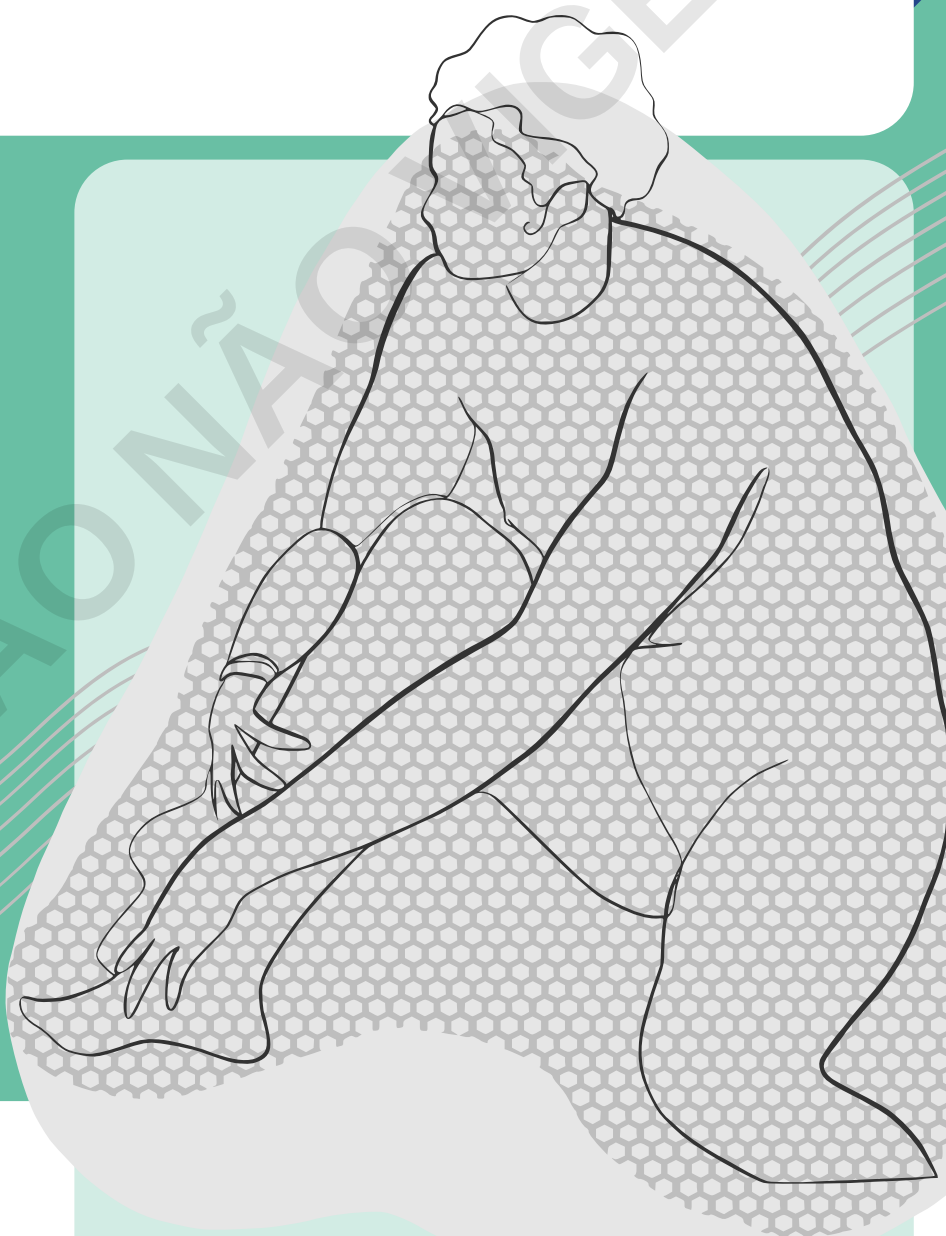


Melanoma cutâneo

20
24



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento do melanoma cutâneo. 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 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores de Pele e Sarcomas SBOC

Dr. Rodrigo Ramella Munhoz
Dr. Rodrigo Ughini Villarroel
Dr. Iuri Amorim de Santana
Dr. Milton Jose de Barros e Silva
Dr. Luiz Flávio Penna Coutinho
Dr. Rodrigo Antonio Vieira Guedes

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Melanoma cutâneo".
DATA DE PUBLICAÇÃO 25/05/2024 **PRESIDENTE** Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo **PRESIDENTE ELEITA (2025)** Angélica Nogueira Rodrigues **PRESIDENTE DE HONRA** Dr. Carlos Gil Ferreira **DIRETORIA** Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos 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 "Susana e os anciãos" de Tintoretto, 1555) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP **TELEFONE** (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BRAF/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
LAG-3	<i>Lymphocyte-Activation Gene 3</i>
MEK/MEK	Gene ou proteína MEK
NE	Nível de evidência
PD	Progressão de doença
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
RM	Ressonância magnética
RX	Radiografia
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de evento
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLR	Sobrevida livre de recorrência
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	≤1 mm	Desconhecida
pT1a	<0,8 mm	Sem ulceração
pT1b	<0,8 mm	Com ulceração
	0,8-1,0 mm	Com ou sem ulceração
pT2	>1,0-2,0 mm	Desconhecida
pT2a	>1,0-2,0 mm	Sem ulceração
pT2b	>1,0-2,0 mm	Com ulceração
pT3	>2,0-4,0 mm	Desconhecida
pT3a	>2,0-4,0 mm	Sem ulceração
pT3b	>2,0-4,0 mm	Com ulceração
pT4	>4,0 mm	Desconhecida
pT4a	>4,0 mm	Sem ulceração
pT4b	>4,0 mm	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		Não medido
M1a(0)	Pele, partes moles (incluindo músculo) e/ou LFN não-regional	Não-elevado
M1a(1)		Elevado
M1b		Não medido
M1b(0)	Pulmão com ou sem sítios de M1a	Não-elevado
M1b(1)		Elevado
M1c		Não medido
M1c(0)	Viscerais não-SNC com ou sem sítios M1a/b	Não-elevado
M1c(1)		Elevado
M1d		Não medido
M1d(0)	SNC com ou sem sítios anteriores	Não-elevado
M1d(1)		Elevado

Agrupamento TNM

Estadiamento clínico			
Estádio	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			
Estádio	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 MODERADO/FR FORTE

História e exame físico detalhados

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

Em todos os estádios, tanto o exame físico detalhado, quanto o exame dermatológico, estão indicados.

Detalhar o histórico familiar, buscando aspectos que possam sugerir uma potencial relação com síndromes hereditárias (sobretudo, frente a casos na família de melanoma ou neoplasia de pâncreas, dentre outras).

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);

- Exames de imagem de rotina não são recomendados.

Linfonodo sentinela positivo (doença linfonodal microscópica);

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

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

- TC de tórax e abdome (incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário);
- Alternativa às tomografias é a realização do PET/CT, sobretudo para pacientes com doença estágio 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;

- Considerar RM do crânio, sobretudo nos pacientes a partir do estágio IIIB.

Suspeita ou confirmação de doença metastática (Estádio IV);

- TC de tórax e abdome (incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário);
- RM do crânio;
- Alternativa às TCs é realização do PET/CT, especialmente em pacientes com doença oligometastática candidatos à ressecção cirúrgica;
- Exames laboratoriais, incluindo desidrogenase láctica (DHL);
- 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 estádios 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 possível.²⁻⁵

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

Não existem estudos que estabeleçam 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 ALTO/FR FORTE**.

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, ou lesões extensas. Nas biópsias incisoinais, recomenda-se buscar o local mais profundo da lesão, dirigido clinicamente ou preferencialmente por microscopia confocal. A biópsia através de técnica de *shaving* superficial não é recomendada **NE MODERADO/FR FORTE**.

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>	0,5-1 cm NE MUITO BAIXO/FR FORTE
Breslow ≤ 1 mm	1 cm NE ALTO/FR FORTE
Breslow 1,1-2 mm	1-2 cm NE ALTO/FR FORTE
Breslow > 2 mm	2 cm NE ALTO/FR FORTE

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

- Breslow >0,8-1,0 mm **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Breslow < 0,8-1,0 mm se presença de ulceração; alguns critérios secundários também podem ser considerados para realização de biópsia de linfonodo sentinela: índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$, nível de invasão Clark IV ou V, ou presença de invasão angiolinfática **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Breslow subestimado por margem profunda positiva **NE MODERADO/FR FORTE** .

Em pacientes com melanoma espesso (pT4), o benefício da realização da pesquisa do linfonodo sentinela é menos claro.

Conduta após pesquisa de linfonodo sentinela positiva:

- 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;

- Em pacientes sem acesso adequado a serviços de acompanhamento clínico ou ultrassonográfico, ou envolvimento de múltiplos linfonodos sentinela, a realização da linfadenectomia pode 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 ALTO/FR FORTE**.

Em pacientes com linfonodo clinicamente acometido, deve-se proceder a *core biopsy*, preferencialmente, ou biópsia por agulha fina ou excisional. A linfadenectomia terapêutica deve ser considerada em pacientes com doença linfonodal clínica e sem metástases à distância, contemplando-se a possibilidade de tratamento neoadjuvante. **NE MODERADO/FR FRACA**.

O tratamento de metástases em trânsito ou satelitose é controverso, porém a conduta padronizada inicial é a ressecção local e discussão acerca de tratamento adjuvante. 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 MUITO BAIXO/FR FORTE**.

No caso de metástases em trânsito ou satelitose extensa em membros, considerar o uso de técnicas de perfusão ou infusão isolada com hipertermia e quimioterapia. **NE BAIXO/FR FORTE**. Para pacientes nesse cenário, tratamento sistêmico aos moldes da doença avançada também pode ser discutido.



Considerações e bases científicas para recomendações

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.⁶

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 3,5 mm) e melanomas espessos (>3,5 mm).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

O tratamento adjuvante deve ser considerado em pacientes com melanoma estágio II de alto risco (IIB/IIC), estágio III e estágio IV (naqueles submetidos à metastasectomia e livres de doença) **NE ALTO/FR FORTE**.

Frente à aprovação de inibidores de BRAF e MEK para o tratamento adjuvante, todo paciente com melanoma estágio III deve ser submetido à investigação de mutações do gene *BRAF* **NE ALTO/FR FORTE**.

O uso de ferramentas atualmente disponíveis para melhor estratificação de risco (nomogramas) deve ser encorajado.

Estádios IIB ou IIC

Opções:

- Pembrolizumabe 200 mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400 mg/dose EV a cada 6 semanas, por 12 meses (independentemente do *status* de mutação do gene *BRAF*) **NE ALTO/FR FORTE**;
- Inclusão em protocolos de pesquisa, se disponíveis;
- Seguimento clínico.
- Observação: o nivolumabe também foi avaliado em pacientes com melanoma estágio IIB ou IIC, mas não se encontra registrado junto à Anvisa para essa indicação até o momento.

Estádio III

As seguintes opções são aceitáveis e devem ser consideradas para pacientes com melanoma estágio III (se estágio IIIA, para aqueles com depósito nodal de ao menos 1 mm).

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

Estádio IV (submetidos à ressecção completa de metástases)

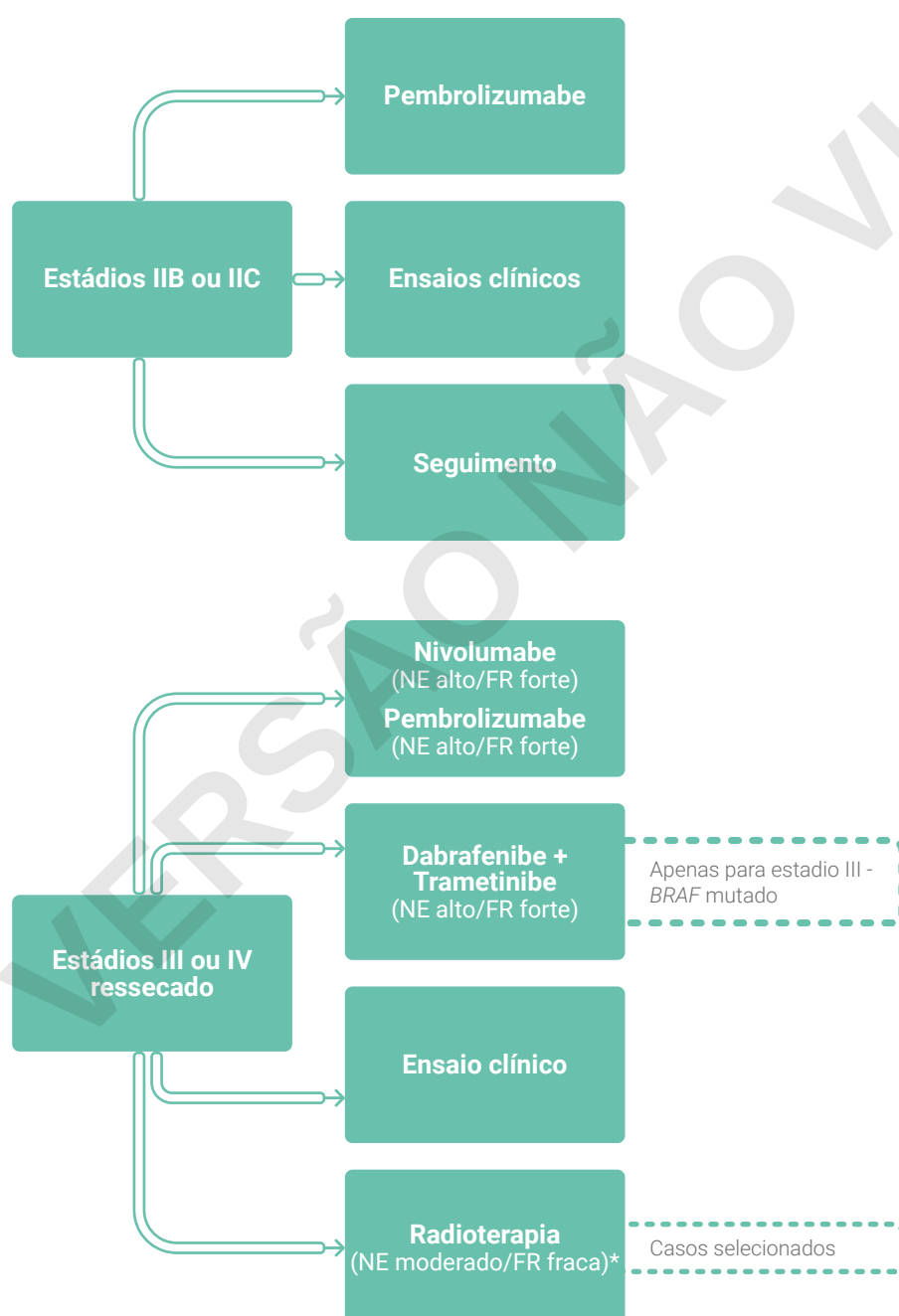
Pacientes com melanoma estágio IV (doença oligometastática) e que tenham sido submetidos a cirurgia radical e estejam sem evidência de doença ativa também são candidatos ao uso de agentes anti-PD-1 em monoterapia por 12 meses, nas doses previamente apresentadas **NE ALTO/FR FORTE**.

O papel de Nivolumabe e Ipilimumabe neste cenário ainda permanece controverso.

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

Considerar protocolo de pesquisa, se disponível.

Fluxograma do tratamento adjuvante



Considerações e bases científicas para recomendações

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, respectivamente.¹⁰⁻¹¹

O CheckMate-238 foi um estudo de fase 3 que comparou o nivolumabe ao ipilimumabe em pacientes com melanoma estádios IIIB, IIIC e IV (conforme AJCC 7ª edição), submetidos a cirurgia com intuito curativo.¹⁰

Dados atualizados com seguimento mediano de 51 meses mostraram que o uso do nivolumabe resultou em impacto favorável na proporção de pacientes livres de recidiva aos 4 anos (51,7% *versus* 41,2%); HR 0,71; IC 95% 0,60-0,86; $p=0,0003$), com benefício independente da expressão de PD-L1 ou estágio (IIIB/C e IV), além de perfil de segurança favorável quando comparado ao ipilimumabe.¹⁰ Em atualização recente desse estudo, não foi observado ganho em SG em comparação ao ipilimumabe, porém se trata de uma análise interina e influenciada pela exposição a tratamentos subsequentes.

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 estádios IIIA a IIIC (conforme AJCC 7ª edição) e ao menos 1 mm de depósito de melanoma em linfonodo nos casos de estágio IIIA. Após uma mediana de seguimento de 42 meses, o uso do pembrolizumabe resultou em benefício em sobrevida livre de recorrência (proporção de pacientes livres de recorrência em 3,5 anos: 59,8% *versus* 41,4%; HR 0,59; $p<0,001$), bem como ganho em sobrevida livre de metástases à distância. Convém salientar que não há dados maduros de sobrevida global do estudo Keynote-054.¹¹

O estudo Keynote-716 avaliou a eficácia do tratamento de pembrolizumabe por até 12 meses em comparação com placebo em 954 pacientes com estágio II de alto risco (IIB e IIC). A análise interina mais recente de sobrevida livre de metástases à distância mostrou ganho significativo para o braço da imunoterapia: HR 0,64; IC 95% 0,47-0,88; $p=0,002$.¹²

De forma semelhante, o estudo CheckMate-76K avaliou o nivolumabe, em comparação ao placebo, em pacientes com melanoma estádios IIB e IIC. O uso do nivolumabe se associou em ganho em SLP (HR 0,42; IC 95% 0,30-0,59; $p<0,0001$), bem como sobrevida livre de metástases à distância (HR 0,47; IC 95% 0,30-0,72).¹³ Todavia, até o momento de atualização dessa publicação, seu uso nesse cenário não se encontra registrado junto à Anvisa.

Para pacientes com melanoma locorregional e presença de mutação do gene *BRAF* V600E ou V600K, a eficácia do uso de inibidores de *BRAF* e *MEK* no contexto adjuvante foi avaliada no estudo Combi-AD.¹⁴⁻¹⁵ Nesse estudo de fase 3 randomizado, pacientes com melanoma estágio IIIA a IIIC (conforme AJCC 7ª edição) e ao menos 1 mm de melanoma em linfonodo (para os casos de estágio IIIA), foram randomizados para 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 60 meses: 52% *versus* 36%; HR 0,52) e forte tendência a ganho também em SG.¹⁵

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

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

Convém salientar que a combinação de ipilimumabe e nivolumabe não se encontra indicada para o tratamento adjuvante.

Quanto ao uso da radioterapia 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.¹⁶

Tratamento neoadjuvante

O uso do tratamento neoadjuvante pode ser considerado, mediante discussão multidisciplinar, em pacientes com envolvimento nodal clínico. Ainda que diferentes regimes de imunoterapia se mostrem promissores, a única opção embasada por um estudo randomizado consiste em:

- Pembrolizumabe 200mg EV a cada 3 semanas por 3 doses, seguidas de cirurgia e, subsequentemente, 15 doses adicionais em adjuvância **NE MODERADO/FR FORTE**.

- A inclusão em protocolos de pesquisa nesse cenário é encorajada.



Considerações e bases científicas para recomendações

Diferentes regimes contemplando tanto imunoterapias, quanto inibidores de *BRAF/MEK*, foram avaliados em estudos iniciais, resultando em elevadas taxas de resposta patológica e dados promissores em termos de SLR e SG, sobretudo com imunoterapia. Apesar da carência de estudos comparativos, regimes contendo a combinação de ipilimumabe e nivolumabe resultaram em taxas de resposta patológica completa superiores e 40-50%, e baixa probabilidade de recidivas naqueles atingindo resposta patológica completa ou quase completa.^{17,18} Ainda que estudos de registro não tenham sido conduzidos até o momento e o tratamento neoadjuvante siga, formalmente, como uma abordagem "off label", sua consideração deve ser encorajada mediante disponibilidade.

No estudo de fase II randomizado Swog S1801, pacientes com melanoma estágio III clínico foram randomizados para cirurgia seguida de 18 ciclos do pembrolizumabe em adjuvância (braço controle) ou 3 ciclos do pembrolizumabe em neoadjuvância, seguidos de cirurgia e tratamento adjuvante, por mais 15 ciclos, totalizando os mesmos 18 ciclos. O uso do tratamento neoadjuvante se associou a benefício no desfecho composto de SLE (SLE em 2 anos: 72 versus 49%; $p=0,004$).¹⁷

Apesar dos dados promissores e da provável incorporação da imunoterapia neoadjuvante como um padrão para os anos por vir, diversas incertezas e desafios persistem, incluindo o melhor regime e duração do tratamento neoadjuvante, o papel de estratégias adaptativas em função da resposta, a conduta cirúrgica adequada, dentre outros aspectos.

Tratamento da doença avançada

Na doença oligometastática, discutir em time multidisciplinar possibilidade de ressecção cirúrgica ou radioterapia estereotáxica ablativa **NE MODERADO/FR FORTE**.

Conforme discutido anteriormente, pacientes nesse subgrupo submetidos à metastasectomia são candidatos a tratamento adjuvante com agente anti-PD-1 por 12 meses **NE ALTO/FR FORTE**.

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 BAIXO/FR FORTE**.

Todos os pacientes com melanoma avançado/irressecável devem ser submetidos a pesquisa de mutações do gene *BRAF* **NE ALTO/FR FORTE**.

A pesquisa de mutações adicionais como KIT, NRAS e fusões de TRK deve ser realizada quando disponível e pode direcionar o tratamento em situações específicas, porém não há medicamentos aprovados para mutações de KIT e NRAS **NE MODERADO/FR FORTE**. Nos raros casos caracterizados pela presença de fusões de TRK, considerar o uso do larotrectinibe 100 mg 12/12h por via oral, continuamente.

Ausência de mutação *BRAF*

Recomendação

- Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas ou 240 mg/dose EV a cada 2 semanas ou 480 mg EV a cada 4 semanas **NE ALTO/FR FORTE**;

ou

- Pembrolizumabe 2 mg/kg EV a cada 3 semanas ou 200 mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400 mg/dose EV a cada 6 semanas **NE ALTO/FR FORTE**;

ou

- Combinação de ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas em monoterapia **NE ALTO/FR FORTE**. Na ausência de metástases cerebrais, esquema alternativo com ipilimumabe 1 mg/kg e nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de nivolumabe, pode ser considerado **NE MODERADO/FR FRACA**;

ou

- Combinação de nivolumabe 480 mg e relatlimabe 160 mg EV a cada 4 semanas **NE ALTO/FR FORTE**.

Presença de mutação *BRAF*

As seguintes alternativas devem ser consideradas em 1ª e 2ª linhas de tratamento;

Recomendação

- Dabrafenibe 150 mg VO 12/12h + Trametinibe 2 mg VO 1x/dia continuamente até progressão **NE ALTO/FR FORTE** ;

ou

- Encorafenibe 450 mg VO 1x/dia + Binimetinibe 45 mg VO 12/12h, continuamente, até progressão **NE ALTO/FR FORTE** ;

ou

- Vemurafenibe 960 mg VO 12/12h, continuamente + Cobimetinibe 60 mg VO 1x/dia por 3 semanas, seguidos de 7 dias de intervalo, até progressão **NE ALTO/FR FORTE** ;

ou

- Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas ou 240 mg/dose EV a cada 2 semanas ou 480 mg EV a cada 4 semanas **NE ALTO/FR FORTE** ;

ou

- Pembrolizumabe 2 mg/kg EV a cada 3 semanas ou 200 mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400 mg/dose EV a cada 6 semanas **NE ALTO/FR FORTE** ;

ou

- Combinação de ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas em monoterapia **NE ALTO/FR FORTE** . Na ausência de metástases cerebrais, esquema alternativo com ipilimumabe 1 mg/kg e nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de nivolumabe, pode ser considerado **NE ALTO/FR FORTE** ;

ou

- Combinação de nivolumabe 480 mg e relatlimabe 160 mg EV a cada 4 semanas **NE ALTO/FR FORTE** .

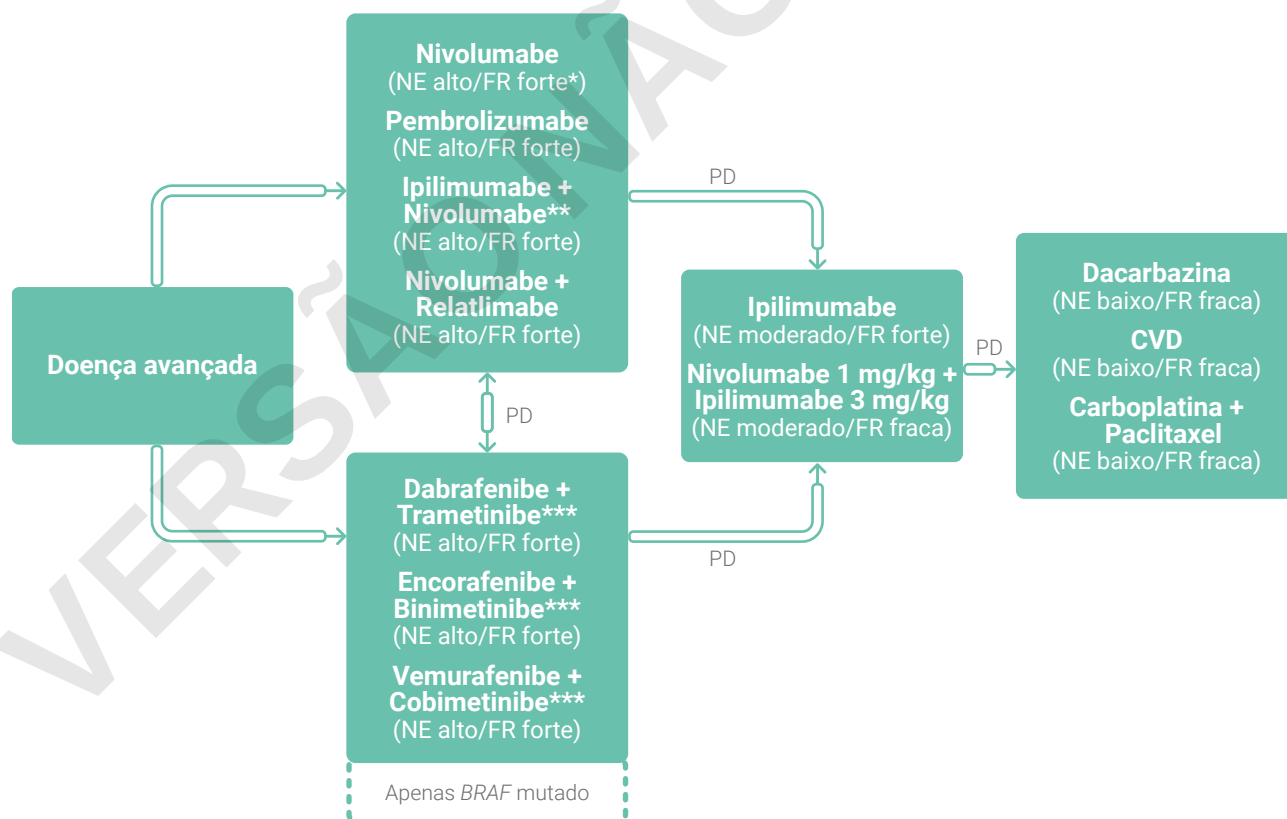
Em caso de progressão às linhas prévias (em pacientes não expostos ao ipilimumabe):

- Considerar Ipilimumabe 3 mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses **NE MODERADO/FR FORTE**;
- Considerar Nivolumabe 1 mg/kg + Ipilimumabe 3 mg/kg para pacientes que tenham utilizado anti-PD-1 anteriormente **NE MODERADO/FR FRACA**.¹⁹

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

- Dacarbazina 1.000 mg/m² a cada 3 semanas **NE BAIXO/FR FRACA**;
- Esquema CVD (Cisplatina 20 mg/m² no D1 a D4 + Vinblastina 2 mg/m² no D1 ao D4 + Dacarbazina 800 mg/m² no D1) EV a cada 3 semanas **NE BAIXO/FR FRACA**;
- Carboplatina AUC 5-6 + Paclitaxel 175 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas **NE BAIXO/FR FRACA**.

Fluxograma do tratamento da doença avançada



* Em *BRAF* mutado, a FR para Nivolumabe é fraca.

** Preferencialmente em pacientes com doença com acometimento cerebral (sem necessidade de corticoide), DHL elevado, sintomáticos e/ou grande volume de doença.

*** Preferencialmente em pacientes com acometimento cerebral sintomático (necessitando corticoide) e/ou grande volume de doença com risco de crise visceral.



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%.²⁰⁻²²

Em primeira linha, nivolumabe foi avaliado contra dacarbazina em pacientes *BRAF*-selvagem.²³

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 toxicidade.²⁴

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 sustentados.²⁵⁻²⁷

A combinação de nivolumabe e ipilimumabe foi avaliada em diferentes estudos randomizados, com destaque para o estudo de fase III 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 3 mg/kg) ao nivolumabe em monoterapia. Além disso, o uso da combinação resultou em toxicidades substancialmente superiores.²⁸ A atualização do estudo Checkmate 067 após 6,5 anos mostra SG numericamente superior com a combinação *versus* monoterapia com nivolumabe ou ipilimumabe. Com seguimento mínimo de 6,5 anos, a SG mediana foi de 72,1, 36,9 e 19,9 meses nos grupos combinação, nivolumabe e ipilimumabe, respectivamente. A sobrevida melanoma específica mediana não foi atingida, 58,7 e 21,9 meses, respectivamente. Além disso, 77% dos pacientes da combinação estão sem tratamento subsequente após serem excluídos do estudo.²⁹

A combinação de nivolumabe (anti-PD1) com relatlimabe (anti-LAG3) foi avaliada em estudo de fase III (Relativity-047) com 714 pacientes com melanoma metastático e sem tratamento prévio. Com uma mediana de seguimento de 19 meses, em comparação com nivolumabe isolado, essa combinação demonstrou um ganho significativo em seu desfecho primário de SLP (mediana de 10 *versus* 5 meses; HR 0,78) e com maior taxa de resposta (43% *versus* 33%), mas ainda sem um ganho significativo em SG. Além disso, o perfil de toxicidade desta combinação se mostrou mais favorável que os dados de outros estudos utilizando nivolumabe com ipilimumabe, com toxicidade G3-4 de 21% *versus* 11% para nivolumabe isolado.³⁰

Estudo de fase IIIB/IV recentemente publicado comparou o uso de ipilimumabe 1 mg/kg e nivolumabe 3 mg/kg ao regime convencional de indução contendo ipilimumabe 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/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-inferioridade.³¹

Combinações de inibidores de BRAF (vemurafenibe, dabrafenibe ou encorafenibe) com inibidores de MEK (cobimetinibe, trametinibe ou binimetinibe) foram avaliadas em comparação a inibidores de 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 superior.³²⁻³⁶

Não há parâmetro clínico, anatomopatológico, molecular ou laboratorial que permita definir, de forma universal, 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. O estudo Dreamseq foi atualizado e mostrou um aumento de SG em 2 anos de 71,8 x 51,5% favorecendo o braço de imunoterapia (p 0,01) e SLP mediana de 11,8 x 8,5 meses (p 0,054). Portanto, a imunoterapia combinada deve ser sempre considerada como primeira linha a menos que haja contra-indicação a seu uso.³⁷

Mais recentemente, combinações envolvendo agentes anti-PD-L1 e inibidores de BRAF/MEK foram avaliadas em estudos randomizados, com resultados conflitantes. No estudo ImSpire 150/Trilogy, a associação do atezolizumabe ao vemurafenibe/cobimetinibe resultou em ganho estatisticamente significativo em SLP.³⁸ Todavia, combinações triplas não se encontram registradas junto à Anvisa para uso no Brasil e a magnitude do benefício clínico frente às toxicidades torna seu uso questionável.

Em pacientes com melanoma avançado e envolvimento do sistema nervoso central, tanto as combinações de ipilimumabe e nivolumabe, quanto dabrafenibe e trametinibe e encorafenibe e binimetinibe, se mostraram eficazes, com taxas de resposta intracraniana comparáveis à taxa de resposta sistêmica.³⁹⁻⁴¹ Estudos que avaliaram a combinação de ipilimumabe 1 mg/kg e nivolumabe 3 mg/kg em pacientes com metástases cerebrais assintomáticas foram atualizados recentemente mostrando resultados importantes em SG (CheckMate 204: SG 3 anos 71,9% e ABC trial SG 5 anos 51%).⁴³

Seguimento

Seguimento após tratamento da doença localizada

Procedimentos e exames a serem realizados **NE BAIXO/FR FORTE** :

- 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 da cadeia nodal a cada 4 meses durante os 2 primeiros anos e então a cada 6 meses até completar 5 anos para seguimento nos casos de linfonodo sentinela positivo em que foi optado pelo não esvaziamento e para aqueles casos que 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 estágio 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 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.⁴³

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.⁴⁴

Referências

1. Gershenwald JE, Scolyer 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 Nov;67(6):472–92.
2. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, Curtis AM, Poo WJ, Bolognia JL, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;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 Apr;42(4):606–11.
4. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, Johnson MM, Schacherer CW, Ng CS, 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 Jun 20;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 Feb;18(2):506–13.
6. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, 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 Feb;17(2):184–92.
7. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599–609.
8. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757–67.
9. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211–22.
10. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1465–77.

- 11.** Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):643–54.
- 12.** Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. *J Clin Oncol.* 2024 Mar 7; published ahead of print.
- 13.** Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nature Med.* 2023 October 16;29:2835-284.
- 14.** Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, 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 Dec 10;36(35):3441–9.
- 15.** Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1139–48.
- 16.** Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(9):1049–60.
- 17.** Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2 de março de 2023;388(9):813–23.
- 18.** Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nature Med.* 2021; 27: 301-309.
- 19.** Vanderwalde AM, Moon J, Kendra K, Khushalani NI, Collichio F, Sosman JA, et al. Abstract CT013: S1616: Ipilimumab plus nivolumab versus ipilimumab alone in patients with metastatic or unresectable melanoma that did not respond to anti-PD-1 therapy. *Cancer Res.* 15 de junho de 2022;82(12_Supplement):CT013.
- 20.** Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, 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 Apr;16(4):375–84.

- 21.** Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):908–18.
- 22.** Lala M, Li TR, de Alwis DP, Sinha V, Mayawala K, Yamamoto N, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 2020 May;131:68–75.
- 23.** Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320–30.
- 24.** Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521–32.
- 25.** Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711–23.
- 26.** Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2517–26.
- 27.** Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. 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 Jun 10;33(17):1889–94.
- 28.** Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1345–56.
- 29.** Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(15_suppl):9506–9506.
- 30.** Tawbi HA, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386:24-34.
- 31.** Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, 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 Apr 10;37(11):867–75.

- 32.** Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, 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, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867–76.
- 34.** Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, 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 Aug 1;386(9992):444–51.
- 35.** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30–9.
- 36.** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):603–15.
- 37.** Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):186-197.
- 38.** Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protzenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1835–44.
- 39.** Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):672–81.
- 40.** Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722–30.
- 41.** Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob J-J, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):863–73.

42. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, Algazi AP, Hamid O, Lao CD, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1692–704.

43. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3042–7.

44. Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer.* 2003 Feb 1;97(3):639–43.

VERSÃO NÃO VIGENTE

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA