



O melanoma é a neoplasia maligna da pele com maior mortalidade. O número de casos novos de melanoma no Brasil estimados em 2020 é de 4.200 em homens e 4.250 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens e 3,94 para cada 100 mil mulheres. Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

## I- ASSISTENCIAL

### 1. DIAGNÓSTICO

**1.1 A suspeita clínica de melanoma deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:**

- Anamnese dirigida com histórico familiar de neoplasias
- Exame físico completo, com ênfase na avaliação da pele, subcutâneo e cadeias linfonodais de drenagem
- Biópsia – biópsia excisional com margens de 1-3mm é procedimento preferencial. Biópsia incisional (elíptica ou punch) é opção em cenários clínicos específicos, por exemplo lesões extensas e/ ou em locais em que a extração de toda a lesão acarrete defeito funcional ou estético, especialmente em face e extremidades.

### 2. ESTADIAMENTO

Estadiamento do melanoma depende:

Estadio I-II

- DHL
- Exames de imagem somente conforme clinicamente indicado

Estadio IIIA

- DHL
- Considerar TC de tórax, abdome e pelve contraste

Estadio IIIB-IIIC

- DHL
- TC de tórax, abdome e pelve com contraste (considerar PET-CT se disponível)
- Considerar RNM de encéfalo

Estadio IV

- DHL
- TC de tórax, abdome e pelve com contraste (considerar PET-CT se disponível)
- RNM de encéfalo
- O estadiamento TNM de melanoma é estabelecido pela AJCC 8ª edição e pode ser encontrado na apêndice A.

### 3. DOENÇA LOCALIZADA COM LINFONODOS CLINICAMENTE NEGATIVOS

#### 3.1 Princípios do tratamento cirúrgico

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

- In situ - Margem de 0,5-1cm
- Breslow  $\leq$  1mm - Margem de 1cm
- Breslow 1,1-2mm - Margem de 1-2cm
- Breslow  $>$  2mm - Margem de 2cm

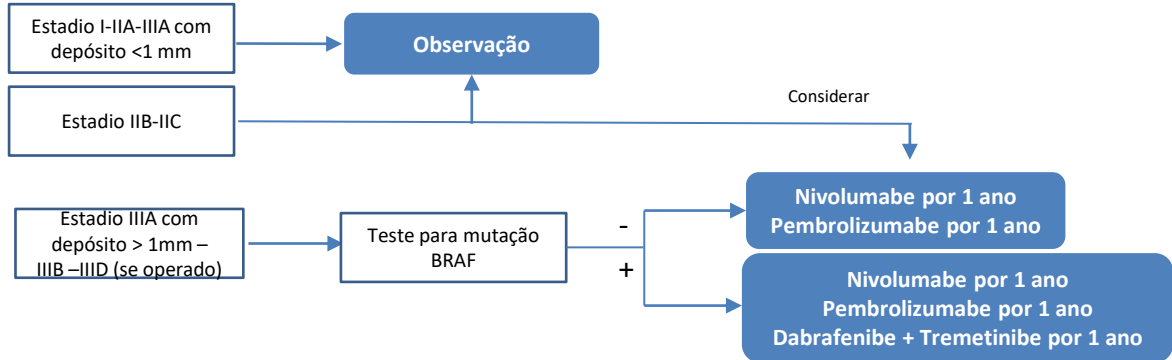
A biópsia de linfonodo sentinela está indicada na ausência de sinais clínicos de envolvimento linfonodal e um dos seguintes fatores

- Breslow  $>$  1 mm
- Breslow entre 0,8mm e 1mm, se índice mitótico  $\geq$  1/mm<sup>2</sup>, presença de ulceração, ou invasão angiolinfática

Conduta após pesquisa de linfonodo sentinela positiva:

