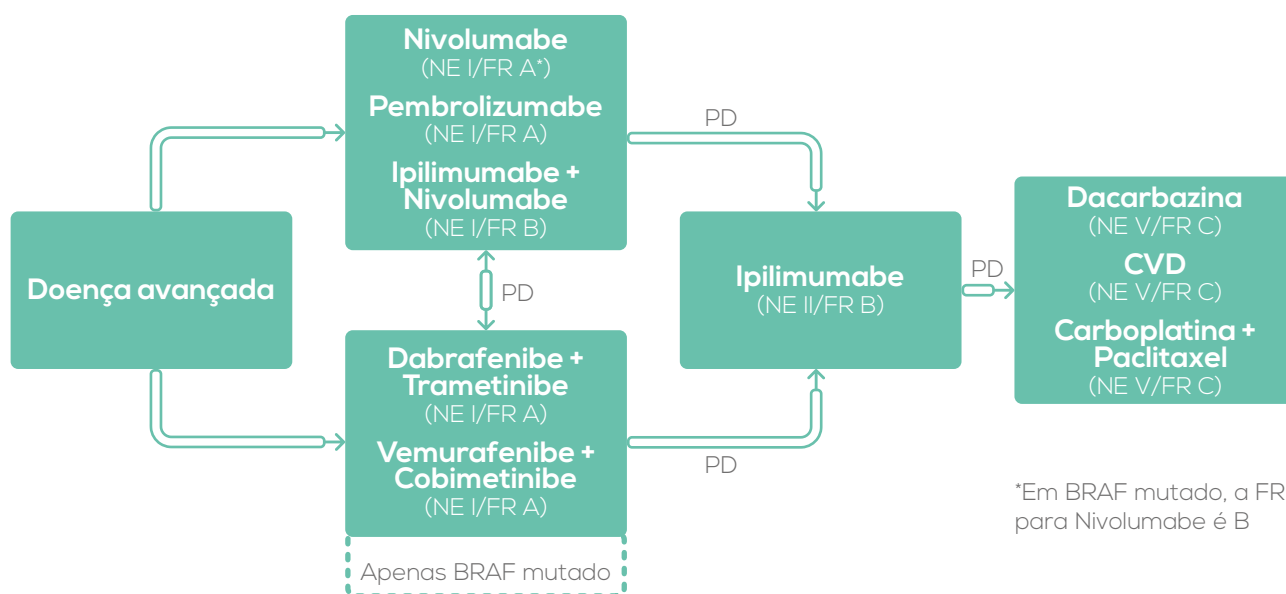
Em caso de progressão às linhas prévias (em pacientes não expostos ao Ipilimumabe)

- Considerar Ipilimumabe 3mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses (NE II/FR B).

Se indisponibilidade de bloqueadores de co-receptores imunes e terapia-alvo ou após progressão às linhas prévias, considerar o uso das seguintes alternativas:

- Dacarbazina 1000mg/m² a cada 3 semanas (NE V/FR C);
- Esquema CVD (Cisplatina 20mg/m² no D1 a D4; Vinblastina 2mg/m² no D1 ao D4; Dacarbazina 800mg/m² no D1) EV a cada 3 semanas (NE V/FR C);
- Carboplatina AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m² EV D1 a cada 3 semanas (NE V/FR C).

Fluxograma do tratamento da doença avançada



Considerações e bases científicas para recomendações

Agentes anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) se mostraram ativos no tratamento de melanoma metastático em primeira linha ou após falha de inibidores de BRAF em pacientes com mutação deste gene, com taxas de resposta em primeira linha chegando a aproximadamente 40%^{23,24}.

Em primeira linha, nivolumabe foi avaliado contra dacarbazina em pacientes BRAF-selvagem²⁵.

O pembrolizumabe, em primeira linha, foi comparado com ipilimumabe e a droga se mostrou ativa mesmo em pacientes com mutação de BRAF, resultando em benefício em sobrevida e taxa de resposta, observados às custas de menor toxicidade²⁶.

Previamente à demonstração de superioridade dos agentes anti-PD-1, dois estudos randomizados comprovaram a eficácia do ipilimumabe em pacientes previamente tratados ou virgens de tratamento quando combinado à dacarbazina, respectivamente, com taxas de resposta de 10-15% e possibilidade de benefícios sustentados²⁷⁻²⁹.

A combinação de nivolumabe e ipilimumabe foi avaliada em diferentes estudos randomizados, com destaque para o estudo de fase 3 CheckMate-067. Apesar dos ganhos em taxa de resposta e sobrevida livre de progressão, não se demonstrou, até o momento, impacto estatisticamente significativo em sobrevida global na análise exploratória que comparou a combinação (com dose de ipilimumabe de 3mg/kg) ao nivolumabe em monoterapia. Além disso, o uso da combinação resultou em toxicidades substancialmente superiores³⁰.

Estudo de fase IIIB/IV recentemente publicado comparou o uso de ipilimumabe 1mg/kg e nivolumabe 3mg/kg ao regime convencional de indução contendo ipilimumabe 3mg/kg e nivolumabe 1mg/kg. Nesse estudo, o regime com doses reduzidas de ipilimumabe demonstrou melhor perfil de segurança, porém esse não foi um estudo destinado a comparar a eficácia dos regimes e tampouco um estudo de não-inferioridade³¹.

Combinações de inibidores de BRAF (vemurafenibe, dabrafenibe ou encorafenibe) com inibidores de MEK (cobimetinibe, trametinibe ou binimetinibe) foi avaliada em comparação a inibidores do BRAF isolados. Em estudos randomizados de vemurafenibe/cobimetinibe, dabrafenibe/trametinibe ou encorafenibe/binimetinibe, foi verificado ganho de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta sempre que se combinou inibidores de BRAF e MEK. Além do ganho de sobrevida, a toxicidade com uso combinações não foi superior³²⁻³⁶. A combinação de encorafenibe e binimetinibe, porém, ainda não se encontrada registrada para uso no Brasil.

Não há parâmetro clínico, anatomopatológico, molecular ou laboratorial que permita definir o melhor tratamento entre inibidores de BRAF/MEK ou inibidores de co-receptores imunes (CTLA-4 e/ou PD-1). Por diversas vezes, pacientes com menor carga de doença têm sido selecionado para imunoterapia, visando o ganho de sobrevida prolongado. Entretanto atualizações de estudos com dabrafenibe e trametinibe demonstraram melhores desfechos com o uso de inibidores do BRAF/MEK também nessa subpopulação. A escolha deve ser feita a partir da experiência do médico e com parâmetros individuais de pacientes que possam ser limitantes de toxicidade.

Em pacientes com melanoma avançado e envolvimento do sistema nervoso central, tanto as combinações de ipilimumabe e nivolumabe, quanto dabrafenibe e trametinibe, se mostraram eficazes, com taxas de resposta intracraniana comparáveis à taxa de resposta sistêmica³⁷⁻³⁹.

Seguimento

Seguimento após tratamento da doença localizada

Procedimentos e exames a serem realizados (NE III/FR B)

- História e exame físico com ênfase na possibilidade de recidiva cutânea local e regional;
- Acompanhamento dermatológico a cada 6 a 12 meses, ou mais frequentemente, caso indicado;
- Considerar ultrassonografia para seguimento da base nodal nos casos de linfonodo sentinela positivo onde foi optado pelo não esvaziamento e nos casos onde havia indicação da pesquisa do linfonodo sentinela mas por alguma razão não foi realizada;
- Considerar exames de imagem (TC ou PET/CT e RM de crânio) para pacientes com estadios pT3b N0 ou maior, com intervalo a depender do risco – usualmente a cada 3-4 meses nos 2 primeiros anos, e menos frequentemente após.



Considerações e bases científicas para recomendações

Mesmo em pacientes com doença estadios III, as recidivas são diagnosticadas pelo paciente/familiar ou exame físico do médico durante seguimento em 47% e 21% dos casos, respectivamente; em apenas 32% dos pacientes os primeiros achados são identificados por exames de imagem de rotina⁴⁰.

O seguimento de pacientes com melanoma deve ser individualizado de acordo com o risco de recidiva. Não existem estudos que tenham estabelecido de forma definitiva quais exames e frequência de realização dos mesmos. Pacientes com diagnóstico de melanoma apresentam risco aumentado de segundo melanoma primário, e devem ser acompanhados por dermatologista indefinidamente⁴¹.



Referências

- 1.** Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al: Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67:472-492, 2017
- 2.** Buzaid AC, Sandler AB, Mani S et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(4): 638-43.
- 3.** Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(4): 606-11.
- 4.** Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2858-65.
- 5.** Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical Value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(2): 506-13.
- 6.** Hayes AJ, Maynard L, Coombes G et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 184-192
- 7.** Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599-609
- 8.** Leiter U, Mauch C, Henberg W et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 757-767
- 9.** Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 376(23):2211-2222.
- 10.** Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin cancer res* 2004; 10(5): 1670-7.
- 11.** Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19(9):2370-80.

- 12.** Eggermont AM, Suciú S, Testori A et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3810-8.
- 13.** Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl Med* 2016; 375 (19): 1845-1855.
- 14.** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824-1835.
- 15.** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl, abstr 9502)
- 16.** Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1789-1801.
- 17.** Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1813-1823.
- 18.** Hauschild A, Dummer R, chadendorf D et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(35): 3441-3449.
- 19.** Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy sus observation only in patients with melanoma at high risk f further lymph-node field relapse fter lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, andomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 49-60
- 20.** Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375-84.
- 21.** Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(1):34-41.
- 22.** Lala M, Li M, Sinha V, et al: A six-weekly (Q6W) dosing schedule for pembrolizumab based on an exposure-response (E-R) evaluation using modeling and simulation. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 3062).

- 23.** Weber JS, D'Angelo SP, Minor D et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375-84.
- 24.** Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):908-18.
- 25.** Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4):320-30.
- 26.** Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
- 27.** Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-23.
- 28.** Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-26.
- 29.** Schadendorf D, Hodi FS, Robert C. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1889-94.
- 30.** Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-1356.
- 31.** Lebbé C, Meyer N, Mortier L et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase IIIb/IV CheckMate 511 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 867-875.
- 32.** Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
- 33.** Larkin J, Ascierto PA, Dréno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 13;371(20):1867-76.
- 34.** Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-51.
- 35.** Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30-39.

- 36.** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 603-615
- 37.** Long GV, Atkinson V, Lo S et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 672-681.
- 38.** Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722-730.
- 39.** Davies MA, Saiag P, Robert C et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 863-873.
- 40.** Romano E, Scordo M, Dusza SW ET AL. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; 28(18): 3042-7.
- 41.** Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer* 2003; 97(3): 639-43