

CARTILHA DE MANEJO DE
EVENTOS ADVERSOS NO
TRATAMENTO DO MELANOMA:

TERAPIA-ALVO E IMUNOTERAPIA



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

Coordenação:

Iuri Santana
Laryssa Faiçal

Diretoria GBM:

Presidente:

Miguel Ângelo Brandão (BA)

1º Vice-Presidente:

Felice Riccardi (RS)

2º Vice-Presidente:

Flávia Bittencourt (MG)

Secretário-geral:

Francisco Belfort (SP)

2ª Secretária:

Juliana Kida Ikino (SC)

Tesoureiro:

Rodrigo R. Munhoz (SP)

2ª Tesoureira:

Laryssa Faiçal (BA)

Diretora Editorial:

Ana Maria Sortino (SP)

Diretor Científico:

João Duprat (SP)

Diretor de Assuntos Internacionais:

Alberto Julius
Alves Wainstein (MG)

Diretor de Informática:

Eduardo Bertolli (SP)

Diretor da Comissão de Ética:

Flávio Cavarsan (GO)

Ombudsman:

Renato Bakos (RS)

1.0 INTRODUÇÃO

A base do tratamento sistêmico para o melanoma consiste na imunoterapia com inibidores de correceptores imunes e na terapia-alvo com inibidores de BRAF/MEK. Essas classes de tratamento estão associadas a eventos adversos (EA) frequentemente atípicos e potencialmente desafiadores. É essencial conhecer, prevenir, graduar e manejar de forma precoce e adequada os EAs para possibilitar maior tempo de exposição ao tratamento e, conseqüentemente, maior eficácia terapêutica. Quando um EA é identificado em estágios iniciais (grau 1 ou 2), é possível tratá-lo com menor impacto ao paciente, permitindo a reintrodução do tratamento assim que o evento esteja resolvido.

Este guia tem como objetivo auxiliar no manejo dos eventos adversos associados à terapia-alvo com inibidores de BRAF/MEK e aos inibidores de correceptores imunes (anti-PD1, anti-CTLA4, anti-LAG3).

2.0 TERAPIA-ALVO – Inibidores de BRAF/MEK

Na terapia-alvo, como o próprio nome indica, o alvo terapêutico são moléculas específicas relacionadas a mecanismos que contribuem para o surgimento e a manutenção do processo neoplásico. A via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK), com suas mutações, tem papel bem estabelecido no crescimento, diferenciação e proliferação do melanoma. Duas proteínas dessa via, BRAF e MEK, são atualmente os alvos terapêuticos com drogas aprovadas no Brasil para uso em pacientes com mutação no gene códon V600 do gene BRAF. Alguns EAs podem ser atribuídos como efeito de classe dos inibidores de BRAF como pirexia, fotossensibilidade e hiperkeratose ou aos inibidores de MEK como descolamento seroso da retina hipertensão e cardiotoxicidade.¹

A inibição do BRAF produz uma rápida regressão tumoral, mas muitas vezes de curta duração e acompanhada por vários eventos adversos. A combinação de inibidores de MEK aos inibidores de BRAF proporcionou melhor eficácia e menor toxicidade sobretudo com relação aos eventos cutâneos e desenvolvimento de novas neoplasias.^{2,3} Esse efeito pode ser explicado pelo controle da ativação paradoxal da via MAPK que ocorre em células BRAF selvagens com o uso inibidores de BRAF em monoterapia.^{4,5}

Atualmente encontra-se aprovado no Brasil três combinações para o tratamento do melanoma BRAF mutado no cenário metastático: vemurafenibe + cobimetinibe; dabrafenibe + trametinibe e encorafenibe + binimetinibe.¹ No cenário adjuvante para o estadió III está aprovado apenas o uso de dabrafenibe + trametinibe.⁶ Não existe estudo comparativo entre cada uma das combinações e a própria avaliação de eventos adversos teve metodologia diferente entre os estudos tornando mais difícil estabelecer um comparativo entre o perfil de toxicidades.

