



Recomendações para o Tratamento do Melanoma Cutâneo

2ª EDIÇÃO - Maio/2023



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

DIRETORIA GBM

Presidente

Renato Marchiori Bakos (RS)

1º Vice Presidente

Miguel Angelo Brandao (BA)

2º Vice Presidente

Rodrigo R. Munhoz (SP)

Secretário Geral

Bianca Costa Soares de Sá (SP)

1º Secretário

Juliana Kida Ikino (SC)

Tesoureiro

Ivan Dunshee Filho (SP)

1º Tesoureiro

Ezio Augusto Amaral Filho (PR)

Diretor Editorial

Felice Riccardi (RS)

Diretor Científico

Maurício Mendonça Do Nascimento (SP)

Diretor Internacional

Alberto Julius Alves Wainstein (MG)

Diretor de Informática

Eduardo Bertolli (SP)

Ombudsman

Flavio Cavarsan (GO)

Comissao Científica

Jadivan Leite De Oliveira (RJ)

João Duprat (SP)

Laryssa Faiçal (BA)

Marina Sahade (SP)

Mauro Enokihara (SP)

Rodrigo Villarroel (RS)

Vinicius Vazquez (SP)

Suplentes

Carla Bocchi (RS)

Iuri Amorim De Santana (BA)

Marcelo Moreno (SC)

Comissão Fiscal

André Molina (SP)

Carlos Bastos (PR)

Luis Fernando Kopke (SC)

Milton Barros (SP)

Suplentes

Ana Maria Sortino (SP)

Fernanda Seabra (DF)

Comissao Editorial

Carlos Barcaui (RJ)

Francisco Paschoal (SP)

Milvia Enokihara (SP)

Rodrigo Villarroel (RS)

Vinicius de Lima Vazquez (SP)

Comissao de Informática

Carlos Bastos (PR)

Guilherme Gadens (PR)

Joao Duprat (SP)

Rodrigo Guedes (BA)

Comissao Internacional

Andreia Melo (RJ)

Flavia Bittencourt (MG)

Francisco Belfort (SP)

Juan Maceira (RJ)

Luiz Flavio Coutinho (MG)

Comissao de Ética

Gerson Junqueira (RS)

Luciano José Biasi (PR)

Marcus Maia (SP)

Tatiana Blumetti (SP)

Gilles Landman (SP)

SUMÁRIO

- Capítulo 1 | Prevenção Prévia | 07
- Capítulo 2 | Rastreamento na População Geral | 10
- Capítulo 3 | Pesquisa de Melanoma Familiar | 12
- Capítulo 4 | Biópsia | 16
- Capítulo 5 | Diagnóstico Anatomopatológico | 19
- Capítulo 6 | Cirurgia do Tumor Primário | 26
- Capítulo 7 | Cirurgia para o Melanoma Primário da Unha | 29
- Capítulo 8 | Pesquisa de Linfonodo Sentinela | 32
- Capítulo 9 | Estadiamento com Imagem | 35
- Capítulo 10 | Dissecção Lifonodal Complementar | 37
- Capítulo 11 | Seguimento Pós-Operatório | 41
- Capítulo 12 | Perfusão Isolada de Membro | 46
- Capítulo 13 | Tratamento Sistêmico Adjuvante | 48
- Capítulo 14 | Tratamento Sistêmico da Doença Metastática | 52
- Capítulo 15 | Tratamento Sistêmico da Doença Metastática para SNC | 56

PREFÁCIO 1ª EDIÇÃO

A incidência do melanoma continua aumentando e, com ela, também aumentam as pesquisas e estudos a seu respeito. São inúmeros os aspectos relacionados ao melanoma que apresentam novidades nos últimos anos. Uma neoplasia complexa, cada vez mais estudada e compreendida, em que pese ainda com lacunas a serem preenchidas no seu pleno entendimento. Através destes avanços, novas abordagens e perspectivas surgem em busca de oferecer o melhor manejo aos pacientes com melanoma. Este dinamismo do estudo do melanoma necessariamente deve ser replicado e difundido para atingir os objetivos propostos.

A principal missão do GBM é promover o estudo e o conhecimento a respeito do melanoma cutâneo em todas as áreas que envolvem sua multidisciplinaridade. A primeira edição da obra Recomendação para o Tratamento do Melanoma Cutâneo foi uma grande contribuição para a comunidade científica e população brasileiras, servindo de apoio técnico-científico para profissionais em todo o país. A partir de sua consulta, o leitor pode receber informações preciosas e diretas sobre recomendações de manejo em distintas etapas da jornada dos pacientes com melanoma.

Diante da velocidade em que o conhecimento sobre a doença avança, uma atualização a respeito de condutas em melanoma a luz do melhor conhecimento do momento se fazia necessária. As inúmeras publicações que ocorreram nos últimos anos fizeram com que alguns pontos do seu manejo pudessem ter novas alternativas. É com grande satisfação que o Grupo Brasileiro de Melanomas apresenta esta nova edição organizada por seus membros de composição multidisciplinar e que almeja atingir a todos os médicos que atuam no cuidado de pacientes com melanoma. Ela oferece acréscimos e ajustes necessários para manter as recomendações do GBM com a melhor informação possível para os diferentes cenários clínicos relacionados ao melanoma, servindo de um material de consulta importantíssimo para a comunidade científica brasileira.

Dr. Rafael Schmerling

PREFÁCIO 2ª EDIÇÃO

A incidência do melanoma continua aumentando e, com ela, também aumentam as pesquisas e estudos a seu respeito. São inúmeros os aspectos relacionados ao melanoma que apresentam novidades nos últimos anos. Uma neoplasia complexa, cada vez mais estudada e compreendida, em que pese ainda com lacunas a serem preenchidas no seu pleno entendimento. Através destes avanços, novas abordagens e perspectivas surgem em busca de oferecer o melhor manejo aos pacientes com melanoma. Este dinamismo do estudo do melanoma necessariamente deve ser replicado e difundido para atingir os objetivos propostos.

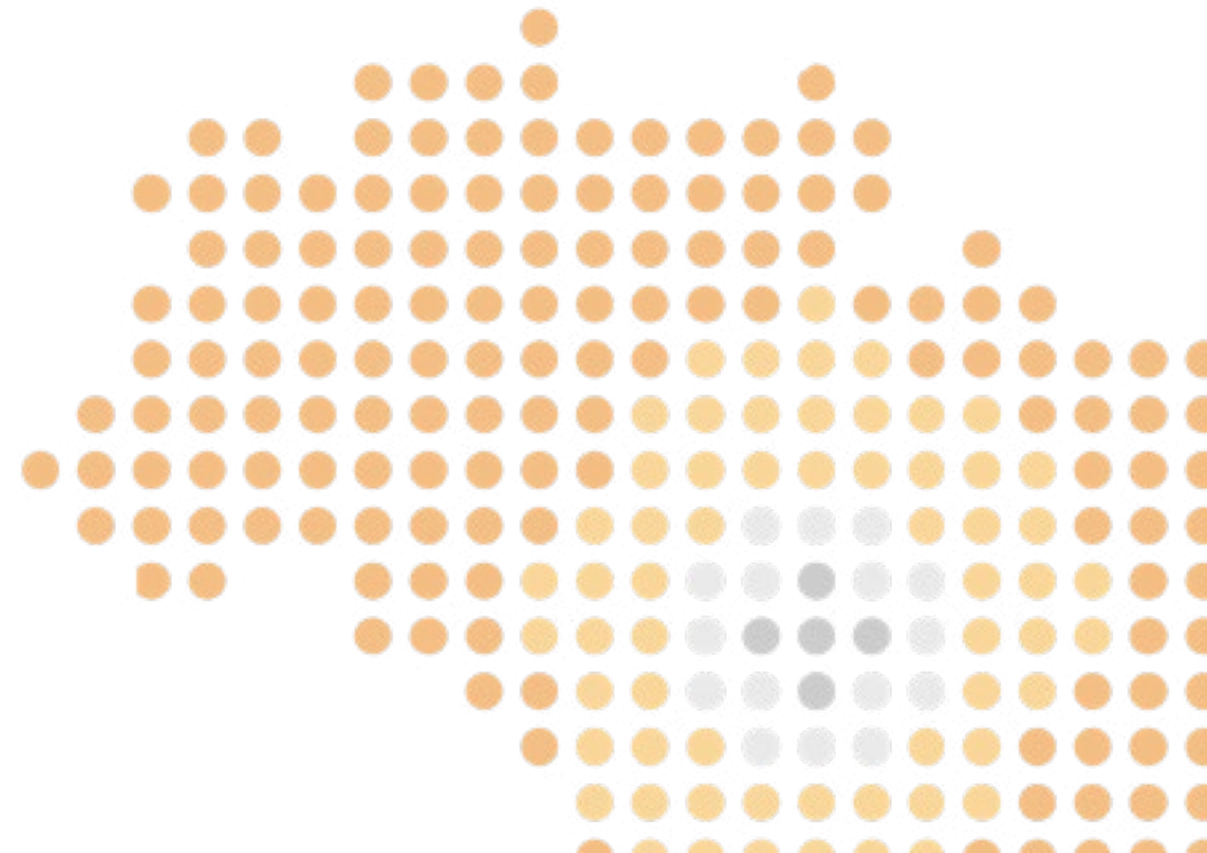
A principal missão do GBM é promover o estudo e o conhecimento a respeito do melanoma cutâneo em todas as áreas que envolvem sua multidisciplinaridade. A primeira edição da obra Recomendação para o Tratamento do Melanoma Cutâneo foi uma grande contribuição para a comunidade científica e população brasileiras, servindo de apoio técnico-científico para profissionais em todo o país. A partir de sua consulta, o leitor pode receber informações preciosas e diretas sobre recomendações de manejo em distintas etapas da jornada dos pacientes com melanoma.

Diante da velocidade em que o conhecimento sobre a doença avança, uma atualização a respeito de condutas em melanoma a luz do melhor conhecimento do momento se fazia necessária. As inúmeras publicações que ocorreram nos últimos anos fizeram com que alguns pontos do seu manejo pudessem ter novas alternativas. É com grande satisfação que o Grupo Brasileiro de Melanomas apresenta esta nova edição organizada por seus membros de composição multidisciplinar e que almeja atingir a todos os médicos que atuam no cuidado de pacientes com melanoma. Ela oferece acréscimos e ajustes necessários para manter as recomendações do GBM com a melhor informação possível para os diferentes cenários clínicos relacionados ao melanoma, servindo de um material de consulta importantíssimo para a comunidade científica brasileira.

Dr. Renato Bakos

Capítulo 1

Prevenção Prévia



Recomendações

A proteção contra a radiação ultravioleta (UV) envolve um conjunto de medidas que devem ser tomadas simultaneamente:

- Usar filtro solar tópicos de amplo espectro (UVA e UVB) com Fator de Proteção Solar (FPS) maior ou igual a 30, a cada 2 horas nas áreas expostas, durante exposição solar prolongada, e reaplicado logo após nadar ou suar excessivamente. Aplicar uma camada espessa do filtro solar, 15 minutos antes da exposição.
- Evitar a exposição solar excessiva, especialmente entre 10 e 15h.
- Dar preferência para a sombra.
- Estimular a proteção solar física com o uso de roupas, guarda-sóis, óculos escuros e chapéus.
- Estimular esses cuidados também em dias nublados.
- Evitar exposição a fontes intensas de raios UV (bronzamento artificial e/ou fototerapia).*

* Ao contrário da fototerapia, que tem finalidade terapêutica e depende de orientação médica, câmaras de bronzamento artificial são proibidas no Brasil. http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/cao_consumidor/legislacao/leg_saude/leg_sau_anvs/RDC-56-2009.pdf

Discussão

A etiopatogênese do melanoma tem caráter multifatorial envolvendo tanto fatores genéticos quanto ambientais, com destaque para a radiação UV. Embora a exposição a esta seja o único fator de risco para o melanoma que pode ser evitado, o papel dos filtros solares tem sido historicamente melhor estabelecido para a prevenção das ceratoses actínicas e dos carcinomas espinocelulares. Apenas recentemente, estudos têm conseguido demonstrar que o uso do filtro solar contribui para diminuição da incidência do melanoma. Essas medidas de prevenção à exposição solar devem ser encorajadas para toda a população, mas especialmente para aqueles indivíduos com maior risco de melanoma: aqueles que tenham olhos claros, cabelos ruivos, pele tipo Fitzpatrick I e II, ou antecedentes familiares de melanoma.

Referências

1. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR et al. Brazilian consensus on photoprotection. *An Bras Dermatol.* 2014;89(6 S 1):1-74
2. Skotarczak K, Osmola-Mańkowska A, Lodyga M, Polańska A, Mazur M, Adamski Z. Photoprotection: facts and controversies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(1):98-112.
3. Mancebo SE, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: A Review of Health Benefits, Regulations, and Controversies. *Dermatol Clin* 2014; 32:427-38.
4. Green AC, Williams GM, Logan V,

- Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):257-63.
5. Mancuso JB, Maruthi R, Wang SQ, LIm HW. Sunscreens: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18:643-50.
6. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green A, Lund E, Veerod MB. Sunscreen use and subsequent melanoma risk: A population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2016;34:3976-83.
7. Nijsten T. Sunscreen Use in the Prevention of Melanoma: Common Sense Rules. *J Clin Oncol* 2016;34(33):3956-8.
8. ANVISA: Recomendação da Diretoria Colegiada – RDC 56/09, de 09 /11 / 2009. http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/cao_consumidor/legislacao/leg_saude/leg_sau_anvs/RDC-56-2009.pdf

Capítulo 2

Rastreamento na População Geral

02 | Rastreamento na População Geral

Recomendações

As evidências científicas atuais não são suficientes para recomendar o rastreamento do melanoma na população geral através do exame completo da pele pelo médico generalista ou especialista..

Considerações

Não há dados científicos oriundos de trabalhos controlados randomizados que sustentem nem a eficácia e nem as desvantagens do rastreamento da população geral. Embora alguns estudos mais recentes apontem para um possível benefício do rastreamento da população geral para o melanoma, o nível de evidência é baixo.

