

# MELANOMA

---

GRUPO DE TRABALHO:  
DR. RODRIGO MUNHOZ  
DR. ALBERTO WAINSTEIN  
DR<sup>A</sup>. ANDREIA MELO  
DR. JOÃO DUPRAT  
DR. MILTON BARROS  
DR. RAFAEL SCHMERLING

REVISÃO FINAL:  
CARLOS DOS ANJOS

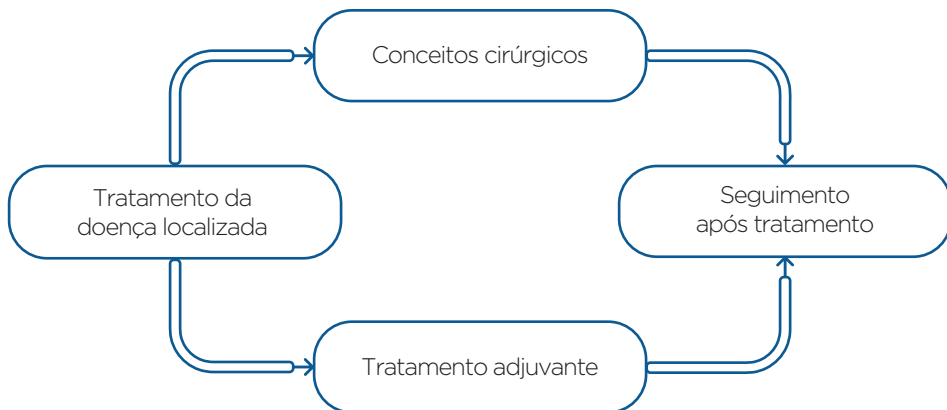
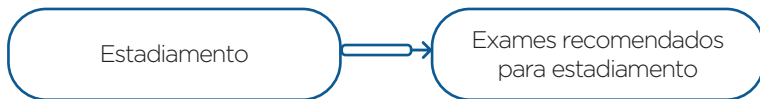
---

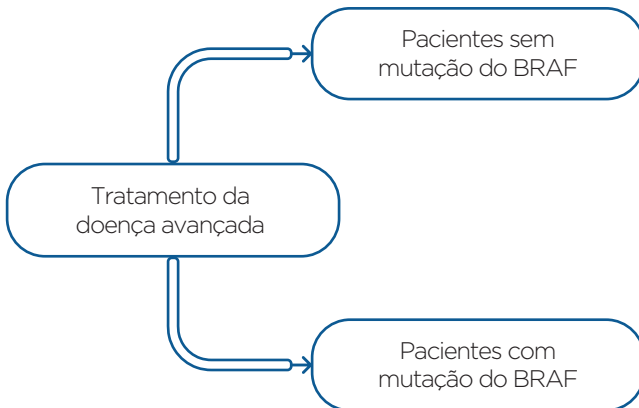
#### **OBSERVAÇÃO**

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, estadiamento, 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).





## Introdução

- A incidência de melanoma cresceu nas últimas décadas e, em 2016, foram estimados aproximadamente 5.700 casos novos no Brasil.<sup>1</sup>
- O tratamento do melanoma avançado evoluiu da quase total falta de opções eficazes, para um dos cenários mais influenciados pelo sucesso da vanguarda da oncologia e pela incorporação de novas tecnologias, tanto na forma da imunoterapia, quanto da terapia-alvo.
- As inovações no tratamento do melanoma demandam consolidação, racionalização de custos, incorporação de potenciais biomarcadores e adequação às diversas realidades e regionalidades do Brasil.