2.1 Eventos cutâneos

O fato de essa via também estar presente em células normais do organismo e de a pele ser o maior órgão do corpo humano contribui para que os eventos adversos cutâneos na terapia alvo contra o melanoma sejam muito prevalentes.^{7,8} Vamos abordar separadamente cada classe de medicamentos e demonstrar as vantagens do uso combinado de inibidor de BRAF e inibidor de MEK (iBRAF + iMEK) em algumas situações.

2.1.1 Medidas profiláticas gerais

Devido à alta incidência de eventos adversos cutâneos associados ao uso de iBRAF e iMEK, recomenda-se aconselhamento dermatológico antes do início do tratamento. Exames dermatológicos completos e o tratamento de condições pré-existentes são fundamentais para a prevenção e manejo adequados desses eventos.

A manutenção da barreira cutânea, por meio do uso de produtos suaves de higiene, emolientes e fotoproteção adequados, contribui significativamente para reduzir a gravidade dos eventos adversos e evitar a interrupção do tratamento.

2.1.2 Inibidores de BRAF (vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe)

• **Fotossensibilidade:** Mais comum com vemurafenibe (26 a 37%), possivelmente devido a um mecanismo relacionado à estrutura química da droga e não à classe. A incidência permanece alta no tratamento combinado com iMEK. A fotossensibilidade está mais associada ao comprimento de onda da radiação ultravioleta A e pode surgir poucos dias após o início do tratamento. Os sintomas variam de leves, como eritema, a intensos, com dor e bolhas.⁹

Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Eritema indolor e envolvimento < 10% da SC*	Eritema doloroso envolvendo 10 a 30% da SC	Eritema envolvendo > 30% da SC e/ou bolhas	Consequências ameaçadoras à vida

*SC: superfície corpórea

Manejo: Prevenção por meio de medidas de fotoproteção eficazes, como aplicação diária de filtro solar de amplo espectro (UVA longo), uso de chapéus e roupas com proteção UV, e evitar exposição em horários inadequados. Deve-se prestar atenção à exposição através de janelas e em dias nublados, pois o vidro e as nuvens permitem a penetração da radiação UVA. Tratamento: loções calmantes e corticoides tópicos. Corticoide sistêmicos pode ser usado nos graus 3 e 4.^{7,8}

• **Câncer de pele não melanoma e outras neoplasias benignas:** O uso isolado de iBRAF, possivelmente devido à ativação paradoxal da via MAPK em queratinócitos com mutação pré-existente no gene RAS, pode levar ao desenvolvimento de neoplasias como carcinoma espinocelular e ceratoacantomas (vemurafenibe: 20 a 30%; dabrafenibe: 10 a 20%)¹⁰. Também podem surgir lesões pré-malignas (ceratoses actínicas: 26 a 66,7%), especialmente em áreas fotoexpostas, bem como lesões benignas, como verrugas virais e ceratoses verrucosas. Esses eventos geralmente são precoces, com pico de incidência em torno de 7 semanas de tratamento, reduzindo-se após 52 semanas.⁹

Manejo: Houve significativa redução desses eventos com a combinação de iMEK. O manejo inclui tratamentos padrão para neoplasias, como cirurgias ou terapias ablativas, e vigilância dermatológica regular.^{7,8}

• **Lesões melanocíticas benignas e malignas:** A terapia com iBRAF pode induzir alterações em nevos melanocíticos, como clareamento ou involução. Em contrapartida, também pode levar ao surgimento de nevos eruptivos ou melanomas cutâneos de novo. Esses fenômenos estão relacionados à ativação paradoxal da via MAPK¹⁰

Manejo: Recomenda-se mapeamento corporal regular para detecção precoce de padrões sugestivos de malignidade.^{7,10,11}

• **Rash:** Evento adverso mais comum com iBRAF (64 a 75% em monoterapia, mais prevalente com vemurafenibe). Pode se manifestar como rash maculopapular, verrucoso ou hiperkeratósico, geralmente precoce (média de 1,6 semanas), variando entre graus 1 e 3, acompanhado de prurido.^{4,5,7-10}

Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Envolvimento < 10% da SC*	Envolvimento de 10 a 30% da SC	Envolvimento de > 30% da SC e/ou bolhas	Consequências ameaçadoras à vida

*SC: superfície corpórea

Manejo: Cuidados com a barreira cutânea, uso de anti-histamínicos e corticoides tópicos ou orais. Se manejado precocemente, raramente exige interrupção do tratamento.

