

Diretrizes de tratamentos oncológicos

Melanoma uveal



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento do melanoma uveal. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores de Pele SBOC

Dr. Rodrigo Ramella Munhoz

Dra. Érika Andrade Rocha

Dr. Luiz Flavio Penna Coutinho

Dr. Milton José de Barros e Silva

Dra. Mirella Nardo

Dr. Rodrigo Perez Pereira

Dr. Rodrigo Guedes

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Melanoma uveal".

DATA DE PUBLICAÇÃO 17/05/2025 **PRESIDENTE** Dra. Angélica Nogueira **PRESIDENTE ELEITA** Dra. Clarissa Baldotto **PRESIDENTE DE HONRA** Dra. Anelisa Coutinho **DIRETORIA** Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duílio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Vênus de Urbino" de Ticiano Vecellio, 1534) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP **TELEFONES** (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

BAP1	Gene <i>BRCA1-associated protein</i>
BCNU	Carmustina
DHL	Desidrogenase láctica
EV	Endovenoso
FDG	Fluorodesoxiglicose
FR	Força de recomendação
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i>
IC	Intervalo de confiança
LFN	Linfonodo(s)
MLH1	Gene <i>Mutl homolog 1</i>
MU	Melanoma uveal
NE	Nível de evidência
NF1	Gene Neurofibromatose tipo 1
PALB2	Gene <i>partner and localizer of BRCA2</i>
PD-1	<i>Programmed death-1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMARCE1	Gene <i>SWI/SNF Related BAF Chromatin Remodeling Complex Subunit E1</i>
TACE	<i>Transarterial chemoembolization</i> (Quimioembolização)
TC	Tomografia computadorizada
USG	Ultrassonografia

Introdução

O melanoma uveal (MU) representa o tipo mais comum de câncer ocular em adultos e responde por 3-5% dos casos de melanoma em geral, e pode ocorrer na coroide, corpo ciliar ou íris.¹ Mutações germinativas que condicionam síndromes hereditárias são responsáveis por 2 a 5% dos casos de MU, tipicamente envolvendo os genes *BAP1*, *PALB2*, *MLH1*, *NF1* e *SMARCE1*.²

Diferentemente de outros tumores sólidos, o diagnóstico do MU é clínico e se baseia no reconhecimento da lesão ao exame oftalmológico direto utilizando-se lâmpada de fenda e através de ferramentas adicionais, como USG ocular ou tomografia ocular. A biópsia não é indicada na maior parte dos casos.

Estadiamento³

O estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC), em sua 8ª edição, leva em consideração o tamanho do tumor (espessura e diâmetro da lesão primária) e extensão da invasão no olho (T), comprometimento de LFN regionais (N) e presença de metástases à distância (M), com variações para o melanoma da íris e um para os melanomas de corpo ciliar e de coroide.³

Tumor primário (coroide e corpo ciliar)*

Categorias de tamanho tumoral

Espessura (mm)	Maior diâmetro basal (mm)						
	≤ 3,0	3,1 a 6,0	6,1 a 9,0	9,1 a 12,0	12,1 a 15,0	15,1 a 18,0	> 18,0
> 15					4	4	4
12,1 a 15,0				3	3	4	4
9,1 a 12,0		3	3	3	3	3	4
6,1 a 9,0	2	2	2	2	3	3	4
3,1 a 6,0	1	1	1	2	2	3	4
≤ 3,0	1	1	1	1	2	2	4

Definições do T

Estádio	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tamanho tumoral de categoria 1
T1a	Sem envolvimento do corpo ciliar ou extensão extraocular
T1b	Com envolvimento do corpo ciliar
T1c	Sem envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm
T1d	Com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular ≤ 5 mm
T2	Tamanho tumoral de categoria 2
T2a	Sem envolvimento do corpo ciliar ou extensão extraocular
T2b	Com envolvimento do corpo ciliar
T2c	Sem envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm
T2d	Com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular ≤ 5 mm

Estádio	Definição
T3	Tamanho tumoral de categoria 3
T3a	Sem envolvimento do corpo ciliar ou extensão extraocular
T3b	Com envolvimento do corpo ciliar
T3c	Sem envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm
T3d	Com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular ≤ 5 mm
T4	Tamanho tumoral de categoria 4
T4a	Sem envolvimento do corpo ciliar ou extensão extraocular
T4b	Com envolvimento do corpo ciliar
T4c	Sem envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm
T4d	Com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular ≤ 5 mm
T4e	Qualquer categoria de tamanho tumoral com extensão extraocular > 5 mm

*O estadiamento T acima é válido para o melanoma de coróide e corpo ciliar. O estadiamento T do melanoma da íris é específico e difere do apresentado.

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástase para LFN regionais
N1	Metástase em LFN regionais ou depósitos tumorais discretos na órbita
N1a	Metástase em 1 ou mais LFN regionais
N1b	Sem LFN regionais positivos, porém há depósitos tumorais discretos na órbita que não são contíguos com o olho (coróide ou corpo ciliar)

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástases $\leq 3,0$ cm
M1b	Metástases de 3,1 a 8,0 cm
M1c	Metástases $\geq 8,1$ cm

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
I	T1a	N0	M0
IIA	T1b-T1d	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIIA	T2c-T2d	N0	M0
	T3b-T3c	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIIB	T3d	N0	M0
	T4b-T4c	N0	M0
IIIC	T4d-T4e	N0	M0
IV	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1a-M1c

Exames para estadiamento

Na maioria dos casos, o MU é diagnosticado em sua forma localizada, e a presença de metástases à distância à apresentação inicial é incomum. Todavia, até 50% dos pacientes podem evoluir com recidiva, sobretudo na forma de metástases hepáticas.

Para a maior parte dos pacientes, o estadiamento sistêmico antes de se tratar o tumor primário deve ser oferecido, contemplando:

- RM do abdome com contraste; em caso de indisponibilidade, tanto a USG quanto a TC contrastada do abdome são alternativas aceitáveis, porém de menor acurácia. Em pacientes sem evidências de metástases hepáticas, a doença extra-hepática é incomum. Portanto, o estadiamento inicial para doença extra-hepática usando imagens do tórax e pelve podem ser omitidos, a menos que o paciente apresente sintomas, ou após confirmada a recidiva;
- O PET/CT com FDG não é indicado rotineiramente, mas pode ser considerado na doença metastática. Todavia, convém salientar a possibilidade de baixa avidéz pelo FDG do MU e a maior probabilidade de resultados falso-negativos;
- Ainda que disponíveis, algumas ferramentas moleculares e genômicas apresentam impacto exclusivamente prognóstico, porém sem desdobramento terapêutico até o momento. Dessa forma, não são indicadas na rotina.⁴

Tratamento

Doença localizada

As opções mais frequentemente consideradas para o tratamento da doença localizada incluem:

- Enucleação NE ALTO/FR FORTE ;
- Braquiterapia ocular NE ALTO/FR FORTE ;
- Até o momento, não há tratamentos adjuvantes rotineiramente oferecidos a pacientes com UM.

Considerações e bases científicas para recomendações

A enucleação consiste na remoção do globo ocular e representa o tratamento mais frequentemente empregado no Brasil. A braquiterapia ocular, por sua vez, é uma alternativa conservadora que oferece altas chances de controle tumoral local com uma única aplicação, porém é limitada pela sua disponibilidade. Apesar da preservação do órgão, o uso da braquiterapia também se associa a elevada chance de perda funcional do olho tratado. A escolha do tratamento para o UM localizado deve ser individualizada, levando em consideração o tamanho e a localização do tumor, a função do olho afetado e do olho contralateral, assim como as preferências e expectativas do paciente, além de acesso. A enucleação e a braquiterapia permanecem como os tratamentos mais eficazes e amplamente utilizados, com resultados semelhantes no que diz respeito ao controle local da doença e ao risco de metástase.^{5,6} De maneira geral, a enucleação é utilizada frente à indisponibilidade da braquiterapia ou quando essa não se mostra contraindicada em função das dimensões ou disposição do tumor. A enucleação também é o tratamento de escolha em casos de sintomas oftalmológicos exuberantes (exemplo: “olho doloroso”) ou nos casos já com perda total da visão.