## ESTADIAMENTO (AJCC 8ª EDIÇÃO - 2017)<sup>2</sup>

<b>T</b>		
<b>pTx</b>	Espessura tumoral não avaliável	
<b>pT0</b>	Sem evidência de tumor primário	
<b>pTis</b>	Melanoma in situ	
<b>pT1</b>	≤ 1,0 mm de espessura	<b>pT1a</b> < 0,8 mm sem ulceração
		<b>pT1b</b> < 0,8 mm com ulceração 0,8 - 1 mm com ou sem ulceração
<b>pT2</b>	> 1,0 - 2,0 mm de espessura	<b>pT2a</b> > 1,0 - 2,0 mm sem ulceração
		<b>pT2b</b> > 1,0-2,0 mm com ulceração
<b>pT3</b>	> 2,0 - 4,0 mm de espessura	<b>pT3a</b> > 2,0-4,0 mm sem ulceração
		<b>pT3b</b> > 2,0-4,0 mm com ulceração
<b>pT4</b>	> 4,0 mm de espessura	<b>pT4a</b> > 4,0 mm sem ulceração
		<b>pT4b</b> > 4,0 mm com ulceração

<b>N</b>	
<b>Nx</b>	Linfonodos regionais não avaliados
<b>NO</b>	Sem evidência de metástase linfonodal
<b>N1</b>	<b>N1a</b> 1 linfonodo envolvido (sentinela) e ausência de sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.
	<b>N1b</b> 1 linfonodo envolvido e ausência de sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.
	<b>N1c</b> Presença de sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose, sem envolvimento linfonodal.
<b>N2</b>	2 a 3 linfonodos envolvidos, ou 1 linfonodo envolvido em associação a sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.
	<b>N2a</b> 2 ou 3 linfonodos envolvidos (sentinela) e ausência de sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.
	<b>N2b</b> 2 ou 3 linfonodos envolvidos e ausência de sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.
<b>N3</b>	4 ou mais linfonodos envolvidos, ou 2-3 linfonodos envolvidos em associação a sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.
	<b>N3a</b> 4 ou mais linfonodos envolvidos (sentinela) e ausência de sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.
	<b>N3b</b> 4 ou mais linfonodos envolvidos ou linfonodos coalescentes e ausência de sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.
	<b>N3c</b> Ao menos 2 ou 3 linfonodos envolvidos (ou coalescentes) em associação a sateliteose, metástase em trânsito ou microssateliteose.

**M**

<b>MO</b>	Ausência de metástases à distância.
<b>M1</b>	Presença de metástases à distância.
<b>M1a</b>	0- Metástases em pele, partes moles, músculos ou linfonodos não regionais, e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. 1- Metástases em pele, partes moles, músculos ou linfonodos não regionais, e níveis séricos de DHL elevados.
<b>M1b</b>	0- Metástases em pulmão (com ou sem sítios incluídos em M1a), e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. 1- Metástases em pulmão (com ou sem sítios incluídos em M1a), e níveis séricos de DHL elevados.
<b>M1c</b>	0- Metástases para sítios além de M1a e M1b, sem comprometimento do SNC, e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. 1- Metástases para sítios além de M1a e M1b, sem comprometimento do SNC, e níveis séricos de DHL elevados.
<b>M1d</b>	0- Metástases para SNC e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. 1- Metástases para SNC e níveis séricos de DHL elevados.

Satelito – presença de disseminação até 2 cm do tumor primário / Metástase em

trânsito – metástases clinicamente evidente, cutâneas e/ou subcutâneas, a partir de

2,0cm do tumor primário, em direção ou não à primeira cadeia de drenagem linfática /

Microssatelitose – metástases microscópicas, cutâneas e/ou subcutâneas, encontradas

ao exame anatomopatológico, descontínuas do foco do tumor primário, não podendo

haver fibrose ou inflamação separando os focos/SNC – sistema nervoso central / DHL –

desidrogenase láctica



**ESTADIAMENTO CLÍNICO**

<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	NO	M0
<b>IA</b>	T1a	NO	M0
<b>IB</b>	T1b/T2a	NO	M0
<b>IIA</b>	T2b/T3a	NO	M0
<b>IIB</b>	T3b/T4a	NO	M0
<b>IIC</b>	T4b	NO	M0
<b>III</b>	Qualquer	≥N1	M0
<b>IV</b>	Qualquer	Qualquer	M1

## ESTADIAMENTO PATOLÓGICO

<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>O</b>	Tis	NO	MO
<b>IA</b>	T1a	NO	MO
<b>IB</b>	T1b/T2a	NO	MO
<b>IIA</b>	T2b/T3a	NO	MO
<b>IIB</b>	T3b/T4a	NO	MO
<b>IIC</b>	T4b	NO	MO
<b>IIIA</b>	T1a/T1b/T2a	N1a/N2a	MO
<b>IIIB</b>	T0 T1a/T1b/T2a T2b/T3a	N1b/N1c N1b/N1c/N2b N1a a N2b	MO
<b>IIIC</b>	T0 T1a a T3a T3b/T4a T4b	N2b/N2c/N3b/N3c N2c ou N3 Qualquer N pos N1a a N2c	MO
<b>IIID</b>	T4b	N3 (a,b,c)	MO
<b>IV</b>	Qualquer	Qualquer	M1

## Exames recomendados para estadiamento

### **Procedimentos e exames a serem realizados:** (NE3 FRB)

História e exame físico detalhados, com ênfase na avaliação da pele, tecido subcutâneo e cadeias linfonodais de drenagem.

### **Exames de imagem:**

Indicados com base nas variáveis clínico-patológicas e apresentação.

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

**Situação 1** Linfonodos clinicamente negativos e sem indicação de pesquisa de linfonodo sentinela ou linfonodo sentinela negativo (Estádios I e II):

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

**Situação 2** Linfonodo sentinela positivo (Estádio III de baixo risco):

- Considerar exames de imagem como parâmetro inicial: tomografias de tórax e abdome; incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário.
- PET/CT e RNM do crânio não recomendados rotineiramente.

**Situação 3** Linfonodo clinicamente positivo confirmado por biópsia e /ou metástases em trânsito/satelitose extensa (Estadio III de risco intermediário ou alto):

- Realizar exames de imagem: tomografias de tórax e abdome; incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário.
- Alternativa às tomografias é realização do PET-CT, porém convém salientar a possibilidade de resultados falso-positivos nesse cenário.
- Considerar RNM do crânio.

**Situação 4** Suspeita ou confirmação de doença metastática (Estadio IV):

- Realizar exames de imagem: tomografias de tórax e abdome e ressonância do crânio; incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário.
- Alternativa às tomografias é realização do PET-CT, especialmente em pacientes com doença oligometastática e potencialmente candidatos à ressecção cirúrgica.
- Exames laboratoriais incluindo desidrogenase láctica (DHL).
- Em caso de lesões suspeitas, considerar biópsia para comprovação da doença metastática.

#### CONSIDERAÇÕES

Base científica 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 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 através de biópsia sempre que possível.<sup>3,4,5,6</sup> Não há estudos que estabeleçam quais exames subsidiários são necessários para estadiamento inicial. Todavia, frente ao elevado risco de envolvimento do sistema nervoso central em paciente com doença metastática, é razoável a inclusão da RNM do crânio como parte do estadiamento inicial nessa situação.

## Tratamento da doença localizada

### **Conceitos cirúrgicos – Margens, indicações de pesquisa do linfonodo sentinela e linfadenectomia**

- Biópsia excisional é recomendada como abordagem inicial. (NE2 FRA)

- Biópsia incisional 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. (NE2 FRA)

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

Melanoma in situ

Margens de 0,5 a 1 cm (NE5 FRA)

Breslow até 1 mm

Margens de 1 cm (NE1 FRA)

Breslow de 1,1 mm a 2 mm

Margens de 1 a 2 cm (NE1 FRA)

Breslow acima de 2 mm

Margens de 2 cm (NE1 FRA)

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

Breslow > 1 mm. (NE1 FRA)

Breslow entre 0,8 mm e 1 mm se índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$ , presença de ulceração ou invasão angiolinfática. (NE4 FRA)

Breslow subestimado por margem profunda positiva. (NE2 FRB)

- Em caso de pesquisa de linfonodo sentinela positiva, ainda se recomenda a complementação da linfadenectomia. Em casos de pequeno volume de doença nodal (foco menor ou igual a 1 mm, especialmente se localização subcapsular), a observação pode ser considerada. (NE2 FRC)

- Em pacientes com linfonodo clinicamente acometido, deve-se proceder a biópsia por agulha, *core biopsy* ou biópsia excisional. Linfadenectomias radicais terapêuticas devem ser consideradas nos pacientes com doença linfonodal clínica sem doença a distância. (NE2 FRC)

- O tratamento de metástases em trânsito é controverso e pode variar de acordo com a apresentação. É recomendado, sempre que possível, que a conduta seja discutida por equipes multidisciplinares. Para lesões de baixo volume, pode-se considerar a possibilidade de ressecção local. Todavia, tais pacientes apresentam elevado risco de recidiva e o uso de tratamentos sistêmicos (vide “Tratamento da doença avançada”) também é uma alternativa, e não deve ser retardado naqueles com doença extensa ou não passíveis de ressecção completa.

- No caso de metástases em trânsito em membros, considerar uso de técnicas de perfusão ou infusão isolada com hipertermia e quimioterapia. (NE3 FRB)

- Terapias intralesionais (exemplos: interleucina-2, PV-10, eletroquimioterapia, T-VEC etc.), ou mesmo imiquimode tópico, não estão rotineiramente disponíveis no Brasil, mas podem ser considerados em caso de possibilidade de acesso. (NE4 FRB)

### CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação: a atualização de dados recentemente publicada de estudo randomizado demonstrou que margens de 1 cm são insuficientes para melanoma com mais de 2,0 mm de Breslow e estão associadas a pior sobrevida doença-específica.<sup>7</sup> O papel prognóstico da pesquisa do linfonodo sentinela foi definido pelo estudo MSTL 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 3,5 mm) e melanomas espessos (> 3,5 mm).<sup>8</sup> Todavia, no estudo DeCOG, que randomizou pacientes com linfonodo sentinela positivo para observação ou linfadenectomia, a abordagem cirúrgica (linfadenctomia) não se relacionou com maior sobrevida global ou sobrevida livre de metástases à distância. Convém salientar, porém, que o estudo apresenta limitações metodológicas e grande proporção de pacientes incluídos apresentava depósito de melanoma de 1 mm ou menos, o que não permite mudar as recomendações atuais referentes à realização da linfadenectomia com base apenas em seus resultados.<sup>9</sup> Dados do estudo MSLT II, que apresenta desenho semelhante ao estudo DeCOG, são aguardados.

## Tratamento adjuvante

Não há, até o momento, indicação para a pesquisa do status do BRAF/NRAS/KIT em pacientes com doença localizada.

Estádios IIB ou IIC

As seguintes opções são aceitáveis e devem ser consideradas:

- Inclusão em protocolos de pesquisa, se disponíveis.
- Observação
- Interferon alfa em dose alta (NE2 FRC)

Estadio III

As seguintes opções são aceitáveis e devem ser consideradas:

- Inclusão em protocolos de pesquisa, se disponíveis.
- Observação
- Interferon alfa em dose alta (NE1 FRC)
- Radioterapia (NE2 FRC) - para pacientes selecionados com base na localização, tamanho, número de linfonodos envolvidos, e presença de extensão extranodal.

Interferon em dose alta (indução de 20 MU/m<sup>2</sup> intravenoso 5 dias/semana, por 4 semanas consecutivas, seguida de manutenção com 10 MU/m<sup>2</sup> subcutâneo, 3x/semana, por 11 meses) e interferon peguilado (6 mcg/kg SC semanal, por 8 semanas (indução), seguida de manutenção na dose de 3 mcg/kg SC semanal (com redução para 2 e 1 mcg/kg por semana para manter índice de desempenho), por até 5 anos) são opções apropriadas para pacientes com doença estadio III após abordagem cirúrgica inicial. As decisões sobre o tratamento com interferon adjuvante devem ser feitas individualmente, depois de uma discussão aprofundada com o paciente sobre os potenciais benefícios e efeitos colaterais da terapia.



Outras alternativas não recomendadas na atual versão das Diretrizes de Tratamento:

- Ipilimumabe em altas doses (10 mg/kg/dose) para pacientes com doença estágio III (convém ressaltar que tal regime de tratamento ainda não foi aprovado para uso no Brasil; vide discussão ao lado)
- Interferon peguilado (vide discussão ao lado)

## CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação: O uso de interferon alfa em dose alta fundamenta-se em estudos do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), nos quais 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, após seguimento mediano de 12,6 anos, não mais se observou benefício em sobrevida global (HR = 1,22;  $p = 0,18$ ).<sup>10</sup> 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;  $p = 0,09$ ).<sup>10</sup> 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 interferon; discute-se, porém, potencial efeito negativo associado ao uso da vacina nesse estudo.<sup>11</sup>

O interferon peguilhado no contexto adjuvante foi avaliado no estudo EORTC 18991, no qual 1.256 pacientes com envolvimento linfonodal (estádio III) foram randomizados para interferon por 5 anos versus observação. Com seguimento mediano de 7,6 anos, houve apenas tendência a 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 ulceradas.<sup>12</sup> Todavia, trata-se de uma análise de subgrupo de um estudo que, como um todo, não foi capaz de comprovar a eficácia do interferon peguilhado para essa indicação. Dessa forma, não recomendamos seu uso com base nas evidências atualmente disponíveis.

O ipilimumabe na dose de 10 mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses seguidas de doses de manutenção por até 3 anos foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento adjuvante em pacientes com estágio III com base no ganho em sobrevida livre de recorrência (desfecho primário) inicialmente observado no estudo EORTC 18071 (sobrevida livre de recorrência em 5 anos: 40,8% vs 30,3%; HR = 0,76;  $p < 0,001$ ).<sup>13</sup> Atualização recentemente publicada, após mediana de seguimento de 5,3 anos, confirmou também impacto favorável em sobrevida global (sobrevida global em 5 anos: 65,4% vs 54,4%; HR 0,72;  $p = 0,001$ ).<sup>13</sup> Todavia, o ipilimumabe não se encontra aprovado para uso clínico no Brasil, nem na dose utilizada no estudo, nem para essa indicação. Dessa forma, consideramos prematura a recomendação desse agente no cenário adjuvante.

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 tardias.<sup>14</sup> Dessa forma, sugere-se o emprego de RT adjuvante em casos selecionados, após discussão multidisciplinar. Dentre as cadeias linfonodais possíveis de acometimento, a região cervical costuma ser a de maior comorbidade em caso de recorrência pós esvaziamento, logo, a radioterapia adjuvante neste sítio costuma ser mais rotineiramente empregada.

## **Seguimento após tratamento da doença localizada**

Procedimentos e exames a serem realizados: (NE3 FRB)

- História e exame físico, com ênfase na possibilidade de recidiva cutânea local e regional, com intervalo de avaliação ajustado ao risco à apresentação inicial.
- Acompanhamento dermatológico a cada 6 a 12 meses, com ênfase em desenvolvimento de segundo tumores cutâneos primários.
- Considerar ultrassonografia para seguimento da cadeia linfonodal de drenagem nos casos de linfonodo sentinela positivo nos quais foi optado pela não realização da linfadenectomia, bem como nos casos onde havia indicação da pesquisa do linfonodo sentinela, mas que, por alguma razão, não foi realizada.
- Considerar exames de imagem (tomografias ou PET/CT e RM de crânio) para pacientes com estágio pT3b N0 ou maior, com intervalo de avaliação ajustado ao risco à apresentação inicial.

### CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendações: O melhor intervalo para realização das reavaliações para seguimento e exames subsidiários necessários permanecem controversos. Mesmo em pacientes com doença estágio 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 rotina.<sup>15</sup> 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 indefinidamente.<sup>16</sup>

## Tratamento da doença avançada

- Considerar cirurgia se sítio isolado de metástase. (NE2 FRB)
- Rastreamento de metástases para o sistema nervoso central deve ser realizado em todos os pacientes com doença estágio IV. Se presença de envolvimento do sistema nervoso central, considerar possibilidade de ressecção cirúrgica ou radiocirurgia. Todavia, convém salientar que há evidências de atividade intracraniana tanto de terapias-alvo quanto de imunoterapias em pacientes com metástases cerebrais. (NE3 FRB)
- Todos os pacientes com melanoma avançado/irressecável devem ser submetidos a pesquisa de mutações do BRAF. (NE1 FRA)
- A pesquisa de mutações adicionais, como KIT e NRAS, deve ser realizada quando disponível e pode direcionar o tratamento em situações específicas ou mesmo a inclusão em protocolos de pesquisa. (NE2 FRB)

### Pacientes SEM mutação do BRAF

Recomendação:

Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas ou pembrolizumabe 2mg/kg EV a cada 3 semanas como agentes únicos até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)

Caso nivolumabe ou pembrolizumabe não disponíveis ou após progressão à primeira-linha com agentes anti-PD1:

- Ipilimumabe 3 mg/kg a cada 21 dias por 4 doses. (NE2 FRB)

Se indisponibilidade de bloqueadores de co-receptores imunes ou após progressão a nivolumabe, pembrolizumabe ou ipilimumabe:

Considerar dacarbazina 1.000 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas ou esquema CVD (cisplatina 2 mg/m<sup>2</sup> no D1 a D4; vinblastina 2 mg/m<sup>2</sup> no D1 ao D4; dacarbazina 800 mg/m<sup>2</sup> no D1) a cada 3 semanas, até progressão ou toxicidades limitantes. (NE5 FRC)

Perspectivas futuras (convém ressaltar que tais regimes ainda não foram aprovados para uso no Brasil):

- Combinação de ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas dias por 4 doses (indução), seguidas de nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRC)
- Ipilimumabe 10 mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses. (NE1 FRC)

### **Pacientes COM mutação do BRAF**

A melhor sequência de tratamento permanece indefinida, e as seguintes alternativas devem ser consideradas em primeira e segunda linhas de tratamento:

Recomendação:

- Vemurafenibe 960 mg VO 12/12h, contínuo, e cobimetinibe 60 mg VO uma vez ao dia, por 21 dias seguido de 7 dias de descanso, até progressão ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)  
ou
- Dabrafenibe 150 mg VO 12/12h, contínuo, e trametinibe 2 mg VO uma vez ao dia, contínuo, até progressão ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)  
ou

- Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas como agente único até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)

ou

- Pembrolizumabe 2 mg/kg EV a cada 3 semanas como agente único até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRA)

Caso opção de combinação com inibidor do MEK não esteja disponível ou uso do inibidor de MEK seja descontinuado devido a toxicidades, considerar vemurafenibe 960 mg VO 12/12h contínuo ou dabrafenibe 150 mg VO 12/12h contínuo, até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRC)

Caso nivolumabe ou pembrolizumabe não disponíveis ou após progressão às linhas prévias:

-Considerar ipilimumabe 3 mg/kg a cada 21 dias por 4 doses. (NE2 FRB)

Se indisponibilidade de bloqueadores de correceptores imunes ou após progressão às linhas prévias:

-Considerar dacarbazina 1.000 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas ou esquema CVD (cisplatina 2 mg/m<sup>2</sup> no D1 a D4; vinblastina 2 mg/m<sup>2</sup> no D1 ao D4; dacarbazina 800 mg/m<sup>2</sup> no D1) a cada 3 semanas, até progressão ou toxicidades limitantes. (NE5 FRC)

Outras alternativas não passíveis de recomendação na atual versão das Diretrizes de Tratamento (convém ressaltar que tais regimes ainda não foram aprovados para uso no Brasil):

- Combinação de ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas dias por 4 doses (indução), seguidas de nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas até progressão de doença ou toxicidades limitantes. (NE1 FRC)

- Ipilimumabe 10 mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses. (NE1 FRC)

## CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendações: ambos agentes anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) se mostraram ativos no tratamento de melanoma metastático após falha de inibidores de BRAF em pacientes com mutação deste gene ou após uso de ipilimumabe.<sup>17,18</sup> Em primeira linha, nivolumabe foi avaliado versus dacarbazina em pacientes BRAF-selvagem ou versus ipilimumabe.<sup>19,20</sup> Pembrolizumabe, em primeira linha, foi comparado ao ipilimumabe em estudo randomizado, independentemente do status de mutação do gene BRAF, resultando em benefício em sobrevida e taxa de resposta, observados às custas de menor toxicidade.<sup>21</sup>

Previamente à demonstração de superioridade dos agentes anti-PD-1, dois estudos randomizados comprovaram a eficácia do ipilimumabe em monoterapia em pacientes previamente tratados, ou em primeira linha em combinação à dacarbazina, com taxas de resposta de 10-15% e possibilidade de benefícios sustentados.<sup>22,23,24</sup> Além disso, estudo randomizado publicado em 2017 demonstrou ganho em sobrevida global em pacientes com melanoma avançado tratados com ipilimumabe na dose de 10 mg/kg em comparação à dose de 3 mg/kg, porém com maior incidência de eventos adversos.<sup>25</sup>

Diferentes combinações de agentes imunoterápicos vem sendo investigadas, incluindo a de nivolumabe e ipilimumabe. Em estudo de fase 3 que contemplou três regimes de tratamento, tanto a combinação de ipilimumabe e nivolumabe quanto nivolumabe em monoterapia se mostraram superiores ao ipilimumabe, com ganhos em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta, porém às custas de toxicidade substancialmente maior.<sup>20</sup> Atualização recentemente apresentada desse estudo também apontou ganho em sobrevida global a favor de qualquer um dos braços de tratamento contendo um agente anti-PD1, porém o estudo não foi concebido para a comparação direta da combinação ipilimumabe/nivolumabe versus nivolumabe em monoterapia.<sup>26</sup> Tal combinação não se encontra aprovada para uso no Brasil.

O uso de inibidores de BRAF (vemurafenibe e dabrafenibe) no tratamento de melanoma metastático com mutação de BRAF foi estabelecido a partir de dois estudos randomizados.<sup>27,28</sup> Ambos, com vemurafenibe e com dabrafenibe, comparados com dacarbazina, demonstraram maior sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva. O ganho de sobrevida global foi observado somente no estudo randomizado que envolveu o vemurafenibe; o estudo que incluiu o dabrafenibe tinha como desfecho primário a sobrevida livre de progressão e o impacto em sobrevida global pode ter sido influenciado pela proporção de pacientes que receberam o inibidor do BRAF após progressão à dacarbazina, uma vez que a mudança de tratamento no momento da progressão era prevista desde o início do estudo.

A combinação de inibidores de BRAF (vemurafenibe ou dabrafenibe) com inibidores de MEK (cobimetinibe ou trametinibe) foi avaliada versus inibidores de BRAF isolados. Em estudos randomizados de dabrafenibe/trametinibe versus vemurafenibe, dabrafenibe/trametinibe versus dabrafenibe e vemurafenibe/cobimetinibe versus vemurafenibe, observou-se ganho nos principais desfechos clínicos (sobrevida global, sobrevivida livre de progressão e taxa de resposta objetiva) sempre que se combinou inibidores de BRAF e MEK, sem aumento da toxicidade global.<sup>29,30,31</sup> Dessa forma, o uso de inibidores do BRAF em combinação a inibidores do MEK deve ser favorecido em pacientes com mutação do gene BRAF quando a decisão terapêutica é pelo uso da terapia-alvo .

Não há parâmetro clínico, anatomopatológico, molecular ou laboratorial que permita definir o melhor tratamento inicial entre inibidores de BRAF/MEK ou inibidores de correceptores imunes (CTLA-4 e/ou PD-1) para pacientes com melanoma avançado e mutação do gene BRAF. Em situações particulares, pacientes com menor volume de doença eram habitualmente selecionados para imunoterapia, visando o ganho de sobrevivida prolongado. Entretanto atualizações de estudos com terapia-alvo demonstraram possibilidade de benefício no longo prazo, sobretudo para aqueles com número limitado de sítios de metástases e níveis séricos de DHL dentro dos limites da normalidade. Dessa forma, até que novos estudos definam a melhor sequência de tratamento, a escolha deve ser feita a partir da experiência do médico e com parâmetros individuais de pacientes e que possam ser limitantes frente às toxicidades das diferentes classes de drogas.



## Referências

1. [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
2. Gershenwald JE, Scoyler RA, Hess KR et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition, 2016. [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org)
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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
9. 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; Epub ahead of print).
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, Suci 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 AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845-55.
14. (Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy vs observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 49-60
15. 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.
16. 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
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*; 373(1):23-34.
21. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
22. 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.
23. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-26.
24. 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.
25. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C et al. Ipilimumab 10mg/kg versus ipilimumab 3mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 611-22.
26. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate-067). Proceedings from the 2017

American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2017: abstract CT075.

27. McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323-32.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.