Discussão

Por rastreamento, entende-se uma estratégia de seguimento de indivíduos assintomáticos, em população designada. Para esta definição seria ideal que houvesse estudos de intervenção adequadamente desenhados. Há dados não controlados que sugerem algum benefício. Ainda assim, não é clara a melhor estratégia, a população alvo e se o rastreamento pode ser feito por um médico não-dermatologista.

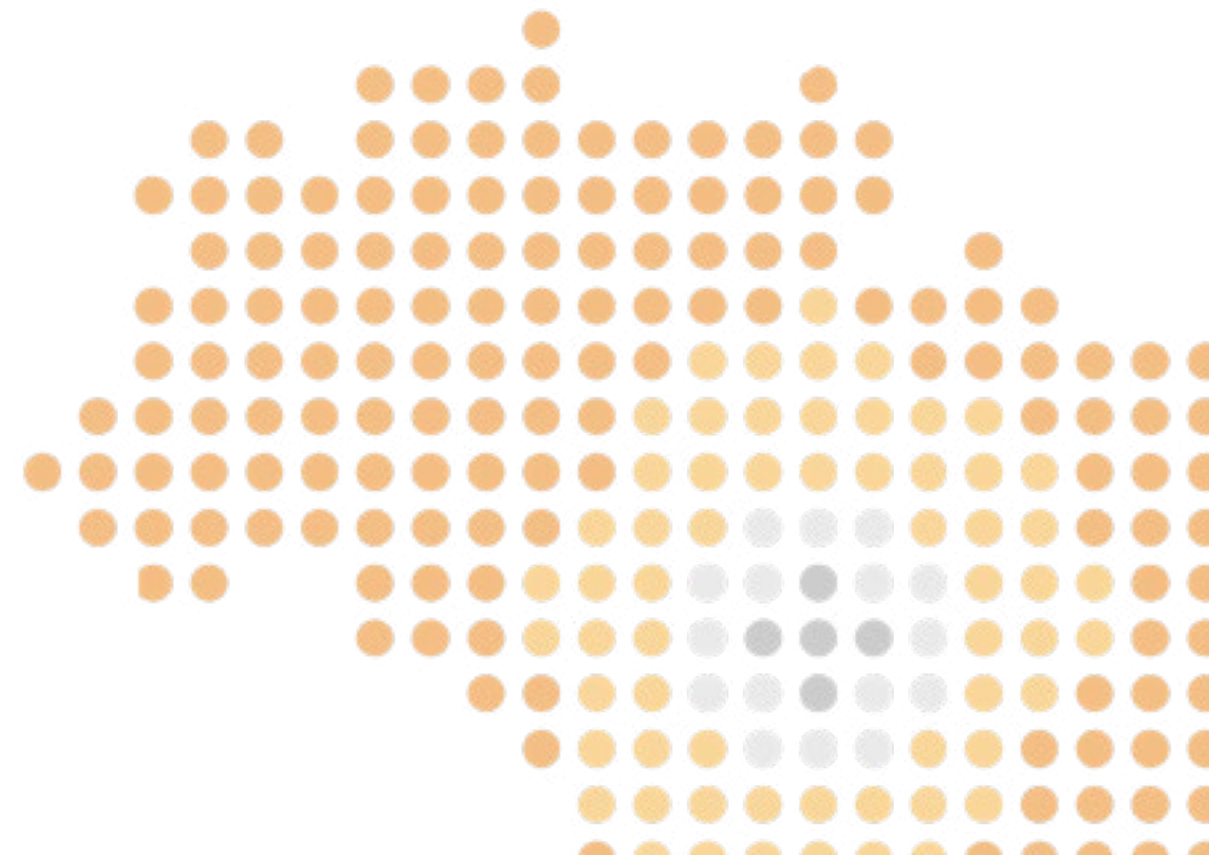
Referências

1. Screening for Skin Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement JAMA 2016; 316:429-435.
2. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. J Am Acad Dermatol 2017; 76:129-133.
3. Higgins HW, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ. Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. J Am Acad Dermatol 2015; 73:181-90.
4. Wernli KJ, Henrikson NB. Screening for Skin Cancer in Adults. Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016; 316:436-447.
5. Stoff BK, Grant-Kels JM. Valuable or vain: An ethical analysis of free skin cancer screening. J Am Acad Dermatol 2017; 76:177-80.
6. Robinson JK, Halpern AC. Cost-effective Melanoma Screening. JAMA Dermatology 2016; 152:19-21.
7. Tripp MK, Watson M, Balk SJ, Swetter SM, Gershenwald JE. State of the Science on Prevention and Screening to Reduce Melanoma Incidence and Mortality: The Time Is Now. CA Cancer J Clin 2016; 66:460-480.
8. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann J, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary

cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015;172: 33–47. 9. Choudhury K, Volkmer B, Greinert R, Christophers E, Breitbart EW. Effectiveness of skin cancer screening programs. *Br J Dermatol* 2012; 167 (Suppl. 2):94–98. 10. Halpern AC, Marchetti MA. Melanoma screening – time for a reset? *JAMA Dermatology* 2021;157:1409-11. 11. Matsumoto M, Wack S, Weinstock MA, Geller A, Wang H, Solano FX, Kirkwood JM, Ferris LK. Five-Year Outcomes of a Melanoma Screening Initiative in a Large Health Care System. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):504-512. 12. Gardner LJ, Strunck JL, Yelena P. Wu YP, Grossman D. Current controversies in early-stage melanoma Questions on incidence, screening, and histologic regression. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1-12.

Capítulo 3

Pesquisa de Melanoma Familiar



03 | Pesquisa de Melanoma Familiar ou Hereditário

Recomendações

Desencadear investigação de componente familiar nos seguintes cenários:

- Presença de dois ou mais casos de melanoma na família, em parentes de primeiro ou segundo grau (na mesma ramificação).
- Dois ou mais casos de melanoma no mesmo indivíduo (melanoma múltiplo primário - MPM).
- Presença de um ou mais casos de melanoma associado a um ou mais casos de câncer de pâncreas na família, em parentes de primeiro ou segundo grau (na mesma ramificação).

Obs: Em regiões onde a incidência do melanoma é caracterizada como moderada ou alta (>10 casos novos para cada 100 mil habitantes), deve-se considerar famílias ou indivíduos com três ou mais melanomas.

Considerações

- O membro da família indicado para a realização do teste genético é aquele que já teve diagnóstico de câncer, preferencialmente o mais jovem e ou aquele com história pessoal e familiar mais forte.
- Como parte do consentimento pós-informado, os indivíduos a serem testados devem ser orientados quanto aos riscos e possíveis resultados do teste e suas implicações para o mesmo e seus familiares. Após o resultado, os mesmos devem ser adequadamente informados quanto às recomendações de seguimento.
- No caso de mutação detectada, deve-se orientar a pesquisa da mutação específica nos familiares de primeiro grau.
- Em caso negativo, ou seja, pacientes sem mutação detectada, reforçar a importância de manter o seu seguimento clínico e de seus familiares pois o risco para o desenvolvimento de melanoma está presente na família, independentemente do resultado do teste genético.
- Vários painéis de genes estão disponíveis comercialmente por valores semelhantes a pesquisa de um único gene, sendo uma alternativa interessante na investigação de famílias com múltiplos melanomas, principalmente naquelas que apresentem associação com outras neoplasias. Ainda assim, consideramos que a melhor estratégia seja encaminhar estes pacientes para geneticista ou profissional com experiência em avaliação e aconselhamento genético.

Rastreamento de outras neoplasias

Outros tumores, além do câncer de pâncreas, foram descritos em associação ao melanoma cutâneo, nas famílias com critérios para melanoma hereditário, a depender da mutação presente na família. O câncer de pâncreas está associado à mutação no gene CDKN2A, tumor de Sistema Nervoso Central parece estar associado à mutação em p14 e mesotelioma, melanoma uveal e carcinoma renal estão associados à mutação no gene BAP1.

Prevenção secundária de melanoma em famílias com critérios para melanoma hereditário

Prevenção Secundária de melanoma em famílias com critérios para melanoma hereditário

Recomendações

Auto-exame mensal da pele e exame dermatológico completo:

- O primeiro exame deve ser realizado anualmente a partir dos 10 anos de idade.
- Aumentar a frequência das avaliações nos períodos em que os nevos mudam rapidamente (gravidez e puberdade).
- Pacientes com melanoma ou com mutações detectadas devem ser avaliados a cada 6 meses.
- Mapeamento corporal total e dermatoscopia digital nos pacientes com múltiplos nevos.
- Não é recomendada exérese profilática dos nevos.
- Novos melanomas diagnosticados num contexto familiar de alto risco devem seguir as mesmas diretrizes de tratamento e seguimento dos melanomas esporádicos.

Recomendações

Pacientes com mutação em CDKN2A

Ressonância nuclear magnética e ultrassonografia endoscópica anualmente podem colaborar com a detecção precoce de neoplasia de pâncreas.

Alguns centros iniciam a investigação aos 45 anos ou 10 anos antes da idade de diagnóstico desta neoplasia no familiar mais jovem. Mais estudos são necessários para determinar a forma adequada de seguimento e rastreamento destes pacientes.

Paciente com mutação em BAP1

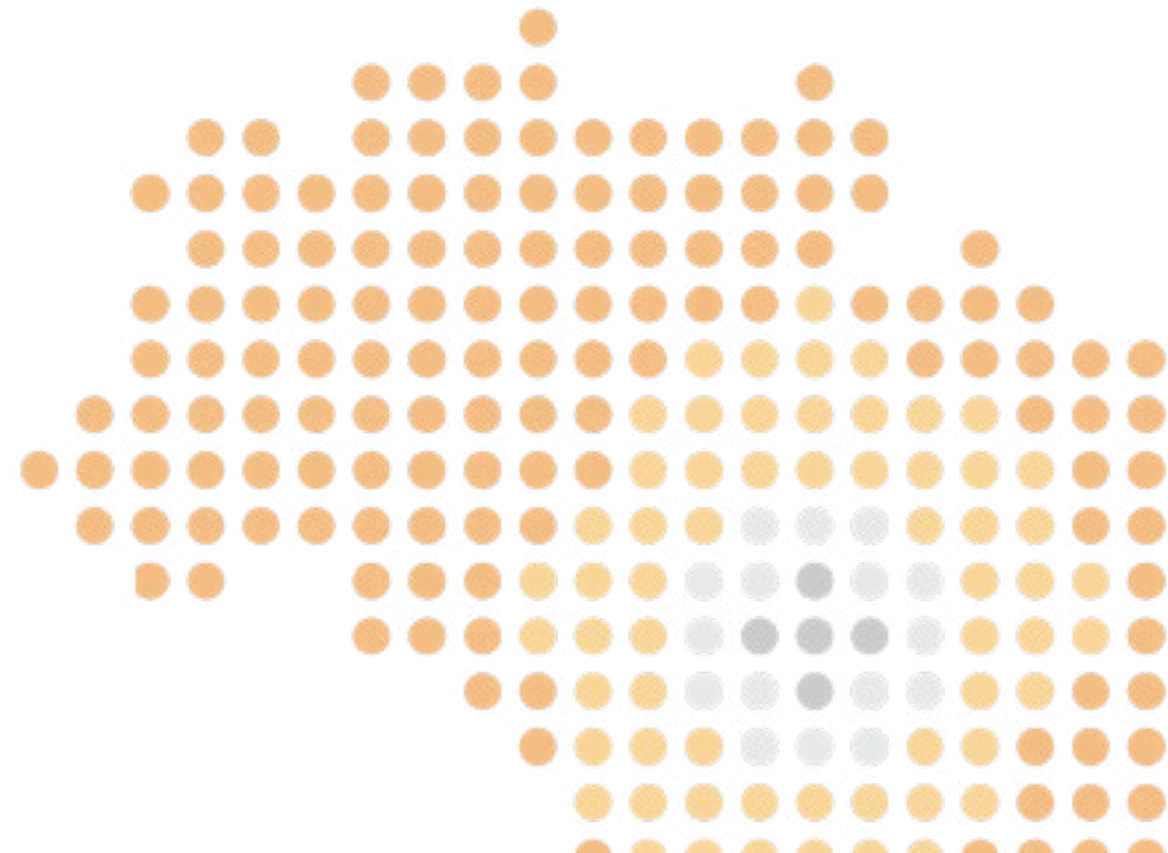
Rastreamento anual para melanoma uveal e mesotelioma.

Referências

1. Kannengiesser C, Brookes S, del Arroyo AG, Pham D, Bombléd J, Barrois M, et al. Functional, structural, and genetic evaluation of 20 CDKN2A germ line mutations identified in melanoma-prone families or patients. *Hum Mutat.* 2009 Apr;30(4):564-74. 2. Azizi E, Friedman J, Pavlotsky F, Iscovich J, Bornstein A, Shafrir R, et al. Familial cutaneous malignant melanoma and tumors of the nervous system. A hereditary cancer syndrome. *Cancer.* 1995 Nov 1;76(9):1571-8. 3. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van Der Velden PA, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000; 87:809-11. 4. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, Hayward NK, Avril MF et al. Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL). High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006; 66: 9818-28. 5. Platz A, Ringborg U, Hansson J. Hereditary cutaneous melanoma. *Semin Cancer Biol.* 2000 Aug;10(4):319-26. 6. Hansson J. Familial melanoma. *Surg Clin North Am* 2008; 88:897-916,viii. 7. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:677.e1-14. 8. Puig S, Potrony M, Cuellar F, Puig-Butille JA, Carrera C, Aguilera P et al. Characterization of individuals at high risk of developing melanoma in Latin America: bases for genetic counseling in melanoma. *Genet Med* 2016; 18(7):727-36 9. de Ávila AL, Krepischi AC, Moredo LF et al. Germline CDKN2A mutations in Brazilian patients of hereditary cutaneous melanoma. *Fam Cancer.* 2014; 13(4):645-9. 10. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT et al. Melanoma Study Group; Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL). Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet.* 2007 Feb;44(2):99-106. 11. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, Ghiorzo P. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Mar;36(1):77-90. 12. Ransohoff KJ, Jaju PD, Tang JY, Carbone M, Leachman S, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Mar;74(3):423-34. 13. Sá BCS, Moredo LF, Gomes EE, Araújo ESS, Duprat JP. Hereditary melanoma: a five-year study of Brazilian patients in a cancer referral center - phenotypic characteristics of probands and pathological features of primary tumors. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):337-340. doi:10.1590/abd1806-4841.20186201. 14. Soares de Sá BC, de Macedo MP, Torrezan GT, et al. BAP1 tumor predisposition syndrome case report: pathological and clinical aspects of BAP1-inactivated melanocytic tumors (BIMTs), including dermoscopy and confocal microscopy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1077. Published 2019 Nov 9. doi:10.1186/s12885-019-6226-8. 15. Barcaui C, Bakos RM, Paschoal FM, Bittencourt FV, Sá BCS, Miot HA. Total body mapping in the follow-up of melanocytic lesions: recommendations of the Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2021;96(4):472-476. doi:10.1016/j.abd.2020.10.005 13. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Mar;74(3):411-20.

Capítulo 4

Biópsia



Recomendações

A biópsia excisional é a modalidade recomendada para o diagnóstico de uma lesão suspeita de melanoma. A incisão pode ser elíptica ou o contorno da lesão, com margens laterais exíguas (1 a 3mm), contendo todas as camadas da pele, incluindo o tecido celular subcutâneo.

Considerações

A biópsia incisional (elíptica ou “punch”) pode ser considerada em lesões extensas e/ou em localizações especiais (face/extremidades distais /unidades anatômicas complexas). Se a avaliação histológica, após este procedimento, não confirmar o diagnóstico e persistir um índice elevado de suspeição, deve-se considerar uma nova biópsia, preferencialmente excisional, entretanto, se não for possível, podem ser múltiplas orientadas por dermatoscopia. A biópsia “shave superficial” não está indicada no diagnóstico do melanoma, pois subestima a espessura de Breslow, no entanto, a profunda (saucerização) é aceita, desde que, seja realizada por profissionais com treinamento adequado nesta técnica.

Discussão

A biópsia excisional é considerada padrão ouro no diagnóstico do melanoma e consiste na ressecção completa da lesão da pele (todas as camadas). Isto permite uma avaliação adequada dos critérios de microestadiamento, principalmente da profundidade de invasão (Breslow), que é o fator mais importante para a definição do prognóstico e do tratamento do melanoma. Margens amplas, na abordagem inicial, não são recomendadas, pois alteram a trama linfática local e prejudicam a detecção do linfonodo sentinela, quando indicada.

A incisão no tronco, cabeça e pescoço deve seguir o sentido das linhas de tensão da pele (Langer); nos membros, a orientação é longitudinal, pois facilita tratamentos cirúrgicos subsequentes, incluindo a pesquisa do gânglio sentinela. A biópsia incisional pode ser feita nas seguintes situações: lesões extensas ou situadas em localizações especiais (face/extremidades distais/unidades anatômicas complexas); onde a remoção completa não é possível ou pode causar sequelas importantes; nos casos de baixo índice de suspeição; ou ainda nos pacientes com grave limitação para cirurgia. Nesta técnica é retirado um fragmento, com punch ou por uma incisão elíptica com bisturi (envolvendo o subcutâneo, sempre que possível), devendo-se optar pela área mais suspeita à dermatoscopia. O ob-

jetivo deste procedimento é estabelecer o diagnóstico do melanoma, sem a pretensão de definir o índice de Breslow correto, que é obtido através da avaliação de todo o espécime. A profundidade máxima de invasão, desta amostra, não é fidedigna na maioria das vezes, portanto, para a determinação da abordagem definitiva, faz-se necessária a análise completa da amostra, entretanto, se neste procedimento forem evidenciados critérios para cirurgia mais adequada para o tratamento do melanoma, não haverá a necessidade de uma nova coleta de material. Mas, se isto não ocorrer, deve-se realizar uma biópsia excisional com margem de 1 a 3mm ou múltiplas biópsias orientadas pela dermatoscopia, para o estabelecimento preciso do índice de Breslow. Desta forma, é possível planejar a ampliação das margens, obviamente conforme a área anatômica, e determinar a necessidade da pesquisa do linfonodo sentinela.

Referências

1. Zager JS, Hochwald SN, Marzban SS et al. Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma. *Am Coll Surg.* 2011; 212(4):454-60.
2. Karimipour DJ, Schwartz JL, Wang TS, Bichakjian CK, Orringer JS, King AL, et al. Microstaging accuracy after subtotal incisional biopsy of cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:798-802.
3. Bong, Herd, and Hunter. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *Bong JL, Herd RM, and Hunter JA. Am Acad Dermatol* 2002;46 (5):690-4.
4. Lederman JS, Sober AJ. Does wide excision as the initial diagnostic procedure improve prognosis in patients with cutaneous melanoma? *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:697.
5. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 316-318.
6. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: Review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991;78:1108-1110.
7. Jonathan C. Ng, MBBS, MBIomedSc; Sarah Swain, MBBS, FRCPA; John P. Dowling, FRCPA; Rory Wolfe, BSc, PhD; Pamela Simpson, BSc; John W. Kelly, MD, BS, FACD. The Impact of Partial Biopsy on Histopathologic Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):234-239.
8. Kien T Tran , Natalie A Wright, Clay J Cockerell. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Nov;59(5):852-71.

Capítulo 5

Diagnóstico Anatomopatológico

05 | Diagnóstico Anatomopatológico

Recomendações para avaliação do material da biópsia

Macroscopia

- Incluir toda a peça cirúrgica com a finalidade de encontrar a área de maior profundidade de infiltração e de determinar margens cirúrgicas.
- Método de corte: seriado ao longo do maior eixo incluindo todos os fragmentos.
- Orientação anatômica por ponto ou tinta, solicitada pelo cirurgião: descrever no relatório anatomopatológico a designação de quadrante para cada corte realizado para determinar o local em que a margem está comprometida. No caso de segunda opinião, torna possível ao patologista identificar qual dos cortes indica esta ou aquela margem.

Diagnóstico Histopatológico

Inclusão de todas as informações a seguir.

1. Local da biópsia
2. Tipo histológico
3. Fase de crescimento (radial ou vertical)
4. Nível de Clark: de I a V
5. Breslow: profundidade em milímetros arredondados até a primeira casa decimal
6. Índice Mitótico: número de mitoses como unidade sem casas decimais
7. Infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral: presença e intensidade
8. Infiltrado inflamatório linfocitário intratumoral: presença e intensidade
9. Invasão vascular linfática: detectada ou não
10. Invasão vascular sanguínea: detectada ou não
11. Infiltração perineural: detectada ou não
12. Regressão histológica: detectada ou não
13. Satelitose microscópica: detectada ou não
14. Ulceração: detectada ou não
15. Nevo pré-existente: detectada ou não
16. Invasão vascular sanguínea: detectada ou não
17. Infiltração perineural: detectada ou não
18. Margens cirúrgicas: livres ou comprometidas indicando qual (is) tem comprometimento
19. Medida da menor margem cirúrgica lateral (mm):
20. Medida da menor margem cirúrgica profunda (mm)
21. Estadiamento (AJCC 8ª edição - 2018):

Comentário

1. Na recomendação da AJCC 8ª edição - 2018, constam Breslow e ulceração como principais fatores para determinação do estadiamento T. Demais itens prognósticos do laudo anatomopatológico têm importância e devem ser relatados conforme mencionado acima.

2. Breslow: quanto ao índice mitótico, ou contagem de mitoses, a recomendação do Comitê que fez a AJCC é de mitoses por mm quadrado em qualquer espessura. O método de contagem é que varia: por número de campos até atingir 1 mm² ou por 10 campos convertendo a mm² por uma tabela específica para cada microscópio utilizado.

De fato, a recomendação é por número de mitoses como unidade sem casas decimais.

3. Satelitose microscópica, macrosatelitose e metástases em trânsito devem ser relatadas e têm mesmo significado prognóstico.

Avaliação do material da ampliação de margem

- Incluir toda a peça cirúrgica com a finalidade de encontrar neoplasia residual, satelitose e de determinar margens cirúrgicas.

- Método de corte: seriado ao longo do maior eixo incluindo todos os fragmentos. Entretanto, variações são admitidas a depender do tamanho da peça cirúrgica.

- Orientação anatômica por ponto ou tinta, solicitada pelo cirurgião: descrever no relatório anatomopatológico a designação de quadrante para cada corte realizado para determinar o local em que a margem está comprometida. No caso de segunda opinião, torna possível ao patologista identificar qual dos cortes indica esta ou aquela margem.

Avaliação do linfonodo sentinela

Macroscopia

- **Tecido adiposo perilinfonodal:** deve ser dissecado sem lesar a cápsula do linfonodo.
- **Cortes macroscópicos:** Todo o linfonodo deve ser incluído. Os cortes podem ser incluídos em um único bloco. Dois métodos de secção:

- **Método 1:** Secção transversal ao maior eixo em cortes de 2 mm de espessura.

- **Método 2:** Secção longitudinal ao maior eixo em cortes de 2 mm de espessura.

Microscopia

- **Método 1:** De cada bloco, são obtidos cortes histológicos em 3 níveis diferentes (200 micras entre cada nível). Em cada nível, são feitos um corte para coloração de H&E, e 3 cortes adicionais prevendo a realização de exame imuno-histoquímico complementar, quando não se encontrar metástases nesta coloração.

- **Método 2:** São realizados 10 cortes histológicos dos blocos, dos quais 2 são utilizados para exame imuno-histoquímico.

Exame imuno-histoquímico

- **Quando realizar:** sempre que pela coloração de H&E, não se encontrar metástases no linfonodo sentinela. No caso de mais de um linfonodo sentinela ser retirado, este exame se faz em todo aquele que for negativo ao H&E, uma vez que o número de linfonodos comprometidos determina o estadiamento final.

- **Quais anticorpos utilizar:** pode-se utilizar 3 anticorpos (Proteína S-100, HMB-45 e Melan-A) ou conjunto de anticorpos combinando os anteriormente mencionados.

Como relatar o resultado

Quando positivo (por H&E ou exame imuno-histoquímico), deve-se mencionar o número de linfonodos comprometidos e, para cada um, o maior diâmetro em milímetros do maior foco metastático, sua localização no linfonodo (subcapsular, parenquimatoso e/ou extracapsular).

Nomenclatura AJCC 2017

Na AJCC de 2017, a classificação para metástase loco-regional linfonodal recomenda a seguinte nomenclatura:

- **Metástase linfonodal clinicamente oculta**
 - N1a, N2a, N3a – baseado no número de LN envolvidos
- **Metástase linfonodal detectável clinicamente ou por imagem**
 - N1b, N2b, N3b – baseado no número de LN envolvidos
 - cN1 ou maior – histologia confirmada por agulha ou LNS

Considerações

A documentação do volume tumoral envolvido é fator importante (a ser usado em atualizações futuras) e pode ter impacto na decisão terapêutica quanto ao tratamento adjuvante. Não incluído na AJCC de 2017. Entretanto, ao descrever uma metástase clinicamente oculta recomenda-se descrever a maior dimensão do maior foco encontrado no LNS, em mm com graticulo ocular ou régua milimetrada para medida de Breslow.

Comentário

Nomenclatura utilizada:

- N + = Número de linfonodos final é resultado da soma dos detectados por BLNS (+) com os encontrados na complementação.

- pN1(sn) = LN positivo diagnosticado por técnica de LNS, sem completar a linfadenectomia;
- pN1: se detectada por linfadenectomia terapêutica.
- Extensão Extranodal (ENE) ou extracapsular = extensão da metástase fora da cápsula, invadindo tecido adjacente, podendo ou não formar blocos linfonodais coalescentes.

Tabela de classificação das categorias de T (8ª edição AJCC – 2018)		
Categoria T	Espessura	Ulceração
Tx: espessura tumoral não pode ser acessada (ex.: curetagem)	Não se aplica	Não se aplica
T0: Não há evidência de tumor (ex.: primário desconhecido ou regressão total do primário)	Não se aplica	
Tis (melanoma <i>in situ</i>)	Não se aplica	Não se aplica
T1	< 1 mm	Desconhecido ou não especificado
	T1a < 0,8 mm	Sem ulceração
	T1b < 0,8 mm	Com ulceração
	0,8-1,0 mm	Com ou sem ulceração
T2	>1,0-2,0 mm	Desconhecido ou não especificado
	T2a >1,0-2,0 mm	Sem ulceração
	T2b >1,0-2,0 mm	Com ulceração
	>2,0-4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T3	T3a >2,0-4,0 mm	Sem ulceração
	T3b >2,0-4,0 mm	Com ulceração
	>4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
	T4a >4,0 mm	Sem ulceração
T4	T4b >4,0 mm	Com ulceração

Referências

1. AJCC Cancer Staging Manual. American Joint Committee On Cancer. 8th edition. Springer, Switzerland 2017.
2. Landman G. Exame anátomo patológico do linfonodo sentinela. Melanoma: Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Lemar; 2009. p. 167-75
3. Duprat JP, Silva DC, Coimbra FJ, Lima IA, Lima EN, Almeida OM, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: analysis of 240 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(7):1944-51; discussion 52-3
4. Cochran AJ. Surgical pathology remains pivotal in the evaluation of 'sentinel' lymph nodes. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(10):1169-72.
5. Cochran AJ, Thompson JF. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: the data unclouded by speculation. *Arch Dermatol.* 2008;144(5):687-8; author reply 8-9.
6. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis.* 2012;29(7):699-706.
7. Ross MI, Gershenwald JE. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: A critical update for dermatologists after two decades of experience. *Clin Dermatol.* 2013;31(3):298-310.
8. Cook MG, Di Palma S. Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Clin Pathol.* 2008;61(8):897-902.
9. Rannieri JM, Wagner JD, Azuaje R, Davidson D, Wenck S, Fyffe J, et al. Prognostic importance of lymph node tumor burden in melanoma patients staged by sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(10):975-81.
10. Santinami M, Carbone A, Crippa F, Maurichi A, Pellitteri C, Ruggeri R, et al. Radical dissection after positive groin sentinel biopsy in melanoma patients: rate of further positive nodes. *Melanoma Res.* 2009;19(2):112-8.
11. Starz H, Balda BR, Krämer KU, Büchels H, Wang H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer.* 2001;91(11):2110-21.
12. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphadenectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(3 Suppl):162S-8S.
13. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JH, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg.* 2008;248(6):949-55.