Doença avançada

Considerações gerais

Frente à suspeita de recidiva, a realização de uma biópsia confirmatória é indicada;

A complementação do estadiamento sistêmico com tomografias de tórax e pelve, bem como DHL, deve ser oferecida àqueles submetidos exclusivamente a exames abdome;

Atualmente, a tipagem do HLA em amostra de sangue periférico utilizando técnica de histocompatibilidade de alta resolução está indicada para todos os pacientes com MU avançado, com o objetivo de identificar pacientes HLA-A*02:01 **NE ALTO/FR FORTE** ;

A pesquisa de mutação do gene *BRAF* não está indicada no MU avançado.

Terapias locais ou locorregionais

Diante do padrão distinto de disseminação do MU, terapias direcionadas ao fígado devem ser consideradas para pacientes com doença hepática exclusiva, especialmente aqueles com baixo volume tumoral ou HLA-A*02:01 negativo. Opções como técnicas perfusionais ou infusionais, embolização, terapias ablativas, RT e ressecção cirúrgica podem ser avaliadas em um contexto multidisciplinar. No entanto, a disponibilidade dessas abordagens ainda é restrita em várias regiões do Brasil, e seu impacto na SG segue incerto **NE MODERADO/FR FRACA** .



Considerações e bases científicas para recomendações

Diversas modalidades de terapias dirigidas ao fígado foram avaliadas em estudos prospectivos ou séries retrospectivas; todavia, frente à falta de clareza quanto ao impacto em SG, muitas dessas modalidades seguem restritas e centros de referência ou protocolos de pesquisa. Historicamente, tanto a QT intra-arterial hepática com agentes citotóxicos, quanto técnicas de embolização (quimioembolização – TACE - com cisplatina, fotemustina, BCNU ou irinotecano, e radioembolização com Ítrio-90) são opções para pacientes com MU e metástases restritas ao fígado.⁷⁻⁹ Da mesma forma, técnicas perfusionais empregando tipicamente o melfalan também foram investigadas prospectivamente, mas apresentam aplicabilidade limitada. No estudo fase III randomizado Scandium, o uso da técnica cirúrgica de perfusão hepática isolada (IHP) resultou em uma taxa de resposta objetiva de 40% versus 4,5% com terapia de escolha do investigador (QT, imunoterapia e outras terapias locais) e SLP de 7,4 versus 3,3 meses (HR 0,21; IC 95% 0,12 – 0,6; p < 0,0001).¹⁰ Ainda que menos complexa, a técnica de perfusão hepática percutânea (PHP) é limitada em função da indisponibilidade do material envolvido (catéteres e filtros).

Terapias sistêmicas

HLA-A*02-01 positivo: Tebentafuspe em doses escalonadas EV 20 µg D1, 30 µg D8, e 68 µg semanalmente após **NE ALTO/FR FORTE** ;

HLA-A*02-01 negativo: Ipilimumabe 3 mg/kg + Nivolumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de nivolumabe de manutenção pode ser considerada **NE BAIXO/FR FRACA** .



Considerações e bases científicas para recomendações

O tebentafuspe representa a única opção de tratamento sistêmico formalmente aprovada para o tratamento do MU avançado, porém indicada apenas para pacientes portadores do HLA-A*02-01,^{11,12} o que ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes no Brasil.¹³ O tebentafuspe foi avaliado em um estudo fase III no qual pacientes com MU metastático positivos para HLA-A*02:01 foram randomizados, na proporção de 2:1, para tebentafuspe ou terapia da escolha do investigador (pembrolizumabe, ipilimumabe ou dacarbazina). O uso do tebentafuspe resultou em ganho em SG, com proporção de pacientes vivos em 1 ano de 73% no grupo do tebentafuspe *versus* 59% no grupo controle, e mediana de SG de 21,7 *versus* 6 meses (HR 0,51; IC 95% 0,37-0,71; p < 0,001).¹¹ Em uma recente atualização, após mediana de seguimento de 43 meses, a proporção de pacientes vivos em 3 anos era de 27% dentre aqueles tratados com tebentafuspe *versus* 18%, com significância estatística mantida e benefício observado em essencialmente todos os subgrupos.¹² A taxa de resposta objetiva com tebentafuspe foi de 11% *versus* 5% no braço controle. O tebentafuspe deve ser administrado por via endovenosa, com doses escalonadas de 20 µg no D1, 30 µg no D8, e 68 µg semanalmente após. Está indicada a hospitalização do paciente nas primeiras 3 a 4 infusões do tebentafuspe frente ao risco de manifestação da síndrome de liberação de citocinas e toxicidades cutâneas; o tratamento em centros especializados é recomendado.

Devido aos mecanismos de carcinogênese e aspectos imunes e moleculares distintos, o MU apresenta uma resposta inferior aos tratamentos estabelecidos para o melanoma cutâneo. Em estudos retrospectivos ou prospectivos fase II, observou-se apenas uma modesta atividade com agentes anti-PD-1. Apesar da carência de estudos randomizados, o uso do ipilimumabe combinado ao nivolumabe pode ser considerado, resultando em medianas de SG variando de 12 a 15 meses, com taxa de resposta objetiva próxima de 12%.^{14,15} A QT citotóxica não é rotineiramente indicada no MU avançado.

Referências

1. Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ, Eschelman DJ, Olofsson Bagge R, Harbour JW, et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* fevereiro de 2023;20(2):99–115.
2. Abdel-Rahman MH, Sample KM, Pilarski R, Walsh T, Grosel T, Kinnamon D, et al. Whole Exome Sequencing Identifies Candidate Genes Associated with Hereditary Predisposition to Uveal Melanoma. *Ophthalmology.* maio de 2020;127(5):668–78.
3. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, organizadores. *AJCC cancer staging manual.* Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.
4. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* maio de 2014;25(3):234–9.
5. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol.* dezembro de 2006;124(12):1684–93.
6. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Freire J, Brady LW. Long-term survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. *Ophthalmology.* setembro de 1998;105(9):1670–8.
7. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciú S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol.* março de 2014;25(3):742–6.
8. Gupta S, Bedikian AY, Ahrar J, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, et al. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol.* outubro de 2010;33(5):474–80.
9. Peuker CAA, De Bucourt M, Gebauer B, Amthauer H, Erxleben C, Eucker J, et al. First interim analysis of the SirTac trial: A randomized phase II study of SIRT and DSM-TACE in patients with liver metastases from uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 1o de junho de 2022;40(16_suppl):9511–9511.
10. Olofsson Bagge R, Nelson A, Shafazand A, All-Eriksson C, Cahlin C, Elander N, et al. Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol.* 1o de junho de 2023;41(16):3042–50.

11. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 23 de setembro de 2021;385(13):1196–206.

12. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain JF, Schlaak M, Butler MO, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 14 de dezembro de 2023;389(24):2256–66.

13. De Melo AC, Lucena E, De Oliveira DCM, Viola JPB. Frequency of HLA-A*02:01 in the Brazilian population and its impact on uveal melanoma systemic treatment. *Oncologist*. 5 de agosto de 2024;29(8):e1098–9.

14. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 20 de fevereiro de 2021;39(6):586–98.

15. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, Bhatia R, Tsai K, Abbate K, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer*. junho de 2020;8(1):e000331.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