2.1.3 Inibidores de MEK (trametinibe, cobimetinibe e binimetinibe)

• **Erupção pápulo-pustulosa:** Evento adverso cutâneo mais frequente com iMEK (40 a 93%). Apresenta-se como pápulas e pústulas foliculares, podendo ocorrer nas primeiras semanas de tratamento. Áreas de maior concentração de glândulas sebáceas, como face e tronco superior, são mais afetadas. Pode haver superinfecção bacteriana, principalmente por *Staphylococcus aureus*.^{7,8,10,12,13}

Manejo: Cuidados com a barreira cutânea, uso de emolientes, proteção solar, corticoides tópicos de baixa potência e antibióticos tópicos ou orais, conforme necessário. Isotretinoína oral em baixa dose pode ser indicada em casos refratários.^{7,8,10,12,13}

3.1 Pirexia

Pirexia é definida como aumento da temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ podendo estar associada ou não a síndrome composta por calafrios, tremores, sudorese noturna ou sintomas gripais. Sua etiologia ainda é pouco definida e é importante sempre afastar causa infecciosa.¹

A combinação de encorafenibe + binimetinibe apresenta uma frequência muito menor de pirexia quando comparado ao dabrafenibe + trametinibe (66% versus 18%) além de se mostrar com menor intensidade, pois a grande maioria (95%) teve um episódio único e não foi associado a interrupção do tratamento. Enquanto com o dabrafenibe + trame-

tinibe, pirexia foi a principal causa de interrupção (30%), redução (13%) ou suspensão do tratamento (3%).¹⁴

O manejo constitui-se da administração de antitérmicos (ibuprofeno, paracetamol, dipirona) e pausas no tratamento.¹ O estudo COMBI-APlus, um ensaio clínico de fase IIIb, investigou um algoritmo adaptado para o manejo de eventos adversos relacionados à pirexia em pacientes com melanoma em estágio III, tratados com dabrafenibe e trametinibe em adjuvância. Este estudo demonstrou que o algoritmo adaptado reduziu significativamente a taxa composta de pirexia de grau 3/4, hospitalizações devido à pirexia e descontinuação permanente do tratamento por pirexia, em comparação com o controle histórico do estudo COMBI-AD.¹⁵ Este protocolo adaptado (Figura 1) reduz o ponto de corte para manejo de elevação da temperatura de 38,5°C para 38°C e propõe uma maior permissividade para suspensão de ambas as drogas em vez da suspensão apenas do dabrafenibe como era preconizado no COMBI-AD.¹⁵

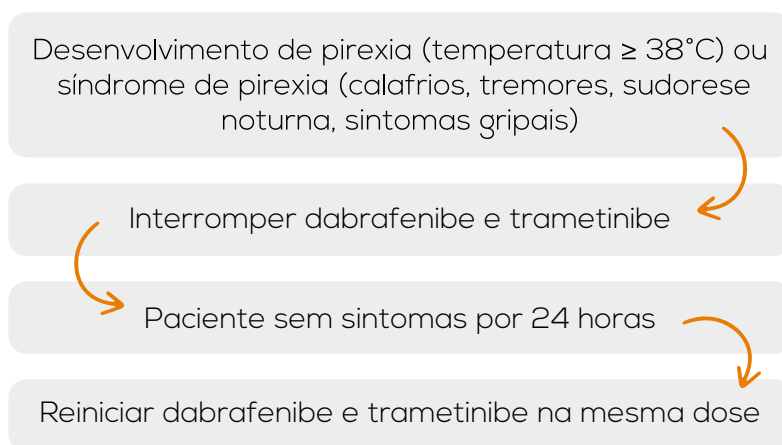


Figura 1: Protocolo de manejo para pirexia. Modificado de COMBI-APlus

4.1 Eventos oftalmológicos

Os EAs oftalmológicos são descritos como efeito de classe dos inibidores de MEK. Ainda não tem etiologia muito definida e aparece nas primeiras semanas de tratamento. Na maioria dos casos são assintomáticos ou os sintomas são inespecíficos o que demanda um alto nível de suspeição e uma vigilância ativa. Muitas vezes o inibidor de MEK pode ser reiniciado após melhora/resolução dos sintomas sem recidiva do evento adverso.¹⁶ É recomendada avaliação oftalmológica antes de iniciar o tratamento e sempre que surgir algum sintoma ocular/visual.

• **Descolamento seroso da retina:** caracterizado pela separação da camada interna do epitélio pigmentado subjacente. Pode acontecer em cerca de 20% dos pacientes.¹⁴ Ao exame, é possível identificar descolamentos subretinais multifocais e bilaterais e usualmente simétricos, provavelmente secundário a acúmulo de líquido.¹⁶ Os sintomas variam bastante, com turvação ou perda de campo visual ou mesmo ser completamente assintomático. Importante destacar que, usualmente o descolamento seroso da retina pode estar associado a uveíte.¹⁷

Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
		Com preservação da mácula	Com envolvimento da mácula

Manejo: Suspender o tratamento por até 3 semanas. Se melhora dos sintomas retomar na mesma dose. Se não houver melhora, suspender definitivamente ou considerar retomar com redução de dose.¹⁶

• **Oclusão da veia central da retina:** Evento incomum (<1%) mas potencialmente grave.¹⁶ Pode levar a edema de mácula, perda de visão, neovascularização e glaucoma. Potencialmente irreversível. Fatores de risco incluem antecedentes de glaucoma e diabetes. (bula)

Manejo: Em caso de redução da visão central, visão turva ou mesmo perda completa da visão, o paciente deve ser encaminhado com urgência para avaliação com oftalmologista se oclusão da veia central da retina for confirmada, suspender o inibidor de MEK definitivamente. (bula)

2.4 Cardiotoxicidade

A incidência de perda de função ventricular é maior na combinação de inibidor de BRAF e MEK e é descrita em cerca de 8% dos pacientes.¹⁴ Normalmente acontecem surgem entre 3 e 4 meses do tratamento em G1 e G2 e são reversíveis com redução de dose ou suspensão do tratamento.¹⁴ É recomendado ter avaliação com ecocardiograma antes de iniciar o tratamento e repetir após 8-12 semanas após início do tratamento.

Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Redução <10% do basal	FE em repouso 50 a 40%; ou redução de 10 a 19% do basal	FE em repouso 39 a 20%; ou redução de $\geq 20\%$ do basal	FE em repouso <20%

*FE: Fração de ejeção

Manejo: Graus 1 e 2: interromper ambas as drogas e reavaliar ecocardiograma em 4 semanas. Caso haja melhora, considerar retomar o tratamento com redução de dose. Graus 3 e 4: descontinuação permanente

3.0 IMUNOTERAPIA

O uso dos inibidores de correceptores imunes revolucionou o tratamento do câncer de pele. Com resultados sem precedentes nos diversos cenários, desde pacientes com doença metastática até a adjuvância do melanoma estágio II de alto risco passando, mais recentemente, no cenário neoadjuvante em diversas histologias. Por outro lado, essa modalidade de tratamento trouxe uma nova gama de eventos adversos completamente diferente com o que se via com terapia citotóxica ou mesmo em terapia-alvo.¹⁸ Devido ao mecanismo de ação desse tratamento, os EAs advêm da ativação de células T citotóxicas nos mais diversos órgãos e tecidos. Um outro desafio é a respeito da incidência variável e cinética de instalação que pode ocorrer durante todo o curso de tratamento desde os primeiros dias após a infusão até alguns meses após finalizado o tratamento.¹⁹

3.1 Recomendações gerais

O sucesso do manejo está baseado em 4 pilares:²⁰

- **Monitoramento proativo:** É fundamental conhecer os EAs e pesquisá-los de forma ativa e sistemática
- **Detecção precoce:** A identificação de um EA em grau 1 ou 2 torna o manejo muito mais fácil e permite a reexposição ao tratamento
- **Tratamento adequado:** de acordo com a graduação apropriada conforme os critérios do CTCAE²¹
- **Seguimento cuidadoso:** após a resolução de um evento adverso, é importante manter a atenção pelo risco de recidiva do evento ou surgimento de novos eventos.

Alguns eventos imunomediados podem se apresentar com poucos ou nenhum sintoma em fases iniciais sendo importante a monitoração ativa com avaliação de exames laboratoriais conforme demonstrado na tabela 1

Tabela 1: Recomendações para avaliação laboratorial basal e monitoramento dos eventos imunomediados.

Teste laboratorial	Antes de iniciar o tratamento	Antes de cada ciclo	Se indicação clínica
Hemograma	X	X	
AST; ALT; Bilirrubinas	X	X	
Eletrólitos (NA, K, Ca, Mg)	X	X	
Ureia, Creatinina	X	X	
Glicose	X	X	
Lipase; Amilase	X		X
TSH; T4L	X	X	
T3			X
ACTH, Cortisol basal	X		X
LH; FSH; Testosterona	X		X

Além da avaliação laboratorial, é imprescindível uma monitorização e pesquisa ativa de sinais e sintomas, neste processo é importante que o paciente e seus respectivos cuidadores sejam orientados e educados a respeito do que esperar de sinais e sintomas e reportar de imediato à equipe assistente. Deve haver, portanto, um canal de comunicação direta e acessível viabilizando notificação precoce e pronto início do manejo adequado do evento imunomediado.

Cada EA deve ser identificado e graduado de acordo com os critérios do CTCAE. E a conduta deve ser direcionada e ponderada de acordo com o grau seguindo um padrão de acordo com o demonstrado na tabela 2. Deve-se afastar progressão de doença e excluir a possibilidade de outros diagnósticos diferenciais. Sempre que acessível, considerar referenciar a especialista para auxílio no manejo em conjunto do evento adverso²⁰

Tabela 2: Algoritmo simplificado para manejo dos eventos adversos imunomediados. Modificado de Updated Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors - edition 2.0

Grau	Manejo do agenteT	tratamento dirigido	Vigilância
1	Continuar tratamento	Sintomáticos, esteroides tópicos	Intensificar vigilância
2*	Considerar suspensão temporária§	Sintomáticos, esteroides tópicos. Considerar prednisona VO 0,5 a 1,0 mg/Kg/dia se persistente	Em caso de suspensão, reintroduzir se toxicidade ≤ Grau1
3	Suspender. Considerar reexposição em situações selecionadas	Prednisona VO 1 a 2 mg/Kg/dia ou metilprednisolona EV 1 a 2 mg/Kg/dia	Reavaliar a cada 3 a 5 dias. Considerar imunossupressores se ausência de melhora com esteroides¶
4	Suspender em definitivo	Metilprednisolona EV 1 a 2 mg/Kg/dia. Considerar imunossupressores	Reavaliar a cada 24 a 48 horas. Considerar a possibilidade de recorrência tardia¶

*Toxicidades de grau 2 podem demandar tratamento semelhante ao utilizado para toxicidades mais severas, incluindo descontinuação da droga; § - Se toxicidade grau 2 for de natureza cutânea ou endócrina, tratamento pode ser continuado, sem necessidade de atraso ou suspensão; ¶ - Imunossupressores mais frequentemente utilizados - micofenolato ou infliximabe; infliximabe não deve ser empregado em caso de toxicidade hepática ou suspeita de perfuração intestinal

Recomendações para descontinuação permanente:²⁰

- Toxicidade Grau 4 potencialmente fatal
- Toxicidade Grau 3 recorrente
- Toxicidade Grau 2 sem resolução após 3 meses com tratamento adequado
- Toxicidade Grau 2 cardíaca ou neurológica

3.1 Eventos cutâneos

São os EAs imunomediados mais comuns, reportados em até 71% dos pacientes e geralmente surgem por volta de 4 semanas, mas pode aparecer durante todo o curso do tratamento.¹⁸ São mais comuns nos pacientes com melanoma do que em outras neoplasias. As apresentações mais frequentes são prurido, erupção cutânea maculopapular e vitiligo, sendo que está última parece estar relacionado à resposta ao tratamento conforme demonstrado em algumas séries.²³ O padrão é que se manifestem com sintomas leves a moderados e responsivos a terapia tópica com antihistamínicos e corticoides tópicos sem a necessidade de suspensão da imunoterapia.²⁰ A manutenção da barreira cutânea, por meio do uso de produtos suaves de higiene, emolientes e fotoproteção adequados, reduzem de forma significativa o impacto desses eventos.

Erupções liquenoides são relativamente frequentes e podem acontecer em até 30% dos casos. É importante ressaltar que é recomendada avaliação dermatológica especializada e confirmação histológica sobretudo para estabelecer diagnóstico diferencial. Na maioria dos casos pode ser manejado com corticoterapia tópica, entretanto em casos mais extensos pode ser necessário uso de esteroides sistêmicos.¹⁹

As dermatoses bolhosas são mais raras e da mesma forma demandam uma atenção especial, sendo recomendada realização de biópsia com avaliação por imunofluorescência direta para estabelecer diagnóstico histológico e guiar terapia específica.¹⁹

Eventos adversos cutâneos graves, como Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome DRESS, são raros, mas e, da mesma forma, exigem avaliação especializada, diagnóstico histológico e tratamento precoce com corticoides sistêmicos, muitas vezes com necessidade de suspensão definitiva do tratamento.^{18,20}

3.2 Eventos endócrinos

São relativamente frequentes e seu manejo difere dos outros EAs pois geralmente o tratamento não precisa ser interrompido e raramente precisa de altas doses de esteroides sistêmicos.¹⁹ O diagnóstico pode ser desafiador frente a sintomas inespecíficos e avaliação laboratorial complexa sendo recomendado referenciamento à endocrinologia para auxílio no diagnóstico, manejo e seguimento em conjunto. Os eventos mais frequentes são tireoidite (com hiper ou hipotireoidismo) e hipofisite/hipopituitarismo, outras manifestações como diabetes tipo I e adrenalite também podem ocorrer. É de fundamental importância ao suspeitar de algum evento endócrino imunomediado, fazer a avaliação de todo o eixo hormonal visando diferenciar se trata de um evento primário ou secundário. E na suspeita de hipofisite/hipopituitarismo é necessário avaliar os demais hormônios hipofisários visando pesquisar múltiplas insuficiências antes de iniciar a reposição. Por exemplo, antes de iniciar reposição de levotiroxina, é imprescindível checar se os níveis de cortisol estão adequados sob o risco de desencadear uma crise adrenal.^{18,20}

3.3 Eventos gastrointestinais/hepáticos

Dentre os eventos do trato gastrointestinal reportados, destacam-se colite, pancreatite e hepatite. É importante educar pacientes e cuidadores que quadros de diarreia devem ser sempre informados à equipe assistente uma vez que a colite imunomediada pode evoluir para quadros graves de forma rápida se não tratada de forma agressiva e precoce.¹⁹ É fundamental estabelecer o diagnóstico diferencial da etiologia da diarreia. Retossigmoidoscopia ou colonoscopia auxiliam na avaliação da gravidade/extensão além de avaliar possíveis diagnósticos diferenciais. A avaliação de calprotectina fecal pode ser um marcador indireto de atividade de doença inflamatória intestinal com dano à

mucosa.¹⁸ O uso de imunossupressores pode ser indicado em caso de refratariedade à terapia com esteroides sistêmicos. É importante ressaltar que o infliximabe não deve ser empregado em casos de sepse ou suspeita/confirmação de per-furação intestinal.²⁰

Elevação de lipase e amilase podem ocorrer durante o curso do tratamento sem necessariamente ter manifestação clínica de pancreatite, nesses casos vigilância e monitorização dos níveis séricos podem ser adotados sem necessariamente suspender a imunoterapia.²⁰

Os eventos hepáticos usualmente são flagrados nos exames de monitorização laboratorial de rotina com elevação assintomática de transaminases e/ou enzimas canaliculares. Nesta situação deve-se avaliar diagnósticos diferenciais como causas infecciosas (hepatites virais) ou toxicidade a outros fármacos em uso concomitante.^{18,20}

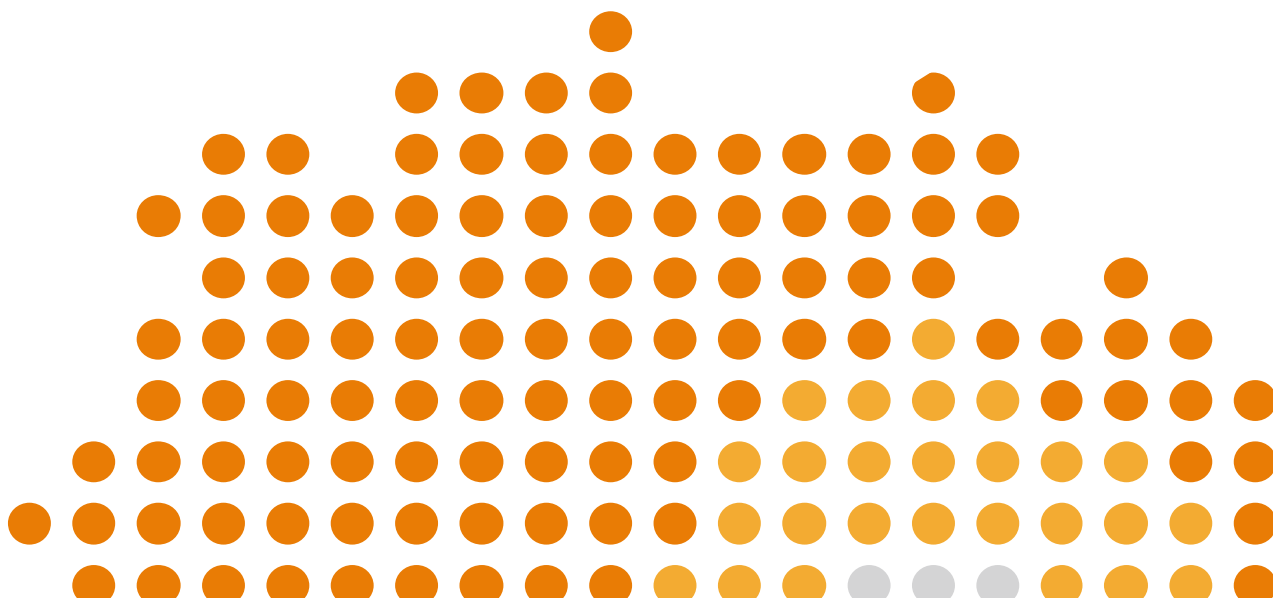
3.4 Eventos pulmonares

A pneumonite é um evento incomum em pacientes com melanoma (2,7%), sendo mais frequentes nos portadores de câncer de pulmão em tratamento com inibidores de cor-receptores imunes. Diante do surgimento de tosse, dispneia ou hipoxemia, é recomendada a avaliação com tomografia de tórax.²⁰ Causas infecciosas devem ser afastadas como principal diagnóstico diferencial, neste sentido a avaliação com broncoscopia com lavado broncoalveolar pode ser indicada.

3.5 Eventos menos comuns

De acordo com a fisiopatologia dos eventos imunomediados, tecnicamente qualquer órgão ou tecido pode ser acometido com processo inflamatório agudo. Eventos raros são descritos e merecem um alto nível de suspeição para que sejam detectados uma vez que podem ser potencialmente graves. Um destaque especial aos eventos cardíacos (miocardite, miocardiopatia, disfunção ventricular, pericardite) que ocorrem em <0,1% mas possuem alta mortalidade cursando com arritmia refratária e choque cardiogênico. E aos eventos neurológicos, descritos como: síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, encefalopatia posterior reversível. Nestes casos, além da terapia com esteroides sistêmicos o uso de imunoglobulina pode ser considerado. Em caso de eventos neurológicos ou cardíacos está indicada a descontinuação permanente da imunoterapia.²⁰

Dentre outros eventos mais raros, podemos citar: nefrite, miosite/rabdomiólise, eventos hematológicos com hipoplasia mieloide, aplasia pura células vermelhas, trombocitopenia ou eventos oftalmológicos como uveítes, episclerites ou conjuntivites.²⁰



REFERÊNCIAS

1. Heinzerling, L. et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 4, e000491 (2019).
2. Robert, C. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 372, 30–39 (2015).
3. Grob, J. J. et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 16, 1389–1398 (2015).
4. Lee, K. A. & Nathan, P. Cutaneous Melanoma - A Review of Systemic Therapies. *Acta Derm Venereol* 100, adv00141 (2020).
5. Greco, A. et al. Efficacy and Adverse Events in Metastatic Melanoma Patients Treated with Combination BRAF Plus MEK Inhibitors Versus BRAF Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 11, 1950 (2019).
6. Long, G. V. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 377, 1813–1823 (2017).
7. Cury-Martins, J. et al. Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. *An Bras Dermatol* 95, 221–237 (2020).
8. Plachouri, K.-M., Florou, V., Georgiou, V. & Georgiou, S. Cutaneous Side Effects of Modern Targeted Therapy and Immunotherapy in Patients with Dermatological Malignancies. *Cancers (Basel)* 15, 3126 (2023).
9. Gnanendran, S. S., Turner, L. M., Miller, J. A., Hwang, S. J. E. & Miller, A. C. Cutaneous Adverse Events of Anti-PD-1 Therapy and BRAF Inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 21, 29 (2020).
10. Livingstone, E., Zimmer, L., Vaubel, J. & Schadendorf, D. BRAF, MEK and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management. *Chin Clin Oncol* 3, 29 (2014).
11. Tang, N. & Ratner, D. Managing Cutaneous Side Effects From Targeted Molecular Inhibitors for Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Surg* 42 Suppl 1, S40–48 (2016).
12. Hwang, S. J. E., Anforth, R., Carlos, G. & Fernandez-Peñas, P. Cutaneous Adverse Events of New Anti-melanoma Therapies: Classification and Management. *Actas Dermosifiliogr* 108, 6–16 (2017).
13. De Golian, E., Kwong, B. Y., Swetter, S. M. & Pugliese, S. B. Cutaneous Complications of Targeted Melanoma Therapy. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 17, 57 (2016).
14. Gogas, H. J. et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 119, 97–106 (2019).

15. Atkinson, V. et al. Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-APlus. *Eur J Cancer* 163, 79–87 (2022).
16. Han, J., Chen, J., Zhou, H., Hao, L. & Wang, Q. Ocular Toxicities of MEK Inhibitors in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oncology (Williston Park)* 37, 130–141 (2023).
17. McCannel, T. A. et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol* 132, 1005–1009 (2014).
18. Schneider, B. J. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 39, 4073–4126 (2021).
19. Haanen, J. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33, 1217–1238 (2022).
20. Calabrich, A. et al. Updated Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors - edition 2.0. *Brazilian Journal of Oncology* 18, 2526-8732.20220305 (2022).
21. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. (2017).
22. Santini, F. C. et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res* 6, 1093–1099 (2018).
23. Hua, C. et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 152, 45–51 (2016).



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