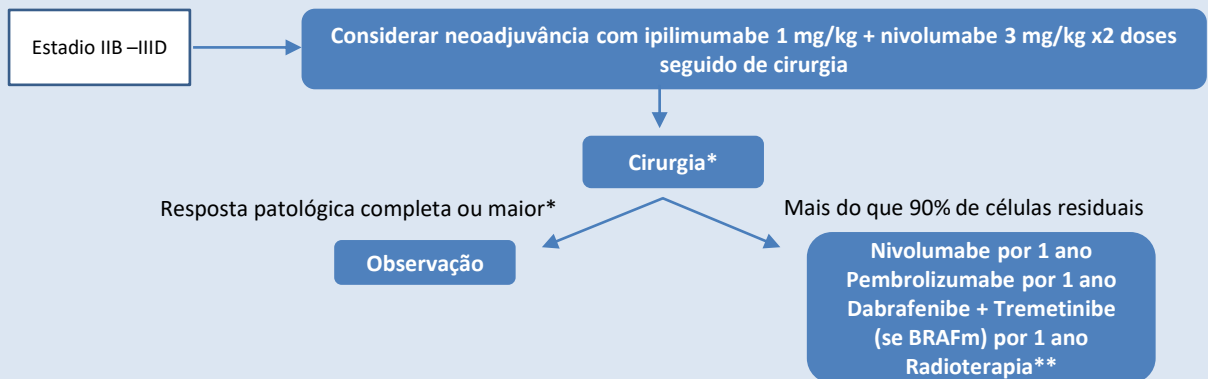
- Considerar a realização da linfadenectomia em pacientes sem acesso adequado a acompanhamento clínico ou ultrassonográfico, ou envolvimento de múltiplos linfonodos sentinela
- Considerar conduta expectante, sem realização de linfadenectomia complementar, nas demais situações

### 3.2 Tratamento adjuvante



\*Radioterapia adjuvante pode ser considerada após discussão multidisciplinar em casos seleccionados

### 4. DOENÇA LOCALIZADA COM LINFONODOS CLINICAMENTE POSITIVOS



\*A extensão da cirurgia deve ser discutida individualmente, em reunião multidisciplinar

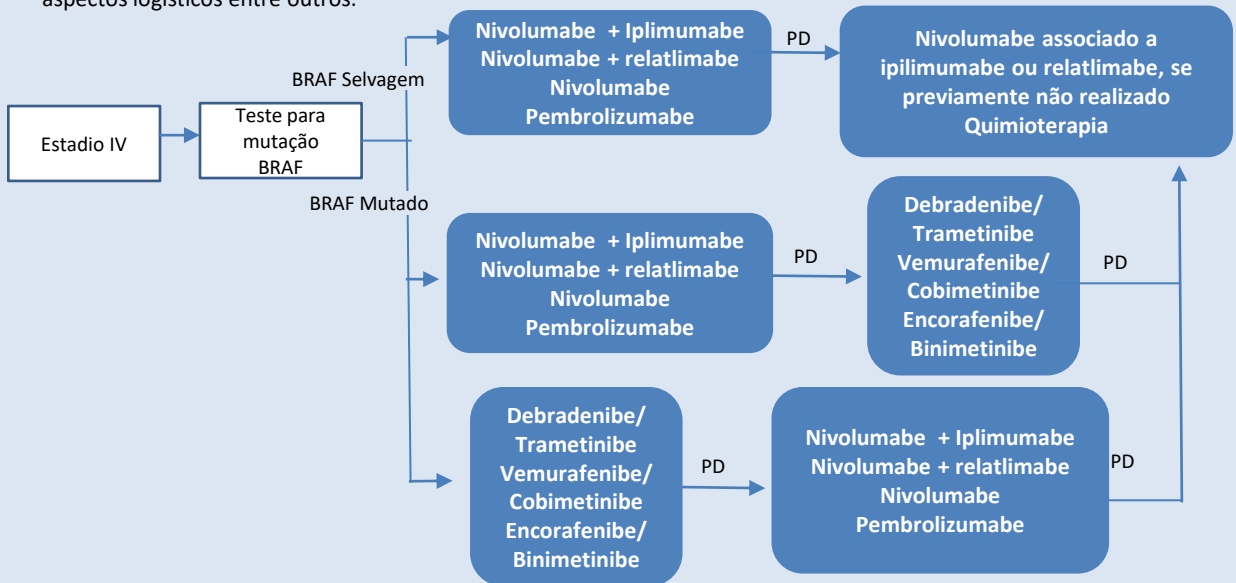
\*\*Resposta patológica maior = menos de 10% de células residuais

\*\*\*Radioterapia adjuvante pode ser considerada após discussão multidisciplinar em casos seleccionados

### 5. DOENÇAS METASTÁTICA

Deve-se considerar ressecção cirúrgica, especialmente em casos passíveis de ressecção completa

- A escolha da terapia sistêmica para pacientes com doença estadio avançado deve levar em conta a idade, performance status, comorbidades, sintomas associados ao tumor, presença ou não de metástases em sistema nervoso central, carga tumoral, tempo livre de doença para aqueles com recorrência após tratamento curativo, perfil mutacional do tumor, e aspectos logísticos entre outros.



## 6. ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO DEFINITIVO

- História e exame físico com ênfase na possibilidade de recidiva cutânea local e regional
- Acompanhamento dermatológico a cada 6 a 12 meses
- Ultrassonografia para seguimento da base nodal nos casos de linfonodo sentinela positivo onde foi optado pelo não esvaziamento
- Considerar exames de imagem (TC ou PET/CT e RM de crânio) para pacientes com estadios IIB ou maior, com intervalo a depender do risco

### APÊNDICE A

Estadiamento pela AJCC 8th edition

#### 1. Estadiamento do tumor primário

- T1:  $\leq 1$  mm (a: sem ulceração e Breslow  $< 0,8$  mm; b: Breslow  $< 0,8$  mm com ulceração ou Breslow 0,8-1,0 mm independente da ulceração);
- T2:  $> 1,0$  a  $2,0$  mm;
- T3:  $> 2,0$  a  $4,0$  mm;
- T4  $> 4,0$  mm
- Dentro da categoria T2 a T4 – a: sem ulceração; b: com ulceração).

#### 2. Estadiamento linfonodal

- N0: ausência de comprometimento linfonodal;
- N1: um linfonodo positivo ou metástase in transit, satélite ou microssatélite sem envolvimento linfonodal; N1a: um linfonodo clinicamente oculto; N1b: um linfonodo clinicamente detectado; N1c: presença de metástase in transit, satélite ou microssatélite, sem comprometimento linfonodal;
- N2: dois a três linfonodos positivos ou metástase in transit, satélite ou microssatélite com um linfonodo envolvido; N2a: dois ou três linfonodos clinicamente ocultos; N2b: dois ou três linfonodos com pelo menos um clinicamente detectado; N2c: metástase in transit, satélite ou microssatélite com o comprometimento de um linfonodo clinicamente oculto ou clinicamente detectado;
- N3: quatro ou mais linfonodos positivos ou metástase in transit, satélite ou microssatélite com dois ou mais linfonodos envolvidos ou linfonodos coalescentes com ou sem metástase em trânsito, satélite ou microssatélite; N3a: quatro ou mais linfonodos clinicamente ocultos; N3b: quatro ou mais linfonodos positivos com pelo menos um linfonodo clinicamente detectado ou qualquer número de linfonodos coalescentes; N3c: metástase in transit, satélite ou microssatélite com o comprometimento de dois ou mais linfonodos clinicamente detectáveis ou ocultos.

#### 3. Estadiamento da doença metastática

- M1: metástases à distância para (a) pele, subcutâneo ou linfonodo distante; (b) pulmão; (c) outros órgãos, exceto sistema nervoso central (SNC); (d) SNC. Além da divisão a, b, c e d, foram incluídos dois subgrupos (0) e (1), que representam respectivamente, desidrogenase láctea (DHL) normal ou elevada. metástase à distância.

#### 4. Agrupamento por estádios

- Estádio IA: T1a, N0M0; Estádio IB: T1b-T2a, N0M0; Estádio IIA: T2b -T3a, N0M0; Estádio IIB: T3b-T4a, N0M0; Estádio IIC: T4b N0M0; Estádio IIIA: T1a/b-T2a, N1a ou N2a, M0; Estádio IIIB: T0 e N1b/c ou; T1a/b-T2a e N1b/c-N2b ou; T2b-T3a e N1a-N2b e M0; Estádio IIIC: T0 e N2b/c-N3b/c ou; T1a-T3a e N2c ou; T1a-T3a N3a/b/c ou; T3b/T4a e qualquer N  $\geq 1$  ou T4b N1a-N2c e M0; Estádio IIID: T4b e N3a/b/c e M0; Estádio IV: TqNqM1

### APÊNDICE B – Regime de terapia sistêmica

Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 2 semanas ou 240mg/dose EV a cada 2 semanas ou 480mg EV a cada 4 semanas

Pembrolizumabe 2mg/kg EV a cada 3 semanas ou 200mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400mg/dose EV a cada 6 semanas

Combinação de Ipilimumabe 3mg/kg e Nivolumabe 1mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de Nivolumabe monoterapia - 3mg/kg EV a cada 2 semanas, ou 480 mg EV a cada 4 semanas. Esse esquema é preferencial em pacientes com metástases em sistema nervoso central

Esquema alternativo com Ipilimumabe 1mg/kg e Nivolumabe 3mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses, seguidas de Nivolumabe monoterapia - 3mg/kg EV a cada 2 semanas, ou 480 mg EV a cada 4 semanas, pode ser considerado especialmente em pacientes sem metástases no sistema nervoso central

Ipilimumabe 3mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 doses

Dacarbazina 1000mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas

Esquema CVD (Cisplatina 20mg/m<sup>2</sup> no D1 a D4; Vinblastina 2mg/ m<sup>2</sup> no D1 ao D4; Dacarbazina 800mg/m<sup>2</sup> no D1) EV a cada 3 semanas (NE V/FR C);

Carboplatina AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> EV D1 a cada 3 semanas

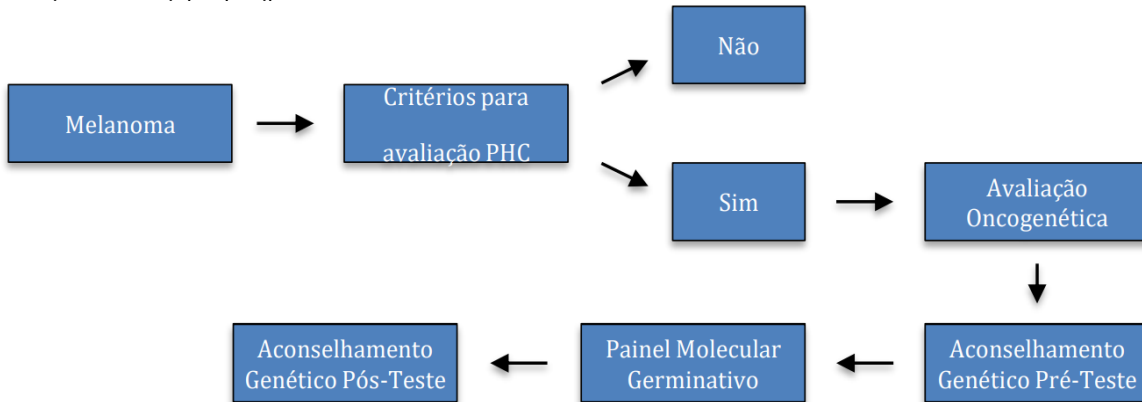
Vemurafenibe 960mg VO 12/12h, continuamente, e Cobimetinibe 60mg VO 1x/dia por 3 semanas, seguidos de 7 dias de intervalo

Dabrafenibe 150mg VO 12/12h e Trametinibe 2mg VO 1x/dia

## APÊNDICE C

### Avaliação de Risco Hereditário

Raramente os casos de melanoma são secundários a síndromes de predisposição hereditária ao câncer (PHC), mas variantes em determinados genes podem aumentar ou modificar o risco de desenvolvimento de melanoma, associado ou não a outros fatores de risco, além de poderem estar relacionados a um risco aumentado de outros tipos de tumores (pâncreas, SNC, mama, próstata, rim, mesotelioma etc). E mesmo com história familiar positiva, alterações germinativas não são detectadas em parte considerável dos agrupamentos familiares de melanoma, inclusive em idade mais precoce. Apesar de ainda não haver protocolos bem definidos de investigação de predisposição hereditária que considere não apenas genes de alta penetrância ou síndromes restritas a melanoma,



#### Critérios para avaliação de PHC

Familiar de primeiro, segundo ou terceiro grau com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes de predisposição hereditária ao câncer:

- Histórico pessoal e/ou familiar 1º ou 2º grau de melanoma em qualquer idade:
  - ≥2 casos se região de baixa incidência de melanoma
  - ≥3 casos se região de alta incidência de melanoma
  - Melanomas múltiplos
- Histórico pessoal e/ou familiar 1º ou 2º grau de melanoma e outros tumores com critérios para avaliação de predisposição hereditária ao câncer
- Pacientes com mutações somáticas no tumor que possam ter implicações clínicas se identificadas na linhagem germinativa

#### Aconselhamento Genético Pré-Teste

Idealmente, o paciente deve ser encaminhado para a avaliação no Ambulatório de Oncogenética.

**NOTA IMPORTANTE:** Caso o médico titular opte por realizar a avaliação de risco hereditário de câncer, deve estar seguro de conseguir realizar o aconselhamento genético pré-teste, escolher o teste adequadamente e realizar o aconselhamento pós-teste com interpretação do resultado dentro do contexto da história pessoal e familiar de câncer, discussão dos riscos e manejo do paciente, investigação complementar se necessário e testagem em cascata de familiares.

#### Testagem molecular

- Solicitar o painel que contempla todas as hipóteses diagnósticas de predisposição hereditária ao câncer na família, com especial cuidado àquelas cujos genes contêm pseudogenes, inversões e variantes na região promotora
- Solicitar painel que realize pesquisa de variantes de ponto e de número de cópias, com cobertura de 100%, com leitura por base ≥30x, com classificação de variantes baseada nos critérios do American College of Medical Genetics and Genomics and Association of Molecular Pathology (Richards et al., 2015).

Caso a testagem seja conduzida por profissionais sem experiência em genética e/ou sem aconselhamento pré-teste, encaminhar para a Oncogenética se:

- Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas detectadas
- Resultados negativos com diagnóstico ou hipótese clínica forte de doença hereditária
- Variantes de significado incerto que traz dúvida para o titular se deve ser utilizada para manejo
- Variantes de interpretação discrepantes
- Resultados de testes diretos ao consumidor
- Mosaicismo"

## II- GLOSSÁRIO

- DHL: Desidrogenase lática
- TC: Tomografia computadorizada
- PET-CT: Tomografia por emissão de pósitrons
- RNM: Ressonância nuclear magnética
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- EV: Endovenoso
- TNM: Classificação de Tumores Malignos
- PD: Progressão de Doença

## III- HISTÓRICO DE REVISÃO

- Tratamento adjuvante na doença localizada (item 3)
- Fluxograma terapêutico da doença localizada com acometimento linfonodal (item 4)
- Linhas terapêuticas na doença metastática em pacientes com mutação BRAF em Progressão de Doença (item 5)

## IV- REFERÊNCIAS

- [1] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al: Melanoma staging: Evidencebased changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 67:472-492, 2017
- [2] Buzaid AC, Sandler AB, Mani S et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. J Clin Oncol 1993; 11(4): 638-43.
- [3] Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42(4): 606-11.
- [4] Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. J Clin Oncol 2006; 24(18): 2858-65.
- [5] Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical Value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. Ann Surg Oncol 2011; 18(2): 506-13.
- [6] Hayes AJ, Maynard L, Coombes G et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. Lancet Oncol 2016; 17(2): 184-192
- [7] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014; 370: 599-609
- [8] Leiter U, Mauch C, Henberg W et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17(6): 757-767
- [9] Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. N Engl J Med. 2017; 376(23):2211-2222.
- [10] Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 2016; 375 (19): 1845-1855.
- [11] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1824-1835.
- [12] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018; 378: 1789-1801.
- [13] Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1813-1823.
- [14] Hauschild A, Dummer R, Chaudhuri H et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol 2018; 36(35): 3441-3449.
- [15] Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16(9): 49-60
- [16] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(4):375-84.
- [17] Lala M, Li M, Sinha V, et al: A six-weekly (Q6W) dosing schedule for pembrolizumab based on an exposure-response (E-R) evaluation using modeling and simulation. J Clin Oncol. 2018;36 (suppl; abstr 3062).

- [18] Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):908-18.
- [19] Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4):320-30.
- [20] Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
- [21] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-23.
- [22] Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-26.
- [23] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-1356.
- [24] 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: 867-875.
- [25] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
- [26] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 13;371(20):1867-76.
- [27] Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-51.
- [28] Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30-39.
- [29] 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, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 603-615
- [30] 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): 672-681.
- [31] Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722-730.
- [32] 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; 18(7): 863-873.

<b>Código Documento:</b> CPTW240.3	<b>Elaborador:</b> Gustavo Schwartsman Janaína Pontes	<b>Revisor:</b> Juliana Todaro	<b>Aprovador:</b> Giancarlo Colombo	<b>Data de Elaboração:</b> 12/08/2021  <b>Data de revisão:</b> 28/12/2023	<b>Data de Aprovação:</b> 12/08/2021
---------------------------------------	---	-----------------------------------	--	---	---