Capítulo 6

Cirurgia do Tumor Primário

06 | Cirurgia do Tumor Primário

Recomendações

O tratamento da lesão primária requer ampliação de margens associada ou não a pesquisa do linfonodo sentinela (vide recomendação específica sobre linfonodo sentinela para indicações);

A ampliação de margens deve se basear na profundidade de Breslow do tumor primário, conforme tabela abaixo:

Breslow	Ampliação
<i>In situ</i>	0,5 a 1cm
Até 1mm	1cm
De 1mm a 2mm	1cm a 2cm
A partir de 2mm	2cm

A ampliação deve ser tridimensional, removendo o tecido subcutâneo até a fáscia muscular, preservando-a.

Considerações

A abordagem do lentigo maligno, especialmente em face, pode ser bastante desafiadora. O uso de ferramentas diagnósticas como microscopia confocal e/ou tomografia de coerência óptica podem ser considerados quando disponíveis. Quanto a abordagem cirúrgica propriamente dita, a cirurgia micrográfica com avaliação das margens em parafina também deve ser considerada;

Também é controversa a abordagem do melanoma *in situ* ungueal, havendo evidências que suportem a cirurgia conservadora sem amputação. Nas lesões ungueais invasivas, a amputação deve ser considerada como primeira opção.

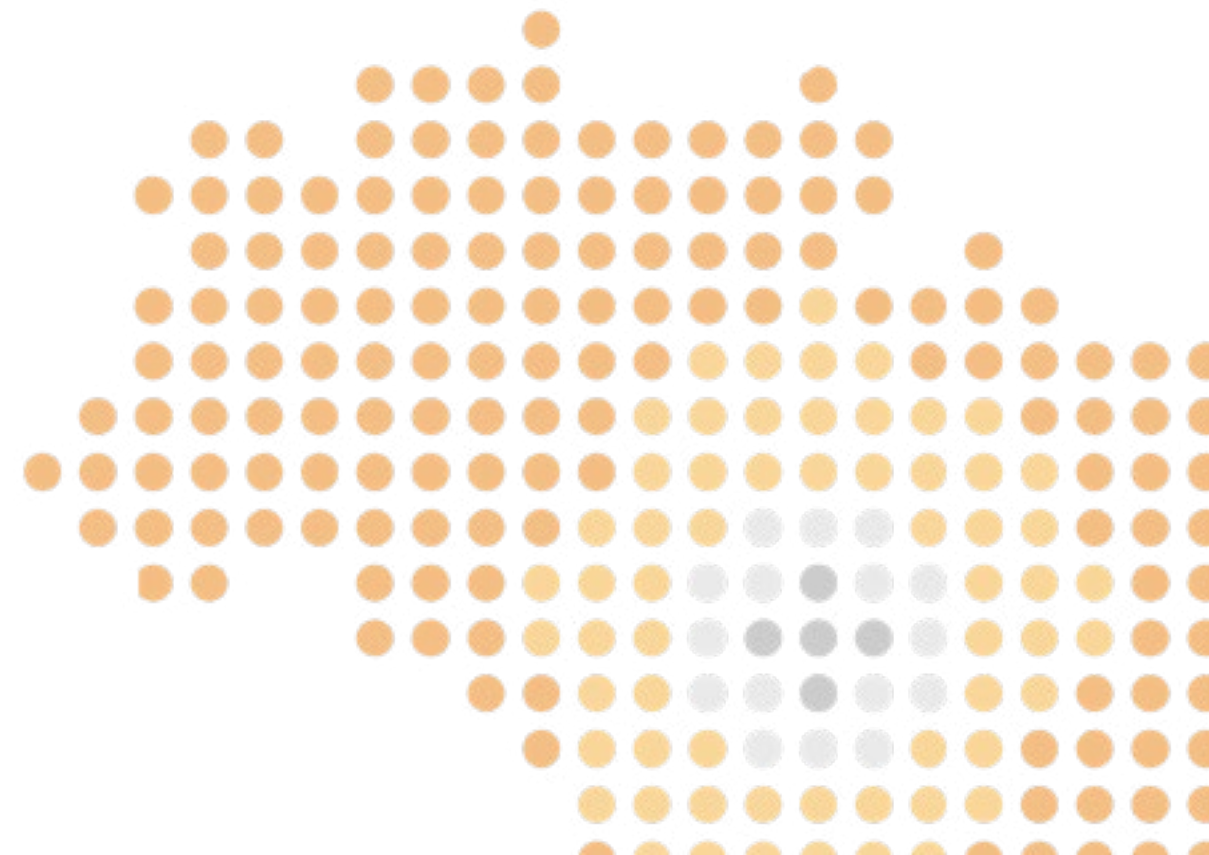
Se disponível, técnicas como microscopia confocal e/ou tomografia de coerência óptica podem ser utilizadas para auxiliar na determinação do local a ser biopsiado em lesões extensas;

O tratamento não operatório das lesões primárias (ex.: radioterapia, imiquimode) deve ser considerado conduta de exceção e avaliado individualmente, preferencialmente em reuniões multidisciplinares.

1. Comprehensive, N. & Network, C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma. (2018). 2. Scolyer, R. A. et al. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37, 1797–1814. 3. Gershenwald JE, Acover RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: Cancer J Clin* 2017; 67(6):472-92. 4. Duffy, K. L. et al. Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma in situ. *J. Am. Acad. Dermatol.* 71, 835–838 (2014). 5. Castro LG, Bakos RM, Duprat Neto JP, Bittencourt FV, Di Giacomo TH, Serpa SS et al. Brazilian guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of primary cutaneous melanoma - Part II. *An. Bras. Dermatol.* 2016; 91:49–58.

Capítulo 7

Cirurgia para o Melanoma Primário da Unha



Recomendações

O tratamento do melanoma subungueal é eminentemente cirúrgico, após diagnóstico histológico confirmado por patologistas experientes.

O diagnóstico quase sempre tardio, com o encontro de lesões avançadas, é o maior fator de mau prognóstico para o melanoma subungueal. O diagnóstico é geralmente tardio porque os melanomas subungueais podem mimetizar várias outras condições, com os médicos frequentemente relutantes realizar uma biópsia do leito ungueal (necessária para diagnóstico), não apenas por não considerar o diagnóstico, mas também pela dificuldade técnica, morbidade potencial, e a possibilidade de uma deformidade permanente da unha.

A cirurgia do melanoma subungueal invasivo é a amputação, procurando preservar a função de oponência nos casos do polegar e a sustentação/deambulação nos primários de hálux (polegar e hálux respondem por $\frac{3}{4}$ dos melanomas subungueais).

Considerações

A cirurgia radical (amputação) foi considerada padrão desde 1886, observando-se uma progressiva diminuição da radicalidade com a evolução dos tempos.

Dados recentes, porém, baseados em estudos não randomizados e prospectivos, tem dado suporte à cirurgia conservadora como alternativa terapêutica. Idealmente, um estudo randomizado deveria ser conduzido para fornecer recomendações baseadas em evidências para margens cirúrgicas, mas considerando a raridade, a opção inicial mais realista seria um estudo comparativo multi-institucional.

Pode ser considerada a cirurgia funcional para os casos de melanoma in situ. A conduta deve ser discutida amplamente com o paciente.

A pesquisa do linfonodo sentinela deve ser recomendada para os casos de melanomas invasivos.

Discussão

Favorece a indicação de amputação o fato de que a recorrência local ocorre em 12,2 % dos casos tratados com cirurgia conservadora, contra 2,2 % daqueles amputados e que não são relatadas recidivas no leito primário nos melanomas subungueais “in situ” amputados.

A proximidade entre a matriz ungueal e o periósteo favorece a amputação, mesmo nos melanomas in situ.

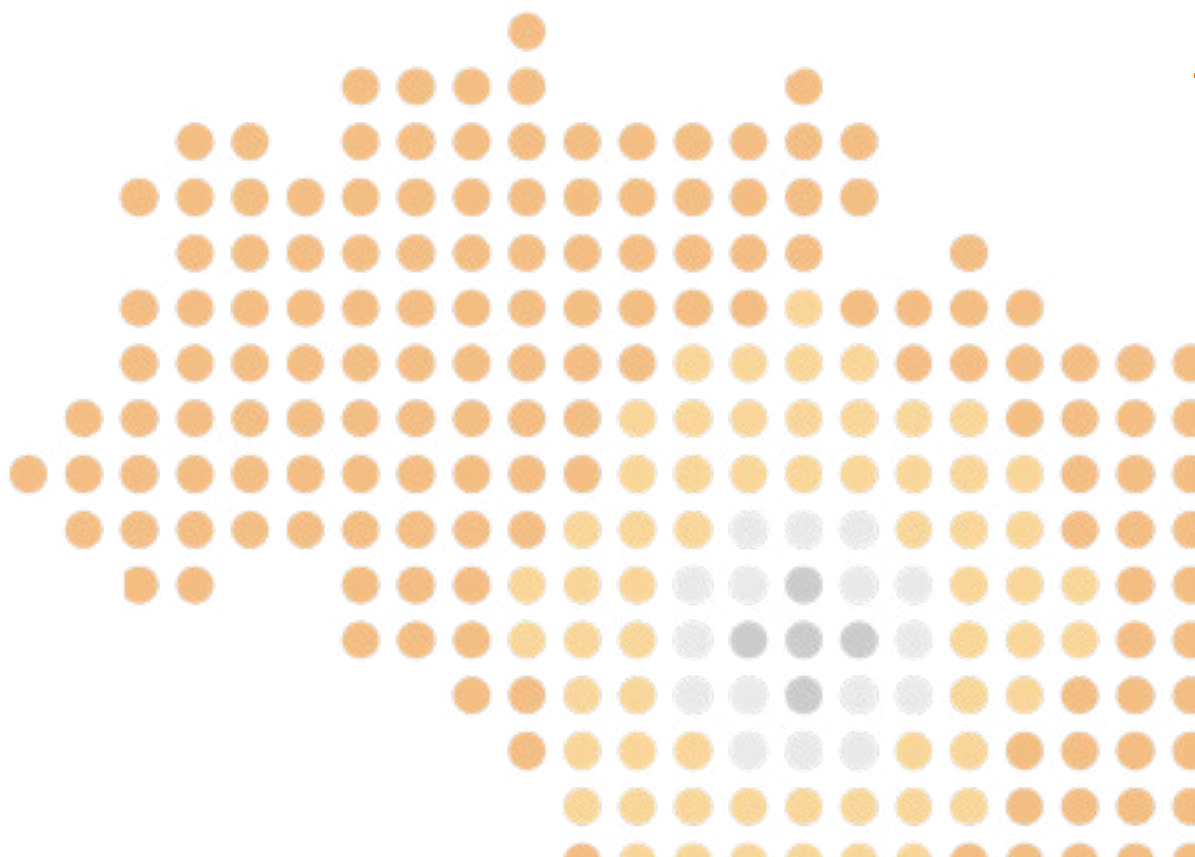
Ainda que tenha dados limitados, a biópsia tangencial de lesões pigmentadas na matriz ungueal, viabiliza a medida da margem entre as bordas da lesão e a peça cirúrgica removida.

Referências

1. Moehrl M, Metzger S, Schippert W. et al. “Functional” surgery in subungueal melanoma. *Dermatol Surg*; 29: 366-74, 2003.
2. Di Chiacchio N, Loureiro WR, Michalany NS, Kezam Gabriel FV. Tangential Biopsy Thickness versus Lesion Depth in Longitudinal Melanonychia: A Pilot Study. *Dermatol Res Pract*. 2012; 2012:353864.
3. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA Jr, Neumeister MW. Subungueal Melanoma: a review of current treatment. *Plastic Reconstr Surg* 2014; 134:259-273.
4. Brandão MA, Rodrigues EF, Rodrigues RF. Melanoma Lentiginoso Acral e Subungueal. In: Wainstein A, Belfort F, eds. *Melanoma*, 2nd Ed. 2014, Atheneu RJ, 227-234.
5. Nakamura Y, Fujisawa Y, Teramoto Y et al. Tumor-to-bone distance of invasive subungual melanoma: an analysis of 30 cases. *J Dermatol*. 2014 Oct;41(10):872-7
6. Anda-Juárez MC, Martínez-Velasco MA, Fonte-Ávalos V et al. Conservative surgical management of in situ subungual melanoma: long-term follow-up. *An Bras Dermatol*. 2016 Nov-Dec;91(6):846-848.
7. Teramoto Y, Keim U, Gesierich A et al. Acral lentiginous melanoma: a skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients. *Br J Dermatol* 2018; 178: 443-451
8. Nunes LF, Quintela Mendes GL, Koifman RJ. Acral melanoma: a retrospective cohort from the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Mel Res* 2018; 28:458-64.
9. Hirata SH, Yamada S, Almeida FA, et al. Dermoscopic examination of the nail bed and matrix. *Int J Dermatol*. 2006; 45(1):28-30.
10. Hirata SH, Yamada S, Almeida FA et al. Dermoscopy of the nail bed and matrix to assess melanonychia striata. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(5):884-6.
11. ASO Author Reflections: Subungual Melanomas of the Hand Present Diagnostic and Therapeutic Challenges. Annette H. Chakera, MD1 and John F. Thompson, MD. *Ann Surg Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07196-z>

Capítulo 8

Pesquisa de Linfonodo Sentinela



08 | Pesquisa de Linfonodo Sentinela

Recomendações

A pesquisa do linfonodo sentinela deve ser oferecida a todos pacientes com melanomas cutâneos pT2 e pT3, independentemente da topografia do tumor primário, desde que não haja doença linfonodal clinicamente detectável e se as condições clínicas do paciente assim o permitirem.

Deve ser realizada no mesmo procedimento cirúrgico da ampliação de margens a partir da biópsia do tumor primário. Recomenda-se o uso de linfocintilografia pré-operatória (associada com SPECT-CT se disponível) previamente ao procedimento, podendo ser indicado uso concomitante de azul patente injetado pericicatricial (ou perilesional) no momento da cirurgia, antes da ampliação de margens.

Caso se identifique mais de uma base de drenagem, recomenda-se a exploração cirúrgica de todas aquelas identificadas pela(s) técnica(s) de mapeamento linfático empregada(s), desde que não aumente a morbidade do procedimento ou risco de lesões de estruturas nobres.

O(s) linfonodo(s) excisado(s) no procedimento deve(m) ser encaminhado(s) para avaliação de anatomia patológica seguindo protocolos padronizados.

Considerações

Em pacientes com tumores pT1b e pT4, o benefício deste procedimento não é consensual na literatura como nos pacientes com pT2 e pT3. Assim, a decisão de sua realização deve ser baseada em uma discussão individualizada de riscos e potenciais benefícios. Com a possibilidade de tratamentos adjuvantes para pacientes estágio clínico III, o emprego da pesquisa do linfonodo sentinela pode ser considerado dentro desse contexto.

Importante

Não há dados que suportem a indicação da pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes com melanoma cutâneo pT1a, desde que não hajam dúvidas sobre o diagnóstico (ex.: biópsia incisional revelando melanoma pT1a, mas com lesão residual).

A realização da pesquisa do linfonodo sentinela após a ampliação das margens tem eficácia comprometida. Não há um consenso quanto ao prazo limite para a realização da pesquisa em situações em que o linfonodo sentinela não tenha sido pesquisado no momento da ampliação.

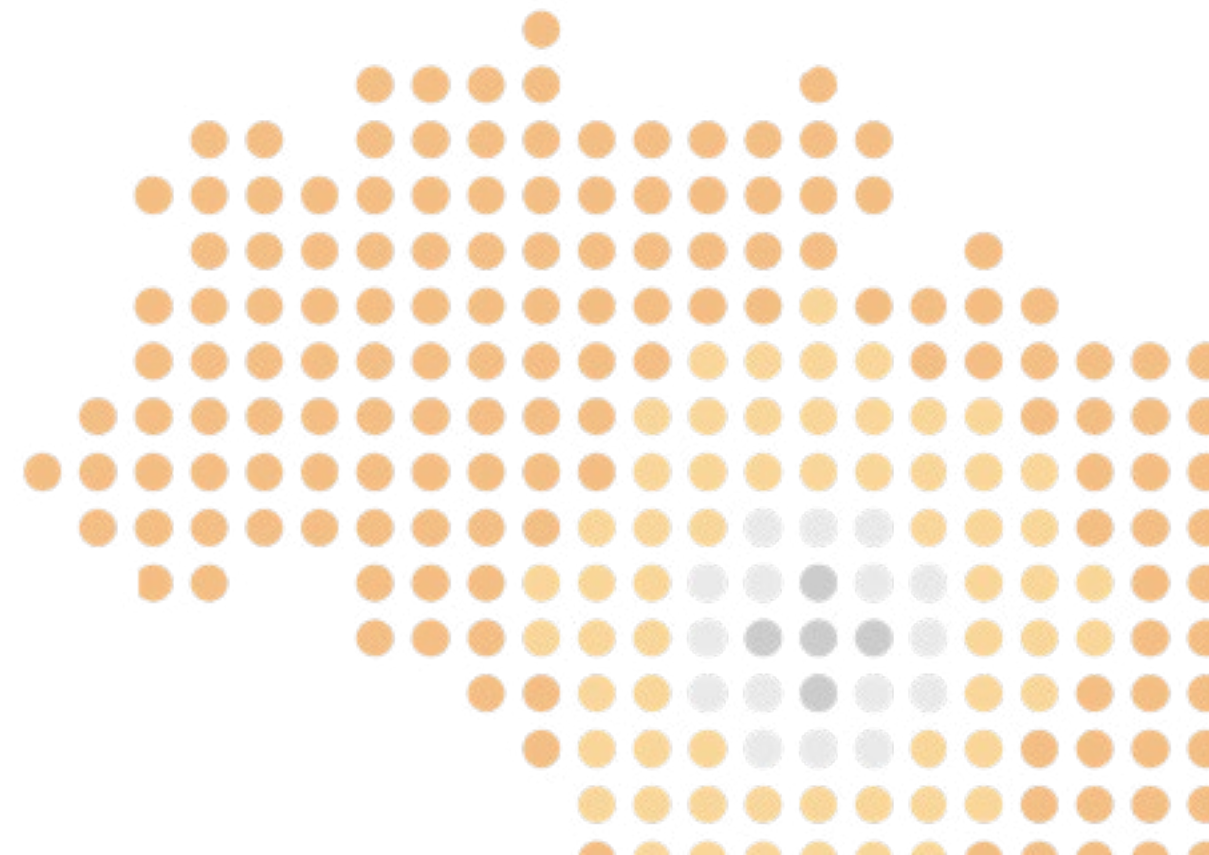
O linfonodo sentinela não deve ser pesquisado em congelação intraoperatória. A sensibilidade da técnica é insuficiente e pode comprometer o material para a avaliação definitiva, salvo se houver suspeita macroscópica de comprometimento do linfonodo e se o cirurgião for realizar linfadenectomia terapêutica complementar no mesmo ato cirúrgico.

Referências

1. Wng, S. L. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 19, JCO2017757724 (2017).
2. Gershenwald, J. E. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* 67, 472–492 (2017).
3. Madu MF, Wouters MW, van Akkooi AC. Sentinel node biopsy in melanoma: Current controversies addressed. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Mar;43(3):517-533. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.007. Epub 2016 Aug 24.
4. Bertolli E, Calsavara VF. ASO Author Reflections: Sentinel Node Biopsy-Retirement Will Have to Wait. *Ann Surg Oncol.* 2020 Oct;27(11):4141-4142. Epub 2020 Jul 31.
5. Scolyer, R. A. et al. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 37, 1797–1814 (2013).
6. Fortes, C. et al. The effect of time to sentinel lymph node biopsy on cutaneous melanoma survival. *Am. J. Surg.* 212, 935–940 (2016).
7. Oude Ophuis, C. M. C. et al. Effects of time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy on positivity rate and survival. *Eur. J. Cancer* 67, 164–173 (2016).
8. Crawford, A. B., Nessim, C., Weaver, J. & van Walraven, C. Wait Times for Melanoma Surgery: Is There an Association with Overall Survival? *Ann. Surg. Oncol.* (2017).

Capítulo 9

Estadiamento com Imagem



Recomendações

Estágios 0 (in situ), I e IIA

Pacientes com diagnóstico de melanoma em estágio 0 (in situ), I ou IIA não tem indicação de realizar exames complementares com imagem.

Estágios IIB e III

Para pacientes com estágio IIIA, ainda que o risco de doença metastática concomitante seja muito baixo, pode-se considerar a realização de uma tomografia de tórax, abdome e pelve (incluir pescoço se primário da região da cabeça e pescoço) como parte da avaliação inicial. Para pacientes com estágios IIB, IIIB, IIIC ou IIID, recomenda-se avaliação mínima com tomografia de tórax, abdome e pelve (incluir pescoço se primário da região de cabeça e pescoço).

Para pacientes com doença estágio IIIC ou IIID, pode-se considerar a realização de PET/TC devido ao risco de metástases sincrônicas.

Estágio IV

Avaliação complementar por exames de imagem é indicada a todos os pacientes com detecção de doença metastática ao diagnóstico. Nesse contexto, devido ao elevado risco de envolvimento do sistema nervoso central, recomenda-se a realização de ressonância magnética do encéfalo.

A tomografia computadorizada pode ser considerada, porém com menor sensibilidade. Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve é usualmente suficiente para o seguimento da maioria dos pacientes com doença metastática. O uso de PET/TC pode ser considerado em cenários de maior dificuldade de seguimento, como doença metastática cutânea/subcutânea exclusiva ou metástases ósseas exclusivas. Caso se considere ressecção de metástases (independente do sítio), considera-se essencial a avaliação com PET/TC. Para pacientes com doença estadio IV, a realização de TC de crânio ou, preferencialmente, RNM de crânio está indicada.

Discussão

A escolha para o uso de exames de imagem no estadiamento dos pacientes submetidos a cirurgia ou recém diagnosticados deve levar em consideração o risco de doença metastática sincrônica. A avaliação do tumor primário, considerando Breslow, ulceração e comprometimento nodal (inclusive com a medida da extensão tumoral), dentre outras variáveis,

permitem uma estimativa do risco.

A realização de exames excessivos em pacientes de baixo risco acarreta em aumento dos custos, impacto psicossocial e necessidade de procedimentos confirmatórios que, em sua maioria, resultam em achados falso-positivos.

Pacientes de risco mais elevado, sobretudo se tumor primário ulcerado ou envolvimento linfonodal clínico, merecem uma avaliação mais detalhada, em vista da perspectiva de tratamentos adjuvantes disponíveis, atualmente.

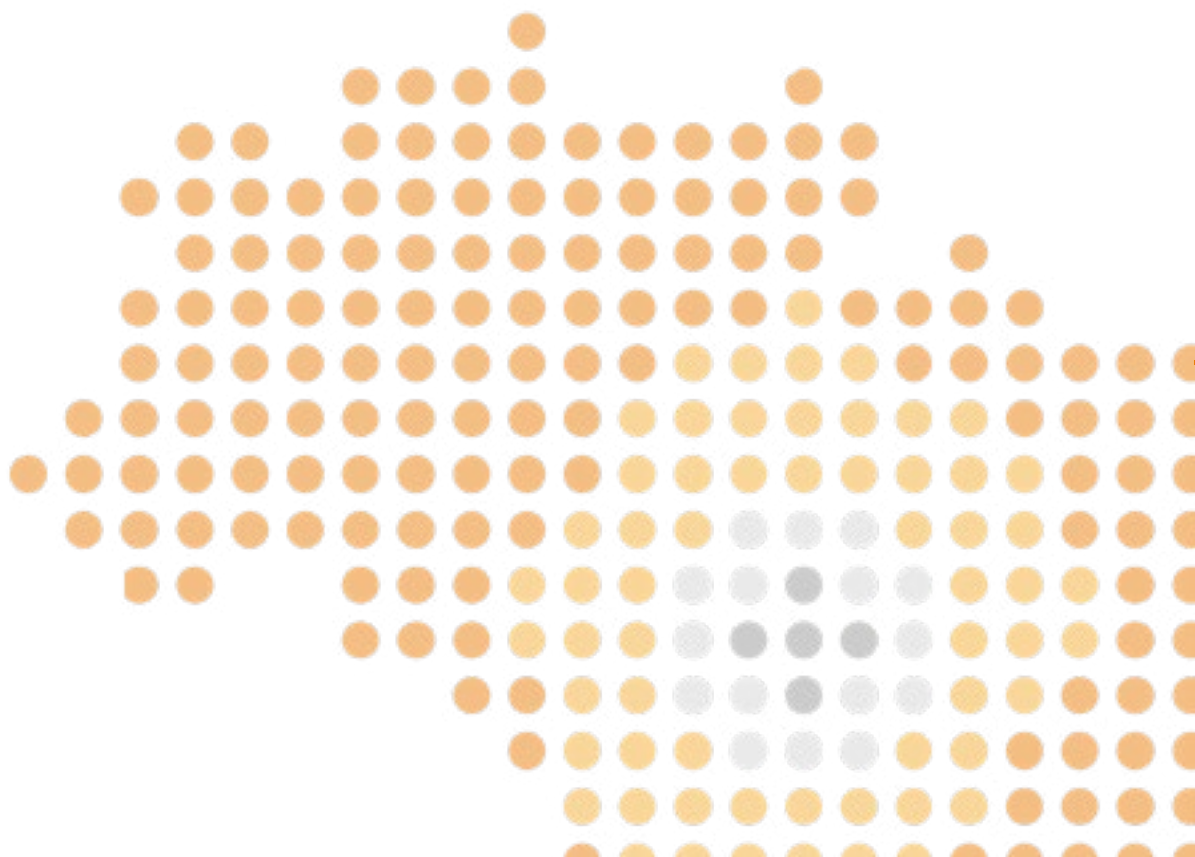
Não há estudos randomizados que permitam definir o impacto das diferentes estratégias de estadiamento em relação ao desfecho do paciente. Estas recomendações, em sua grande maioria, por sua vez estas opiniões são pautadas em dados na literatura, impressão e opinião de especialistas que tendem a ser uniformes em diferentes partes do mundo.

Referências

1. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20 Suppl 6:vi14-21.
2. Bastiaannet E, Uyl-de Groot CA, Brouwers AH et al. Cost-effectiveness of adding FDG-PET or CT to the diagnostic work-up of patients with stage III melanoma. *Ann Surg.* 2012 Apr;255(4):771-6.
3. Ardizzoni A, Grimaldi A, Repetto L et al. Stage I-II melanoma: the value of metastatic work-up. *Oncology.* 1987;44(2):87-9.
4. Podlipnik S, Moreno-Ramírez D, Carrera C et al. Cost-effectiveness analysis of imaging strategy for an intensive follow-up of patients with American Joint Committee on Cancer stage IIB, IIC and III malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2018 Jun 7. doi: 10.1111/bjd.16833. [Epub ahead of print]
5. Aukema TS, Valdés Olmos RA, Wouters MW et al. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010 Oct;17(10):2773-8.
6. Bastiaannet E, Wobbles T, Hoekstra OS et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4774-80.
7. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015

Capítulo 10

Dissecção Linfonodal Complementar após Linfonodo sentinela (LNS) positivo



10 | Dissecção Linfonodal Complementar após Linfonodo sentinela (LNS) positivo.

Recomendações

Recomenda-se o seguimento dos pacientes após linfonodo sentinela positivo, que deverá ser feito com exame físico e ultrassonografia especializada, a cada 3 a 4 meses nos dois primeiros anos e a cada 6 meses até o quinto ano.

Esses pacientes também devem ser avaliados quanto a possibilidade de tratamento adjuvante sistêmico, a depender das condições clínicas e possibilidades de acesso.

Considerações

Uma discussão individualizada deve ser feita, levando-se em consideração o padrão de assistência, condições de acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos, além de parâmetros prognósticos como características do tumor primário, localização e extensão do comprometimento metastático no(s) linfonodo(s) sentinela(s).

Considerar a dissecção linfonodal complementar, ao invés de seguimento exclusivo, para os pacientes que tenham limitação de acesso a recursos diagnósticos ou terapêuticos, o que pode comprometer a qualidade do seguimento recomendado.

Considerar a dissecção linfonodal complementar, ao invés do seguimento exclusivo em pacientes portadores de tumores espessos e/ou ulcerados, ou cuja extensão do comprometimento metastático no linfonodo sentinela supere 1 mm, seja localizado no parênquima ou quando houver mais de um linfonodo sentinela comprometido.

Discussão

Apesar dos dados que descartam o ganho de sobrevida com a dissecção nodal complementar no paciente que tenha comprometimento do linfonodo sentinela, persiste a preocupação com o controle local, sobretudo no cenário de limitação de recursos para atenção médica.

A tentativa de identificar o paciente com potencial benefício para este procedimento passa por critérios prognósticos bem estabelecidos como a extensão do comprometimento metastático dentro do linfonodo sentinela, a espessura de Breslow e a presença de ulceração. Nenhum destes parâmetros, entretanto, foi capaz de indicar a melhor população para dissecção complementar nos estudos randomizados DeCOG e MSLT-2.

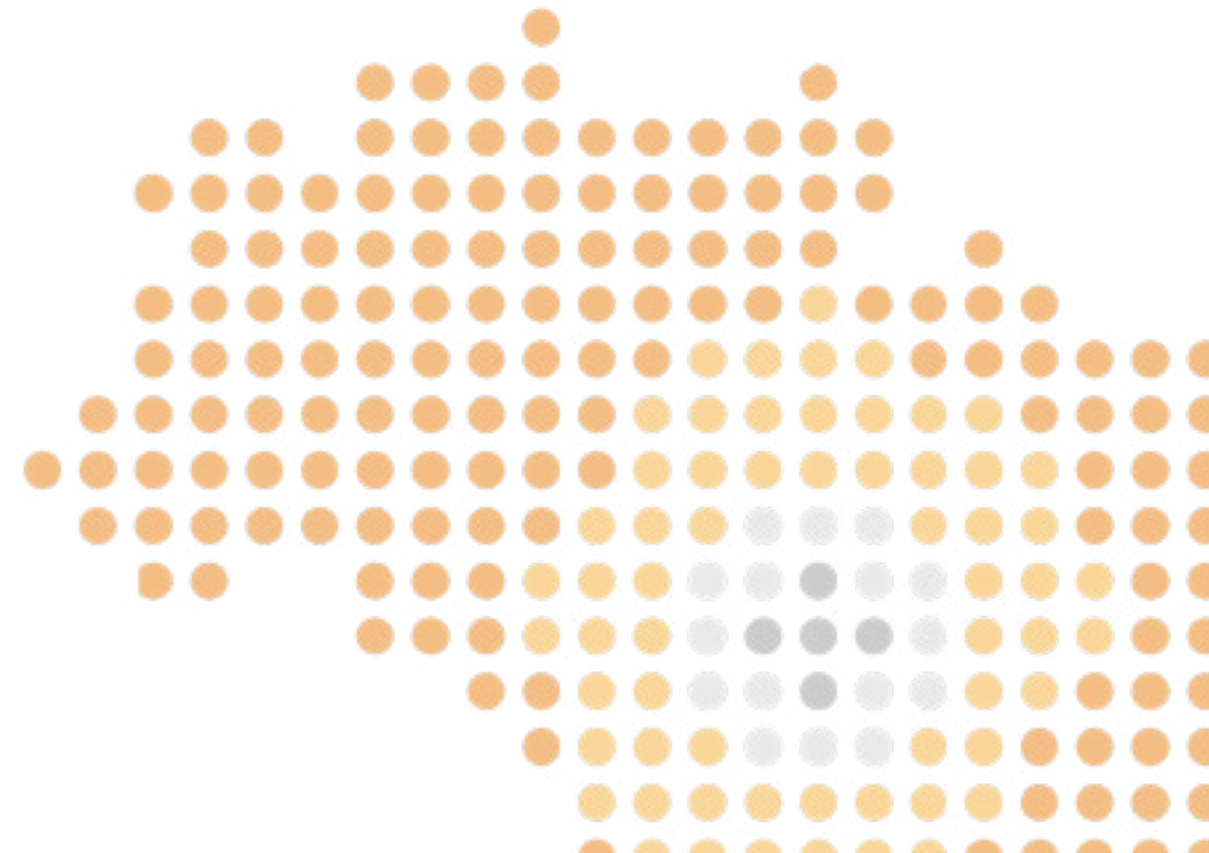
O uso de ferramentas estatísticas (nomogramas e algoritmos) compõem os diversos dados prognósticos e podem oferecer uma perspectiva mais clara ao paciente, que poderá participar com maior segurança da discussão acerca do procedimento.

Referências

1. Madu, M. F., Wouters, M. W. J. M. & van Akkooi, A. C. J. Sentinel node biopsy in melanoma: Current controversies addressed. *Eur. J. Surg. Oncol.* 43, 517–533 (2017). 2. Verver, D. et al. Risk stratification of sentinel node-positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. *Eur. J. Cancer* 96, 25–33 (2018). 3. Bertolli, E. et al. Metastatic area ratio can help predict nonsentinel node positivity in melanoma patients. *Melanoma Res.* 26, 42–45 (2016). 4. Leiter, U. 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.* 17, 757–767 (2016). 5. Faries, M. B. et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 376, 2211–2222 (2017). 6. Bertolli, E. et al. Validation of a Nomogram for Non-sentinel Node Positivity in Melanoma Patients, and Its Clinical Implications: A Brazilian–Dutch Study. *Ann. Surg. Oncol.* 1–25 (2018). doi:10.1245/s10434-018-7038-9 7. Mitra D, Ologun G, Keung EZ, Goepfert RP, Amaria RN, Ross MI, Gershenwald JE, Lucci A, Fisher SB, Davies MA, Lee JE, Bishop AJ, Farooqi AS, Wargo J, Guadagnolo BA. Nodal Recurrence is a Primary Driver of Early Relapse for Patients with Sentinel Lymph Node-Positive Melanoma in the Modern Therapeutic Era. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jul;28(7):3480-3489.

Capítulo 11

Seguimento Pós-Operatório



Recomendações

Para todos os pacientes operados de melanoma, existe a necessidade de uma rotina de acompanhamento após a conclusão do seu tratamento. Estas recomendações, em parte, são orientadas pelo risco de recidiva.

Recomendações para todos os pacientes, independente do risco de recidiva

- Acompanhamento dermatológico (exame físico completo da pele incluindo dermatoscopia) para toda vida, no mínimo anual. Nos primeiros 5 anos após o diagnóstico, recomendamos a cada 6 meses.
- Educar o paciente para autoexame da pele e dos linfonodos
- Exames de sangue de rotina não são recomendados
- Ultrassonografia de linfonodos regionais se o exame físico duvidoso ou suspeito para doença linfonodal

Recomendações, conforme o risco de recidiva, baseado no estadiamento

Estágios 0 (in situ), I e IIA

- Recomendação: Acompanhamento dermatológico (exame físico completo da pele incluindo dermatoscopia), com visitas a cada 6 meses nos 5 primeiros anos, e depois anualmente, sem exames de imagem ou exames laboratoriais.

Cabe a discussão de ultrassonografia de cadeias nodais de drenagem, a cada 6 meses por até 5 anos, para os pacientes que não foram submetidos a pesquisa de linfonodo sentinela (IB e IIA).

- Acompanhamento dermatológico (exame físico completo da pele incluindo dermatoscopia), com visitas a cada 6 meses até o quinto ano. Depois, seguir anualmente.
- Pacientes com estágio IIB, em especial os que não foram submetidos à biópsia de linfonodo sentinela, podem ser seguidos com ultrassonografia das cadeias nodais de drenagem.
- Pacientes com estágio IIIA, que tenham comprometimento nodal microscópico (sentinela), podem ser seguidos somente com ultrassonografia das cadeias nodais de drenagem, além do exame físico e acompanhamento dermatológico

Estágios IIB e IIIA

- Recomendação: exame físico, no mínimo a cada 6 meses
- Acompanhamento dermatológico (exame físico completo da pele incluindo dermatoscopia), com visitas a cada 6 meses até o quinto ano. Depois, seguir anualmente.
- Pacientes com estágio IIB, em especial os que não foram submetidos à biópsia de linfonodo sentinela, podem ser seguidos com ultrassonografia das cadeias nodais de drenagem.
- Pacientes com estágio IIIA, que tenham comprometimento nodal microscópico (sentinela), podem ser seguidos somente com ultrassonografia das cadeias nodais de drenagem, além do exame físico e acompanhamento dermatológico

Estágio IIC, IIIB, IIIC, IIID, IV ressecado

- Recomendação: exame físico a cada 3 meses, inicialmente nos primeiros 2 anos, com prolongamento dos intervalos conforme a rotina de exames a seguir.
 - acompanhamento dermatológico (exame físico completo da pele incluindo dermatoscopia), com visitas a cada 6 meses até o quinto ano. Depois, seguir anualmente.
 - Ainda que não haja dados definitivos quanto aos exames a serem solicitados, consideramos rotineiramente tomografias ou PET/TC regularmente.
 - Tomografia: : (com contraste se possível) de Tórax, Abdome e Pelve (se primário da região de cabeça e pescoço, incluir tomografia de pescoço) a cada 3 ou 4 meses por 2 anos. Entre o 3º e o 5º ano, a cada 6 meses. Após este intervalo, manter somente seguimento clínico e dermatológico anualmente.
 - PET/TC: exames a cada 6 meses por até 5 anos. Após este período, manter seguimento clínico e dermatológico anualmente. Em pacientes de risco muito elevado (IIIC e IIID), pode-se considerar uma maior frequência nos 2 primeiros anos. Ainda que se realize exames semestrais, nos 2 primeiros anos, recomendamos que as avaliações clínicas sejam feitas a cada 3 meses, independente dos exames de imagem.

Discussão

Os principais estudos que abordaram o tema de seguimento com imagem dos pacientes operados de melanoma, desmotivavam qualquer estratégia mais específica. A falta de ganho de sobrevivência se devia, sobretudo à total ausência de terapias com ganho de sobrevivência. Com a disponibilidade de novas terapias, este tema voltou à discussão, porém ainda sem dados que consigam orientar definitivamente.

Estudos prospectivos com ultrassonografia de cadeias nodais ou mesmo de PET/TC sugerem que haja um benefício real nestas estratégias. Entretanto, a falta de um controle, não permite uma conclusão definitiva, em virtude do viés de tempo ganho (lead time bias).

As discussões individuais do seguimento devem ser pautadas em: 1) a possibilidade de cura, à detecção de novos melanomas primários (8%); 2) a possibilidade de tratamento

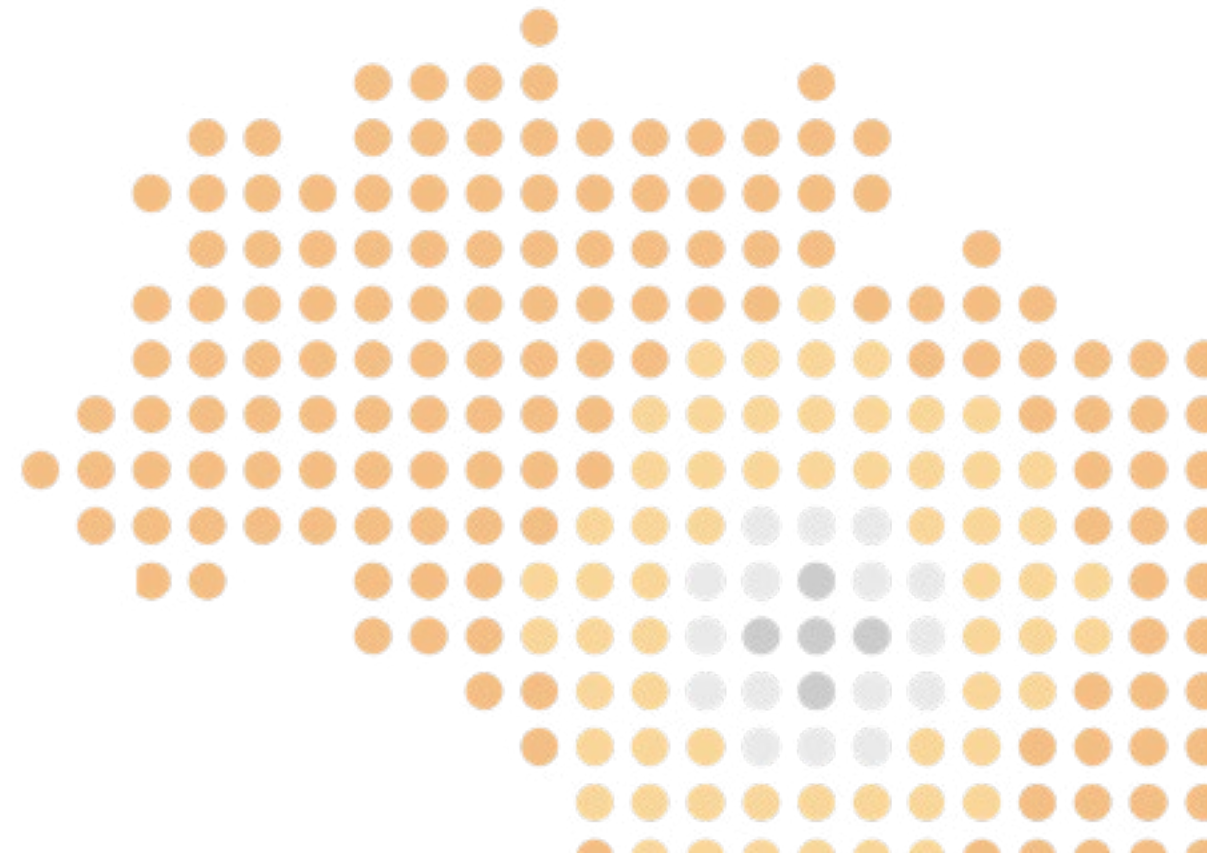
sistêmico efetivo, no caso de recidiva; 3) impacto de custo; 4) morbidade da exposição à radiação ao longo da vida

Referências

1. Guillot B, Dalac S, Denis MG et al. French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(4):594-602.
2. Tan SY, Najita J, Li X et al. Clinicopathologic features correlated with paradoxical outcomes in stage IIC versus IIIA melanoma patients. *Melanoma Res*. 2019 Feb; 29(1):70-76.
3. Tan AC, Emmett L, Lo S et al. Utility of 1-year FDG-PET (PET) to determine outcomes from anti-PD-1 (PD1) based therapy in patients (pts) with metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9517)
4. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol*. 2003; 21(3):520-9.
5. Ribero S, Podlipnik S, Osella-Abate S, et al. Ultrasound-based follow-up does not increase survival in early-stage melanoma patients: A comparative cohort study. *Eur J Cancer*. 2017; 85:59-66.
6. Kurtz J, Beasley GM, Agnese D, et al. Surveillance strategies in the follow-up of melanoma patients: too much or not enough? *J Surg Res*. 2017 Jun 15; 214:32-37.
7. Damude S, Hoekstra-Weebers JE, Francken AB, et al. The MELFO-Study: Prospective, Randomized, Clinical Trial for the Evaluation of a Stage-adjusted Reduced Follow-up Schedule in Cutaneous Melanoma Patients-Results after 1 Year. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(9):2762-71.
8. Koskivuo I, Kemppainen J, Giordano S, et al. Whole body PET/CT in the follow-up of asymptomatic patients with stage IIB-IIIB cutaneous melanoma. *Acta Oncol*. 2016; 55(11):1355-1359.
9. Livingstone E, Krajewski C, Eigentler TK, et al. Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany - results of a multicentre and longitudinal study. *Eur J Cancer*. 2015; 51(5):653-67.
10. Krüger U, Kretschmer L, Thoms KM, et al. Lymph node ultrasound during melanoma follow-up significantly improves metastasis detection compared with clinical examination alone: a study on 433 patients. *Melanoma Res*. 2011;21(5):457-63.
11. Tas F, Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors. *Melanoma Res*. 2017; 27(2):134-139.
12. 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; 28(18):3042-7.
13. Park TS, Phan GQ, Yang JC et al. Routine Computer Tomography Imaging for the Detection of Recurrences in High-Risk Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(4):947-951.
14. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Buttill JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e17-e27.
15. Moloney FJ, Guitera P, Coates E et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 819-827.
16. Thomas L, Puig S. Dermoscopy, Digital Dermoscopy and Other Diagnostic Tools in the Early Detection of Melanoma and Follow-up of High-risk Skin Cancer Patients. *Acta Derm Venereol*. 2017 Jul 5. doi: 10.2340/00015555-2719. [Epub ahead of print].

Capítulo 12

Perfusão Isolada de Membro



Recomendações

A principal indicação da perfusão isolada de membro é o comprometimento na forma de metástases em trânsito/satelitose extensa restrito a um membro, em posição que permita o garroteamento adequado.

Para comprometimento de baixa carga*, recomenda-se a perfusão isolada com hipertermia, utilizando melfalano. Em pacientes com lesões grosseiras, é recomendado o uso de Fator de Necrose Tumoral (TNF) recombinante, em associação.**

* Ainda que não haja uma definição de como caracterizar como baixa carga, entende-se este cenário como lesões pequenas e assintomáticas.

** TNF recombinante não é aprovado no Brasil. A droga deve ser importada e seu uso é restrito a instituições auditadas e certificadas pelo fabricante

Discussão

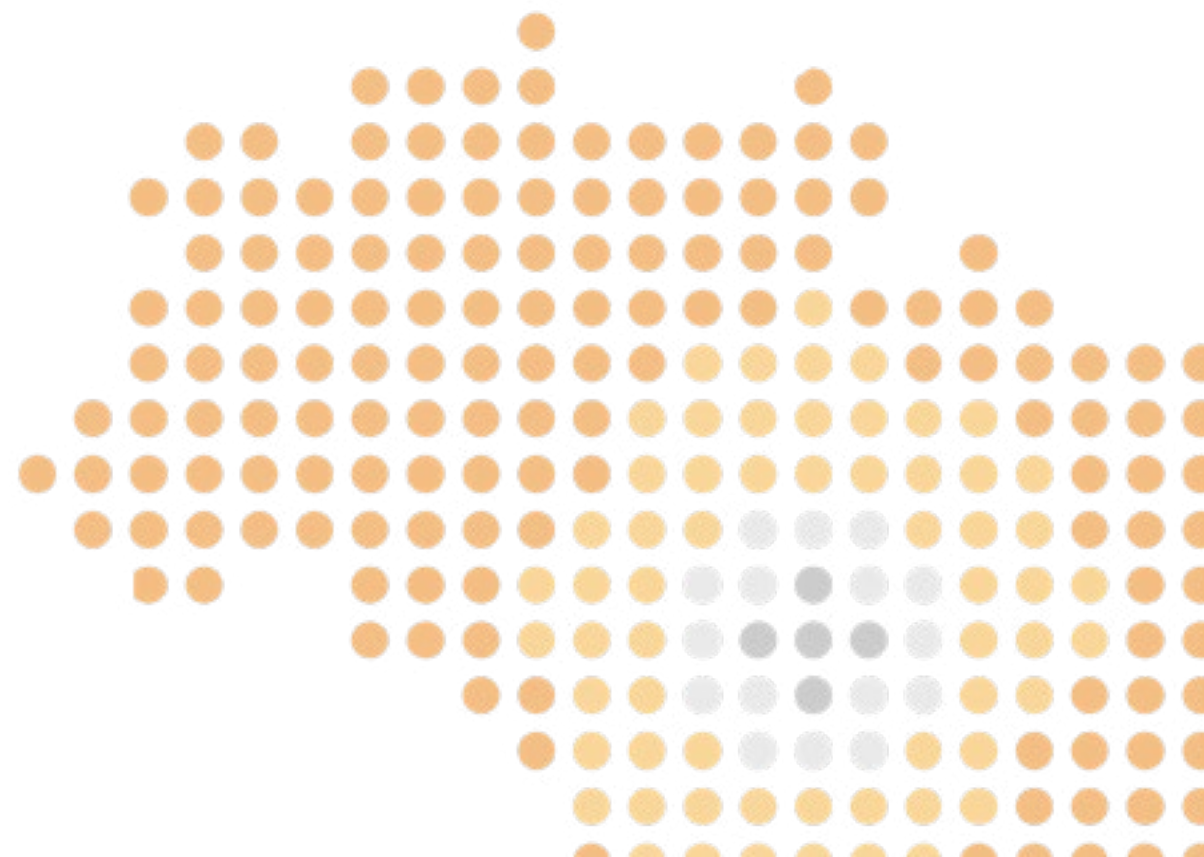
Com a melhora das terapias sistêmicas, a perfusão isolada de membro tem tido sua indicação cada vez mais restrita. Seu uso tem sido recomendado para controle local, em pacientes em que houve progressão ou estabilização de doença após tratamento sistêmico. Pode também ser indicada para pacientes com lesões restrita ao membro com mais de 2 anos de tempo livre de doença, independente de tratamento sistêmico prévio.

Referências

1. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15: 416-427
2. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN, et al. 20 years experience of TNF-based isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: TNF dose matters. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb; 19(2):627-35
3. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, et al. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg* 2004;139:1237-1242
4. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006;24: 4196-4201
5. Bartlett DL1, Ma G, Alexander HR, Libutti SK, Fraker DL. Isolated limb reperfusion with tumor necrosis factor and melphalan in patients with extremity melanoma after failure of isolated limb perfusion with chemotherapeutics. *Cancer* 1997;80:2084-90.

Capítulo 13

Tratamento Sistêmico Adjuvante



13 | Tratamento Sistêmico Adjuvante

Recomendações

A indicação de tratamento adjuvante é baseada no risco de recidiva e morte, conhecido após o estadiamento patológico e com exames de imagem.

Estágio I e IIA

- Recomendação: Seguimento

Estágio IIB e IIC

- Recomendação: Tratamento adjuvante com anti-PD1, isolado, por 1 ano.
- Considerações: Considerar tanto o pembrolizumabe, quanto o nivolumabe, resultaram em ganho em sobrevida livre de progressão de metástases à distâncias em estudos randomizados, porém sem ganho em sobrevida global. Dado o risco de eventos adversos permanentes, é importante considerá-los na decisão do tratamento adjuvante, em vista da incerteza e ganho absoluto em SLP e SLMD modesto, do ganho individual.

Estágio III

- Recomendação: Os estudos modernos que avaliaram o papel do tratamento adjuvante incluíram pacientes com comprometimento linfonodal microscópico (biópsia de linfonodo sentinela) com extensão mínima de 1mm de comprometimento linfonodal. Aos pacientes operados de melanoma, sem mutação do BRAF deve ser oferecido tratamento adjuvante com anti-PD1, por um ano. Entre os pacientes cujo tumor tenha a mutação do BRAF, médico e paciente deverão encontrar a melhor alternativa entre anti-PD1 ou inibidores de BRAF/MEK, por um ano, conforme o perfil de toxicidade e conveniência.

• Considerações: O risco de recidiva dos pacientes no estágio IIIA segundo a 8a edição do AJCC (pT1a, pT1b e pT2a associados a N1a ou N2a) é mais baixo que no estágio IIIA da 7a edição (considerada para os estudos de adjuvância). Devido o menor risco, o ganho do tratamento adjuvante neste cenário, ainda que presente, é individualmente baixo. Nesta população, cabe a discussão de seguimento exclusivo. Pacientes classificados como IIIA baseado em comprometimento do linfonodo sentinela, mas de extensão menor que 1mm, não foram incluídos nos estudos de adjuvância. Nesta população, cabe a discussão de seguimento exclusivo. Com menor eficácia e maior toxicidade de ipilimumabe em relação ao nivolumabe, não há justificativa para o uso deste. As drogas estudadas para pacientes com doença estadio III foram pembrolizumabe, nivolumabe e a combinação dabrafenibe e trametinibe.

Radioterapia

Radioterapia adjuvante foi utilizada por muitos anos, mas após um estudo randomizado, verificou-se que esta estratégia oferece somente controle local, sem qualquer impacto de curabilidade ou ganho de sobrevida global. Este ganho é associado com considerável risco de seqüela com linfedema. Caso o médico julgue que seja importante associar radioterapia para a melhora de controle local, esta deve ser restrita a pacientes com mais de três linfonodos clinicamente detectáveis ou extravasamento nodal.

Estágio IV com metástases ressecadas, sem evidência de doença

- Recomendação: anti-PD1 por 1 ano.
- Considerações: Tanto o nivolumabe quanto o pembrolizumabe foram avaliados em pacientes com doença metastática ressecada. O pequeno número de pacientes neste grupo poderia gerar algum questionamento do dado. Entretanto, esta população participou do estudo que no conjunto global, teve significativo benefício de sobrevida livre de doença.
- Discussão: Com inibidores de PD1 e de BRAF/MEK, o tratamento adjuvante passa a ser uma alternativa a ser considerada. Os dados de sobrevida livre de doença são consistentes nas três terapias (nivolumabe, pembrolizumabe ou dabrafenibe/trametinibe).

Apenas o estudo com inibidores de BRAF e MEK combinados teve seguimento suficiente para mostrar uma tendência de ganho de sobrevida. Ainda assim, a magnitude do ganho de sobrevida livre de doença é, a nosso ver, justificativa para a recomendação do tratamento adjuvante. Não há, do ponto de vista técnico, justificativa para o uso de interferon adjuvante. O ganho é mínimo e a toxicidade limitante. Entretanto, o acesso aos inibidores de checkpoint e de BRAF e MEK é muito restrito em nosso país. Assim, é aceitável a discussão do uso de interferon adjuvante em pacientes de alto risco no cenário em que não há acesso às demais drogas. Não existe um claro regime para interferon adjuvante.

Regimes de tratamento adjuvante

- Dabrafenibe 150mg VO 12/12 h e Trametinibe 2mg VO 1 vez ao dia, por 1 ano
- Nivolumabe 240mg IV a cada 2 semanas ou 480mg IV a cada 4 semanas, por 1 ano
- Pembrolizumabe 200mg IV a cada 3 semanas ou 400mg IV a cada 6 semanas, por 1 ano.

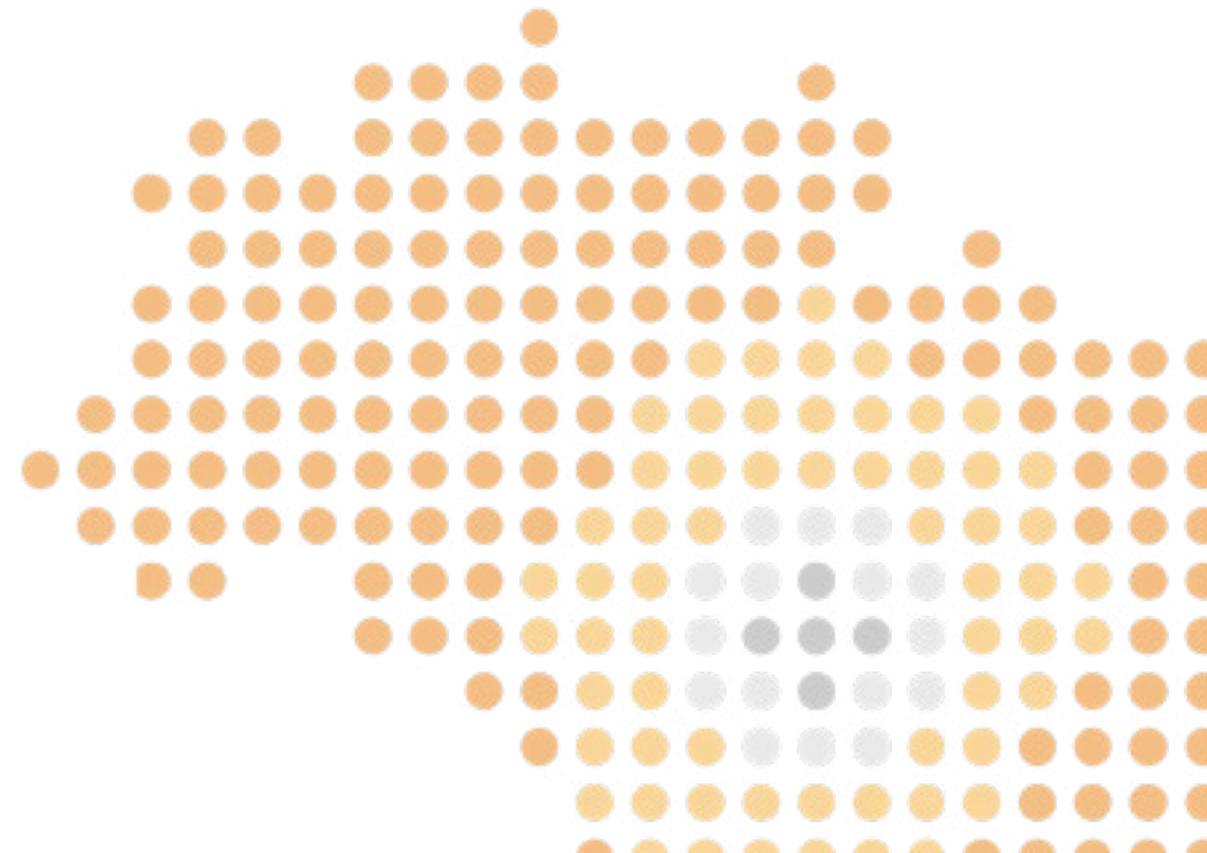
Referências

1. Dummer R, Hauschild A, Santinami M et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med 2020; 383:1139-1148

2. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M 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; 21: 1465-1477
3. Bottomley A, Coens C, Mierzynska J, Blank CU et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:655-664.
4. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Apr 7;102(7):493-501.
5. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:171-183.
6. Burmeister BH, Henderson, MA, Ainslie, J et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(6), 589-597.

Capítulo 14

Tratamento Sistêmico da Doença Metastática



Recomendações

Abordagem inicial

- Pesquisa de mutação do gene BRAF em todos os pacientes com doença metastática.
 - Discutir, em ambiente multidisciplinar, ressecção de metástases em pacientes com lesão única e perspectiva de ressecção completa.
 - Avaliação de doença metastática cerebral.*
- * A abordagem dos pacientes com metástases cerebrais será feita a parte em uma sessão dedicada

Alternativas de tratamento sistêmico para uso em primeira linha:

Pacientes sem mutação do gene BRAF

- Nivolumabe
- Pembrolizumabe
- Ipilimumabe e nivolumabe

Pacientes com mutação do gene BRAF

- Nivolumabe
- Pembrolizumabe
- Ipilimumabe e nivolumabe
- Dabrafenibe e trametinibe
- Vemurafenibe e cobimetinibe
- Encorafenibe e binimetinibe

Considerações

Em estudos randomizados, nivolumabe ou pembrolizumabe se mostraram eficazes e seguros para o tratamento de pacientes com melanoma avançado. Da mesma forma, a combinação de ipilimumabe e nivolumabe foi superior ao ipilimumabe em monoterapia; ainda que o estudo não tivesse poder estatístico para tal comparação, não houve aparente ganho em sobrevida global em relação ao uso do nivolumabe em monoterapia, apesar da maior taxa de resposta e mediana de sobrevida livre de progressão; porém, observou-se significativo incremento nos eventos adversos imunomediados. Dessa forma, o benefício em alguns desfechos clínicos deve ser contraposto à maior toxicidade quando considerado o uso da combinação de ipilimumabe e nivolumabe. A combinação de nivolumabe e relatlimabe não se encontra aprovada para uso no Brasil.

Para pacientes com mutação do gene BRAF, as combinações de inibidores de BRAF e MEK resultaram em ganhos nos principais desfechos de interesse clínico em comparação aos inibidores do BRAF em monoterapia.

Em um estudo randomizado recentemente apresentado, a combinação de ipilimumabe e nivolumabe foi comparada ao dabrafenibe e trametinibe no tratamento em primeira linha de pacientes com melanoma avançado e presença da mutação do gene BRAF. O estudo demonstrou um ganho estatisticamente significativo em sobrevida global para pacientes tratados inicialmente com imunoterapia, e, para aqueles candidatos à combinação, esse passa a ser regime de escolha.

Considerar a pesquisa de mutação dos genes c-KIT, NRAS e fusões de TRK. Ainda que haja dados de atividade com o uso de drogas disponíveis no Brasil, estas não têm registro para o uso em Melanoma.

A inclusão em um estudo clínico, se disponível, deve ser sempre considerada.

Em estudo randomizado, a combinação do nivolumabe e relatlimabe também se mostrou superior ao nivolumabe em monoterapia quando avaliado o desfecho primário de sobrevida livre de progressão. Todavia, essa combinação não se encontra aprovada no Brasil até o momento.

Alternativas de tratamento sistêmico para uso após a falha à primeira linha:

Pacientes sem mutação do gene BRAF

- após a falha de anti-PD1, considerar ipilimumabe ou mesmo a combinação de ipilimumabe e anti-PD-1.
- após a falha de ipilimumabe e nivolumabe, não há regime definido.

Pacientes com mutação do gene BRAF

- após a falha de anti-PD1, recomendamos inibidores de BRAF/MEK.
- após falha a agentes anti-PD-1 em monoterapia, ou combinação de ipilimumabe e nivolumabe, considerar inibidores de BRAF/MEK como estratégia de resgate.
- após falha de inibidores de BRAF/MEK, em primeira linha, considerar resgate com anti-PD-1 em monoterapia ou, preferencialmente, e pesando toxicidades/comorbidades, a combinação de ipilimumabe e nivolumabe.
- após falha de inibidores de BRAF/MEK e anti PD-1 isolado, considerar ipilimumabe

Dosagens

- Nivolumabe 3mg/kg* IV a cada 2 semanas ou dose fixa de 480mg a cada 4 semanas.
- Pembrolizumabe 2mg/kg** IV a cada 3 semanas ou dose fixa de 200mg a cada 3 semanas ou dose fixa de 400mg a cada 6 semanas.
- Ipilimumabe 3mg/kg e nivolumabe 1mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses (indução), seguidas de Nivolumabe 3mg/kg a cada 2 semanas.
- Ipilimumabe 3mg/kg IV a cada 21 dias por 4 ciclos.

- Dabrafenibe 150mg VO 12/12h e Trametinibe 2mg VO 1 vez ao dia, ambos contínuos.
- Vemurafenibe 960mg VO 12/12h contínuo e Cobimetinibe 60mg VO 1 vez ao dia por 21 dias consecutivos, seguidos de 7 dias de descanso.

• Encorafenibe 450mg VO uma vez ao dia e Binimetinibe 45mg 12/12h, ambos continuamente

• Observação: O uso do esquema com Ipilimumabe 1mg/kg e Nivolumabe 3mg/kg foi avaliado em estudo randomizado e se associou a menor toxicidade, porém não de encontra registrado para uso no Brasil.

• Observação: Alguns estudos com pembrolizumabe tiveram, em seu desenho, o tempo limite de 2 anos como duração. A descontinuação da imunoterapia pode ser considerada em casos selecionados, sobretudo em pacientes atingindo resposta completa - todavia, o melhor intervalo de uso permanece indeterminado. Ao final de dois anos, a interrupção não é mandatória e a manutenção do tratamento dependerá de uma discussão específica deste ponto com o paciente.

Alternativas para pacientes que não tenham acesso a inibidores de checkpoint ou BRAF/MEK:

Regimes de quimioterapia sistêmica com atividade:

- Dacarbazina 1000mg/m² a cada 3 semanas
- CVD Cisplatina 25mg/m² D1-D4;
 - Vimblastina 2mg/m² D1-D4;
 - Dacarbazina 800mg/m² no D1) a cada 3 semanas
- Carboplatina AUC 5 e Paclitaxel 175mg/m² a cada 3 semanas

Os tratamentos são mantidos até a progressão da doença ou toxicidade limitante

a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(4):375-84. 6. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1248-60. 7. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017; 28(7):1631-1639. 8. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(11):1480-1492. 9. Tawbi HA, Shadendorf D, Lipson E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022; 386(1): 24-34 10. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 603-615. 11. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol* 2021; no. 36_suppl 356154. 12. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(11): 867-875.

Referências

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8):711-23. 2. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C 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;33(17):1889-94. 3. Schachter J, Ribas A, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-1862. 4. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*; 372(4):320-30. 5. Weber J, D'Angelo SP, Minor D et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037):

Capítulo 15

Tratamento Sistêmico da Doença Metastática para SNC

15 | Tratamento Sistêmico da Doença Metastática para SNC

Recomendações

Abordagem inicial

- Avaliação do encéfalo com ressonância magnética. A depender de sintomas, ressonância da medula espinhal e punção liquórica com citologia oncológica.
- Pesquisa de mutação do gene BRAF em todos os pacientes.
- Discutir, em ambiente multidisciplinar, ressecção de metástases em pacientes com lesão única e perspectiva de ressecção completa.
- Discutir, em ambiente multidisciplinar, a utilização de radioterapia estereotáxica, considerando número tamanho e localização das lesões.

Considerações

Considerar a pesquisa de mutação dos genes NRAS e c-KIT. Ainda que haja dados de atividade com o uso de drogas disponíveis no Brasil, estas não têm registro para o uso em Melanoma.

A inclusão em um estudo clínico, se disponível, deve ser sempre considerada.

Pacientes sem sintomas neurológicos e/ou corticosteroide com dose de dexametasona menor que 2 mg/d, ou equivalente, podem iniciar com tratamento sistêmico, desde que sejam submetidos a monitoramento com RM encéfalo, reservando cirurgia ou radioterapia estereotáxica para resgate.

Alternativas de tratamento sistêmico para uso em primeira linha:

Pacientes sem mutação do gene BRAF

- Ipilimumabe e nivolumabe

Pacientes com mutação do gene BRAF

- Ipilimumabe e nivolumabe
- Dabrafenibe e trametinibe
- Vemurafenibe e cobimetinibe
- Encorafenibe e Binimetinibe

Alternativas de tratamento sistêmico para uso após a falha à primeira linha:

Pacientes sem mutação do gene BRAF

- Após a falha de ipilimumabe e nivolumabe, não há regime definido. Quimioterapia e radioterapia de cérebro total têm mínima atividade.

Pacientes com mutação do gene BRAF

- Após falha de ipilimumabe e nivolumabe, recomendamos inibidores de BRAF/MEK
- Após falha de inibidores de BRAF/MEK, recomendamos ipilimumabe e nivolumabe

Dosagens

- Ipilimumabe 3mg/kg e nivolumabe 1mg/kg a cada 3 semanas por 4 doses (indução), seguidas de Nivolumabe 3mg/kg a cada 2 semanas.
- Dabrafenibe 150mg VO 12/12h e Trametinibe 2mg VO 1 vez ao dia, ambos contínuos.
- Vemurafenibe 960mg VO 12/12h contínuo e Cobimetinibe 60mg VO 1 vez ao dia por 21 dias consecutivos, seguidos de 7 dias de descanso
- Encorafenibe 450mg VO uma vez ao dia e Binimetinibe 45mg 12/12h, ambos continuamente

Discussão

Estima-se que um terço dos pacientes com doença metastática terão comprometimento do sistema nervoso central no curso de sua doença. A magnitude deste comprometimento é a base para a seleção de tratamentos. Além das estratégias de controle local com papel reconhecido, como radioterapia estereotáxica e cirurgia, dados de a atividade do tratamento sistêmico nas metástases cerebrais vêm acumulando. Sabe-se que as combinações de inibidores de BRAF e MEK ou de ipilimumabe e nivolumabe têm significativa atividade para o tratamento de metástases cerebrais.

Os dados de inibidores de PD-1 isolados indicam atividade menor e, portanto, não recomendados para o tratamento de metástases cerebrais. Esta alternativa pode, eventualmente, ser considerada em casos de mínimo comprometimento cerebral e controlado com medidas locais.

Radioterapia de cérebro total tem mínima atividade para o controle de metástases cerebrais, bem como quimioterapia. O uso destas pode ser considerado, segundo a avaliação do médico assistente.

Referências

1. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med.* 2018;379(8):722-30.
2. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):672-81.
3. Davies MA, Saiag P, Robert C et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):863-873.

AGRADECIMENTOS

Com muita satisfação vejo concretizada a segunda edição do Manual de Recomendações para o Tratamento do Melanoma Cutâneo.

O Grupo Brasileiro de Melanoma segue firme e forte em seus objetivos e essa obra serve para facilitar e nortear todos os colegas que comungam pelo bem estar dos pacientes portadores de melanoma!

Repito o que disse na primeira edição: citar nomes seria impossível e com certeza cometeria injustiças! Então, agradeço a todos que se empenharam e concretizaram mais essa grande tarefa, agora sob o comando do presidente Renato Marchiori Bakos e o apoio secretarial da incansável Conceição e seu time da CLC.

Até a próxima edição que, pelo evoluir dos conhecimentos, não deverá demorar para acontecer.

Dr. Francisco Aparecido Belfort
Abril/2023



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA