



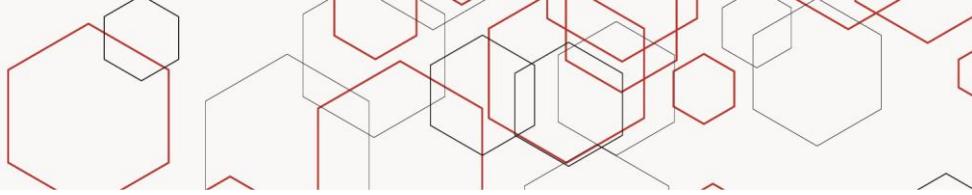
# Relatório de **recomendação**

Nº 757

Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas

Julho/2022

## Melanoma cutâneo

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

# Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Melanoma Cutâneo

Brasília – DF

2022



2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site:<http://conitec.gov.br/>

E-mail:[conitec@sauda.gov.br](mailto:conitec@sauda.gov.br)

#### ***Elaboração***

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/  
DGITS/SCTIE/MS

#### ***Comitê Gestor***

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

#### ***Grupo Elaborador***

Cecilia Menezes Farinasso - HAOC

Jessica Yumi Matuoka - HAOC

Rosa Camila Luccheta - HAOC

Wendel Mombaqua dos Santos - HAOC

Klébya Hellen Dantas de Oliveira - CGPCDT/ DGITS/SCTIE/MS

Rosângela Maria Gomes - CGPCDT/ DGITS/SCTIE/MS

Suely Nilsa Guedes de Sousa Esashika - CGPCDT/ DGITS/SCTIE/MS

#### ***Revisão***

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Substituta - CGPCDT/ DGITS/SCTIE/MS

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CGPCDT/ DGITS/SCTIE/MS

#### ***Supervisão***

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e



análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



## APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Cutâneo teve como base as DDT publicadas por meio da Portaria SAS/MS nº 357, de 08/04/2013, e destina-se a estabelecer as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento.

Após apreciação inicial do Plenário da Conitec, na sua 75ª Reunião Ordinária ocorrida em março de 2019, os membros presentes deliberaram que as referidas DDT não fossem encaminhadas para Consulta Pública, a fim de que fossem avaliados os medicamentos da terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) indicados para o tratamento do melanoma cutâneo, de modo que o tema retornasse à Conitec, após esta análise.

Conforme o Relatório de Recomendação nº 541, apresentado na sua 88ª Reunião Ordinária, ocorrida em julho de 2020, os membros do Plenário da Conitec deliberaram por recomendar a incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático.

A Portaria SCTIE/MS nº 23, de 4 de agosto de 2020, tornou pública a decisão de incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

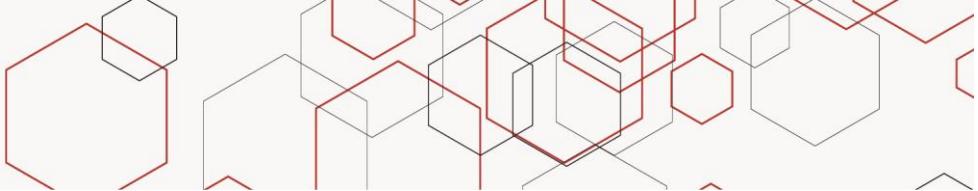
## DELIBERAÇÃO INICIAL

Em sua 108ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de maio de 2022, recomendou o encaminhamento para consulta pública da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo com parecer favorável.

## CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 33/2022, das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo foi realizada entre os dias 20/05/2021 e 08/06/2021. Foram recebidas 89 contribuições. As contribuições foram, em sua maioria, provenientes de residentes da região sudeste do país [n=52 (68%)], com faixa etária entre 25 e 59 anos [n=65 (87%)] e realizadas por pessoa física [n=84 (94%)]. Dentre as contribuições de pessoa física, a maioria era autodeclarada branca [n=67 (75%)] e do sexo feminino [n=50 (56%)].

Essas contribuições foram provenientes de interessados no tema [n=29 (35%)] e pacientes [n=20 (24%)]. Não houve contribuição de especialistas no tema das DDT,



representantes de instituições de ensino, saúde, secretarias de saúde ou sociedades médicas.

Das 89 contribuições fornecidas, 44 (50%) avaliaram como muito boa ou boa; 21 (29%) avaliaram como regular e 26 (29%) como ruim ou muito ruim a recomendação preliminar da Conitec.

Todas as contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. Os participantes compartilharam 31 documentos anexos, os quais também foram avaliados.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas via formulário ou anexos enviados pelos participantes. Sugestões quanto à ortografia e escrita do texto foram feitas, mas não apresentadas.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2022/20220609\\_CP\\_CONITEC\\_033\\_2022\\_DDT\\_do\\_Melanoma.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2022/20220609_CP_CONITEC_033_2022_DDT_do_Melanoma.pdf).

Quadro 1. Contribuição da CP e respectiva resposta.

Contribuição	Resposta
<b>Diagnóstico</b>	
<p><i>"No segundo parágrafo da página 13, descreve-se que a "taxa mitótica substituiu o nível de Clark como critério para alterar, do estadio IA para IB..."; todavia, conforme a mais recente revisão do estadiamento, a contagem mitótica não é mais contemplada (AJCC Cancer Staging Manual – 8th Edition – Ref 54 da DDT)"</i></p>	Sugestão não acatada. Nesse sentido, o sistema TNM utilizado foi adequado ao publicado pela UICC, devido aos direitos autorais para uso da classificação proposta pela AJCC.
<p><i>No item acima mencionado a DDT assim dispõe</i></p> <p><i>"O estadiamento clínico inclui o estadiamento microscópico do tumor primário (espessura de Breslow) e a avaliação clínica, por imagem e por biópsia, se indicada, para a detecção de metástases43,51. A partir do estadiamento clínico, é possível definir os seguintes critérios, adotando-se as categorias e subcategorias discriminadas nas Tabelas 3 e 4:</i></p> <p><i>a) tamanho do tumor em relação à profundidade na derme (T, definido patologicamente – pT1 a pT4)" (fls. 12)</i></p> <p><i>Questionamento: estudos recentes demonstram que as subcategorias são definidas pelo tamanho do tumor em relação a profundidade da derme e presença ou ausência de ulceração. As subcategorias estão corretamente definidas na Tabela de fls. 15/16 da DDT, onde constam os critérios de profundidade e ulceração. Solicitamos que o critério de presença de ulceração seja acrescentado na alínea "a" acima transcrita.</i></p>	Sugestão acatada.
<p><i>Também no item 3.4, às fls. 14 do documento assim consta:</i></p> <p><i>"Nos casos de melanoma em estádios clínicos I e II, não é necessário que o paciente realize rotineiramente exames de imagem, devendo estes serem solicitados conforme sua indicação clínica. Pacientes que, após biópsia, forem diagnosticados como tendo lesões com espessura menor que 0,75mm tipicamente têm tumores com pouco acesso a vasos linfáticos e sanguíneos. Dessa forma, a probabilidade de metástases locoregionais ou distais ter ocorrido é baixa23." (fls. 14)</i></p> <p><i>Questionamento. Solicitamos alterar a medida de 0.75 mm para 0.8mm que é o correto, conforme Tabela de fls. 15 da DDT</i></p>	Sugestão acatada.

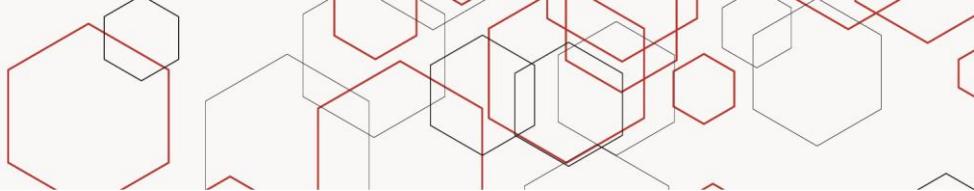


Contribuição	Resposta
<p><i>Ainda às fls., 14 assim consta:</i></p> <p><i>"A realização de ressonância magnética (RM) de encéfalo deve ser considerada nos pacientes em estádio IIIB ou IV, e para recorrência de doença metastática à distância, mesmo em pacientes assintomáticos" (fls. 14)</i></p> <p><i>Questionamento. Pacientes em estádio IIIC e IIID não tem indicação de realização de ressonância Magnética? Acreditamos tratar-se de erro de digitação sendo correto: - A realização de ressonância magnética (RM) de encéfalo deve ser considerada nos pacientes em estádio IIIB a IV, e para recorrência de doença metastática à distância, mesmo em pacientes assintomáticos.</i></p>	Sugestão acatada.
<b>Tratamento</b>	
<p><i>"É importante que existam alternativas terapêuticas para o tratamento do Melanoma Cutâneo. No entanto, podemos observar, por exemplo, que o valor de uma Autorização de Procedimentos Ambulatoriais - APAC (03.04.02.023-0) para Quimioterapia Paliativa do Melanoma Maligno não contempla os custos do tratamento, pois os 7.500,00 reais disponibilizados cobre por volta de 35% do valor de uma administração de uma das opções recomendadas (nivolumabe) em monoterapia. Então, o tratamento proposto pode se tornar inviabilizado na prática clínica devido aos custos que não condizem com a realidade.</i></p> <p><i>Nesse contexto, o estado de São Paulo possui demandas judiciais ativas, sendo na atualidade 66 ações de Nivolumabe e 32 de Pembrolizumabe. Desta forma, há necessidade de ajuste de valor da APAC para que essas terapias sejam disponibilizadas de forma efetiva no Sistema Único de Saúde."</i></p>	Sugestão não acatada pois foge ao escopo da atualização das DDT.
<p><i>"(...) Ainda na 88ª reunião da Conitec, foi questionado se as terapias-alvo também deveriam ser preconizadas nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de melanoma cutâneo, uma vez que alguns pacientes têm contraindicação ao uso de imunoterapia e as terapias-alvo, por sua vez, têm mecanismo de ação diferente e benefício clínico superior à dacarbazina – tratamento até então disponível no SUS para pacientes com melanoma metastático. Frente a esse comentário, foi mencionado na mesma reunião que, não apenas as imunoterapias, como também as terapias-alvo poderiam ser incluídas na DDT de melanoma, uma vez que a incorporação das tecnologias será pelo modelo de assistência oncológica no SUS, ou seja, a compra dos medicamentos será de responsabilidade dos estabelecimentos habilitados na Atenção Especializada em Oncologia – CACON (Centro de Assistência Especializada em Oncologia) ou UNACON (Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia). Portanto, caberá ao centro de referência decidir qual medicamento será disponibilizado para tratar os pacientes, através da APAC (Autorização de Procedimento de Alto Custo)."</i></p>	Sugestão acatada. Informações sobre as terapias alvo foram acrescentadas na seção Tratamento, ressaltando-se a recomendação desfavorável à incorporação, conforme Relatório de Recomendação nº 521/2020.
<p><i>"Frente à disponibilidade de terapias registradas junto à ANVISA, porém não incorporadas à DDT e não oferecidas através do SUS, faz-se necessário garantir a transparência quanto às justificativas para a não incorporação. Isso é válido para a ausência de menção aos novos tratamentos indicados para o tratamento adjuvante, como nivolumabe, pembrolizumabe e dabrafenibe/trametinibe, bem como para outras opções não contempladas no tratamento da doença avançada, como combinações de inibidores do BRAF e MEK (dabrafenibe/trametinibe, vemurafenibe/cobimetinibe), e a combinação de ipilimumabe e nivolumabe".</i></p>	Sugestão não acatada. As justificativas para a recomendação desfavorável da Conitec foram apresentadas nos Relatórios de Recomendações nº 391/2018 e nº 541/2020.
<b>Outras considerações</b>	
<p><i>Como resposta, a sociedade civil, coordenada pela "COALIZÃO A LUTA É POR TODOS" , criou o Manifesto disponível no endereço eletrônico: <a href="https://www.change.org/p/conitec-tratamento-para-todos-os-pacientes-demelanoma-no-sus-a-luta-%C3%A9-por-todos">https://www.change.org/p/conitec-tratamento-para-todos-os-pacientes-demelanoma-no-sus-a-luta-%C3%A9-por-todos</a>, que hoje, encontra-se com 40 mil assinaturas. Diferentes tipos de pacientes precisam de diferentes tipos de tratamento. A luta é por todos! Todos os tipos, todos os pacientes, todos os tratamentos.</i></p>	<p>Entendemos a crítica. Contudo, ressalta-se que as tecnologias foram avaliadas pela Conitec, com recomendação desfavorável à sua incorporação.</p> <p>Ressalta-se que qualquer pessoa física ou jurídica pode demandar nova avaliação pelo Plenário.</p>



## DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do Plenário realizada nos dias 06 e 07 de julho de 2022 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 754/2022. O tema será encaminhado para a decisão da Secretaria da SCTIE.



## DECISÃO



### MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 19, de 25 de OUTUBRO de 2022

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE - SUBSTITUTA e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE - SUBSTITUTA, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o Melanoma Cutâneo e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 754/2022 e o Relatório de Recomendação nº 757 – Julho de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

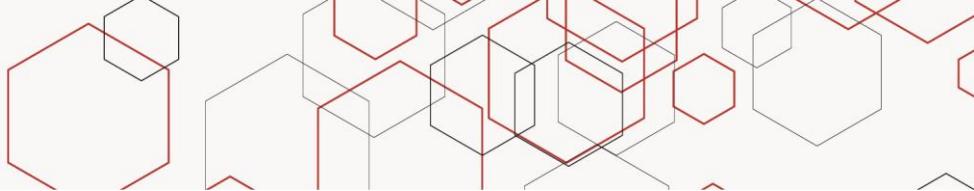
Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAES/MS), resolvem:

**Art. 1º** Ficam aprovadas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Melanoma Cutâneo.

Parágrafo único. As Diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral do Melanoma Cutâneo, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e resarcimento dos procedimentos correspondentes.

**Art. 2º** É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do Melanoma Cutâneo.

**Art. 3º** Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a



esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 357, de 08 de abril de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 67, de 9 de abril de 2013, seção 1, página 41 a 45.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

ANA PAULA TELES FERREIRA BARRETO



## ANEXO

### DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

#### MELANOMA CUTÂNEO

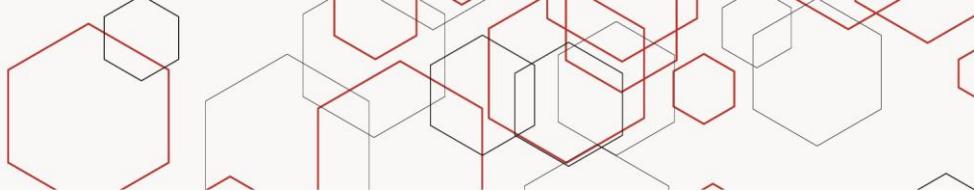
##### 1. INTRODUÇÃO

O Melanoma Cutâneo é uma neoplasia que se forma a partir da transformação dos melanócitos, os quais são células produtoras de melanina originárias embriologicamente da crista neural. Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa ano-retal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, anorrectal e genital<sup>1,2</sup>. O melanoma cutâneo é proveniente da pele, podendo ser maligno extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e lentiginoso acral.

Cerca de dois terços desses tumores se desenvolvem na pele normal e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes<sup>3</sup>. O Melanoma Cutâneo tem seu desenvolvimento resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomos<sup>4</sup>. Trata-se da forma mais agressiva e letal dos cânceres de pele<sup>5,6</sup> e pode ser a causa de metástases de tumor primário desconhecido, quando há regressão espontânea<sup>2</sup>. Na fase inicial, o tumor apresenta crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical (nodular), com invasão da derme e dos vasos, podendo evoluir para a fase de disseminação metastática<sup>7</sup>.

Há discussões sobre a existência de duas vias principais da patogênese do melanoma cutâneo: pela exposição cumulativa ao sol no local do futuro câncer em pessoas sensíveis ao sol e pela exposição precoce ou intermitente ao sol e propensão do nevo, promovido por fatores genéticos<sup>6,8,9</sup>. Cerca de 30% dos melanomas cutâneos derivam de nevos benignos (melanocíticos), sendo que essa estimativa pode chegar a 50% em pacientes com numerosos nevos<sup>6,8,9</sup>.

O Melanoma Cutâneo é o 12º tipo de câncer mais frequente no mundo, sendo sua taxa de incidência ajustada por idade de 3,0 por 100.000 pessoas<sup>10</sup>. Observou-se um expressivo crescimento na incidência de melanoma cutâneo nas populações de pele clara em todo o mundo<sup>11-13</sup>, provavelmente em função da interação de fatores ambientais, comportamentais e fenotípicos<sup>14-17</sup>. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) do Ministério da Saúde, foram estimados cerca de 4.200 casos entre os homens e 4.250 casos entre as mulheres para cada ano do triênio 2020-2022<sup>18</sup>. Dado o



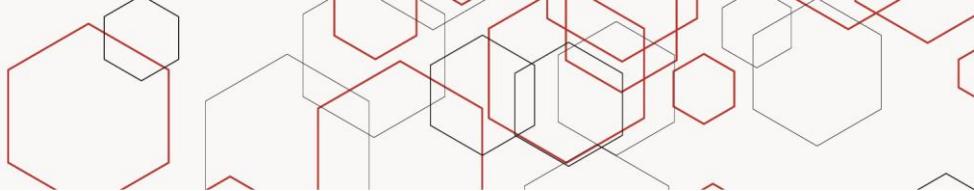
crescimento expressivo da população e o aumento da expectativa de vida, estima-se que o número total de pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo continuará a crescer nas próximas décadas<sup>6,19</sup>.

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo é a presença dos fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, pessoas de pele clara, que se queimam facilmente ao invés de se bronzear quando expostas ao sol<sup>20,21</sup>. Entretanto, em contraste com o melanoma disseminado superficialmente na pele, o melanoma dos tipos nodular e mucoso parece ser independente da exposição a UV<sup>6</sup>. Dentre os diversos fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo, destacam-se: nevos displásicos, nevos melanocíticos congênitos, grande número de nevos comuns (mais de 50), lentigo maligno, histórico pessoal de melanoma ou história familiar de melanoma; exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância) e uso de camas de bronzeamento<sup>6,11,12,20-24</sup>.

Adicionalmente, o estado imunológico do paciente pode afetar o desenvolvimento do melanoma cutâneo, uma vez que esta neoplasia parece ser mais comum em pacientes imunodeprimidos devido a história de transplante de órgão, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou neoplasia hematológica, ou que estejam em uso de medicamento imunossupressor<sup>6,25</sup>.

A média de idade dos pacientes com melanoma cutâneo varia entre 57 a 64 anos em todo o mundo, e a localização anatômica da lesão neoplásica pode variar conforme a idade<sup>6,26</sup>, sendo a idade abaixo de 45 anos considerada um fator de risco para mulheres<sup>6,27</sup>. Há diferenças na apresentação do melanoma entre homens e mulheres. Nos homens, os melanomas cutâneos são mais frequentemente localizados na cabeça, pescoço e tronco, com ulceração e maior espessura do índice de Breslow, além de maior incidência e taxa de mortalidade duas vezes maior quando comparado com mulheres<sup>6,26,28</sup>. A menor mortalidade em mulheres pode ser reflexo tanto da prevenção primária (comportamento no sol, proteção UV), quanto secundária (adesão aos serviços de saúde)<sup>6,29</sup>. Apesar da melhor sobrevida das mulheres ser atribuída ao diagnóstico precoce (tratamento em estádio I e II), essa sobrevida diminui se houver metástase<sup>6,26</sup>.

Desse modo, os esforços para reduzir a incidência de melanoma cutâneo têm focado na identificação de indivíduos de alto risco para desenvolver essa neoplasia e em modificações comportamentais quanto à exposição solar. Para o melanoma cutâneo, a prevenção constitui-se basicamente na proteção solar, evitando-se a exposição entre 10 e 16 horas, com o uso de barreiras físicas como chapéu, guarda-sol e camiseta, bem como a não utilização de bronzeamento artificial, já proibido no Brasil<sup>30-32</sup>. O INCA orienta a realização do autoexame da pele de forma periódica em busca de lesões



suspeitas, uma vez que o diagnóstico precoce representa alta chance de cura e desempenha um importante papel no aumento da sobrevida. Portanto, sinais de alerta devem estimular o indivíduo a procurar orientação médica e campanhas longas de prevenção contra o melanoma cutâneo podem reduzir a incidência e a mortalidade pela doença<sup>6,11,16,18,33,34</sup>.

Entre as neoplasias de pele, o melanoma apresenta o pior prognóstico. A estimativa mundial de sobrevida em cinco anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento<sup>13,18</sup>. O principal fator prognóstico do melanoma cutâneo é o estadiamento histopatológico, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura de Breslow) e da presença de ulceração<sup>35</sup>. As lesões primárias localizadas nas extremidades do corpo são associadas com um melhor prognóstico em comparação àquelas centrais, em áreas como cabeça, pescoço ou tronco<sup>23,36</sup>. Fatores prognósticos desfavoráveis são idade avançada, sexo masculino e padrão de crescimento nodular<sup>23,36-39</sup>.

Em pacientes com melanoma estádio IV, ter desidrogenase láctica sérica (DHL, também chamada lactatodesidrogenase LDH) elevada, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, acometimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida<sup>40</sup>. Em uma coorte que incluiu 589 pacientes com melanoma em estágio IV, o número de metástases foi o fator preditor de sobrevida mais relevante e a mediana de sobrevida foi de nove meses, sendo que a sobrevida em cinco anos foi de 9%<sup>40</sup>.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do melanoma cutâneo, com o objetivo de orientar o que é válido e não válido técnico-cientificamente, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reproduzibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice Metodológico**.

## 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

### C43 Melanoma maligno da pele

- C43.0 Melanoma maligno do lábio
- C43.1 Melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais



- C43.2 Melanoma maligno da orelha e do conduto auditivo externo
- C43.3 Melanoma maligno de outras partes e partes não especificadas da face
- C43.4 Melanoma maligno do couro cabeludo e do pescoço
- C43.5 Melanoma maligno do tronco
- C43.6 Melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro
- C43.7 Melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril
- C43.8 Melanoma maligno invasivo da pele
- C43.9 Melanoma maligno de pele, não especificado

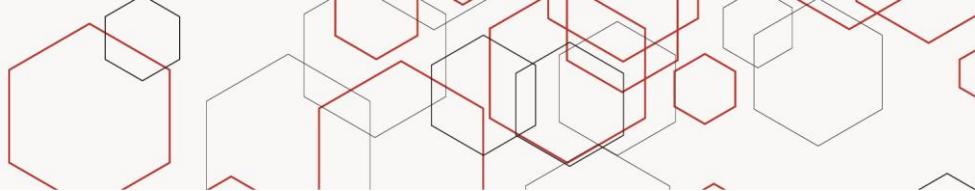
#### **D03 Melanoma *in situ***

- D03.0 Melanoma *in situ* do lábio
- D03.1 Melanoma *in situ* da pálpebra, incluindo o canto
- D03.2 Melanoma *in situ* da orelha e do conduto auditivo externo
- D03.3 Melanoma *in situ* de outras partes e partes não especificadas da face
- D03.4 Melanoma *in situ* do couro cabeludo e do pescoço
- D03.5 Melanoma *in situ* do tronco
- D03.6 Melanoma *in situ* dos membros superiores, incluindo ombro
- D03.7 Melanoma *in situ* dos membros inferiores, incluindo quadril
- D03.8 Melanoma *in situ* de outras localizações
- D03.9 Melanoma *in situ*, não especificado

### **3. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO**

#### **3.1. Diagnóstico clínico**

O ponto de partida do diagnóstico é uma lesão de pele suspeita. Geralmente, o paciente se queixa do surgimento de uma nova lesão pigmentada ou de modificações de tamanho, forma ou cor de um nevo melanocítico pré-existente. Lesões pigmentadas suspeitas devem ser examinadas com boa luz (com ou sem magnificação) e devem ser avaliadas segundo os critérios clínicos ABCDE<sup>41</sup> (Quadro 1) ou o checklist de sete pontos<sup>42</sup> (Quadro 2). Estes critérios indicam suspeita de melanoma cutâneo quando



estão presentes em lesões melanocíticas e podem ser detectados nas fases iniciais de desenvolvimento do tumor<sup>22</sup>. A presença de qualquer característica mais relevante da checklist de sete pontos ou quaisquer das características dos critérios clínicos ABCDE é indicação para encaminhamento do paciente a um médico especialista, que pode ser dermatologista ou oncologista clínico ou cirúrgico<sup>43</sup>. Os médicos devem estar familiarizados com os sete pontos e os critérios clínicos ABCDE para avaliar lesões melanóticas<sup>43</sup>. A presença de características menos relevantes deve gerar suspeita<sup>43</sup>.

Quadro 1 - Critérios clínicos ABCDE.

<b>A</b>	Assimetria geométrica em dois eixos
<b>B</b>	Borda irregular
<b>C</b>	Pelo menos duas <b>Cores</b> diferentes na lesão
<b>D</b>	Diâmetro máximo > 6mm
<b>E</b>	Evolução/mudança no aspecto da lesão

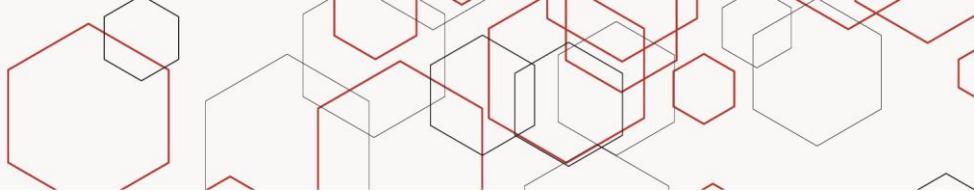
Adaptado das Diretrizes para tratamento de melanoma cutâneo na Escócia<sup>43</sup>.

Quadro 2 - Identificação de melanoma com sete pontos.

Características mais relevantes	Características menos relevantes
Mudança em tamanho de lesão	Inflamação
Pigmentação irregular	Sensação alterada ou de coceira
Borda irregular	Lesão maior do que as outras
	Exsudação/ crostas da lesão

Adaptado das Diretrizes para tratamento de melanoma cutâneo na Escócia<sup>43</sup>.

Para a avaliação clínica do paciente, estudos demonstram maior especificidade da dermatoscopia em relação ao exame da lesão a olho nu. A dermatoscopia permite visualizar a distribuição da melanina e analisar mais detalhadamente lesões pigmentares, permitindo diferenciar outras doenças clinicamente confundidas com melanoma, como carcinomas basocelulares pigmentados e ceratoses seborreicas. Esse método é de extrema utilidade quando empregado por profissional experiente<sup>34</sup>. São critérios dermatoscópicos sugestivos do diagnóstico de melanoma cutâneo: pigmentação assimétrica, pseudópodes (estrias irregulares na periferia da lesão), véu cinza azulado (áreas de regressão tumoral) e arquitetura vascular atípica<sup>35,44</sup>. As lesões de pele pigmentadas que forem referidas para avaliação ou identificadas durante consulta podem ser avaliadas usando dermatoscópio desde que existam profissionais da saúde treinados nessa técnica e conforme disponibilidade deste equipamento<sup>43</sup>.



### 3.2. Diagnóstico histopatológico

Em pacientes com lesões suspeitas de melanoma cutâneo deve-se realizar biópsia excisional da lesão com margens de 1 a 2 mm de pele normal e com bainha de gordura. Devido ao tamanho ou localização da lesão, a biópsia incisional só pode ser realizada caso a excisional não seja viável. Então, o local da biópsia deve ser a porção mais enegrecida ou mais elevada da lesão. Raspagens (*shavings*) e curetagens são contraindicadas como métodos para biópsia porque impossibilitam a avaliação de toda a espessura tumoral e a realização do estadiamento por exame histopatológico<sup>22,43</sup>.

O laudo do exame histopatológico deve conter as seguintes especificações: espessura de Breslow; presença ou ausência de ulceração; taxa mitótica dermal; avaliação do *status* da margem profunda e periférica; presença ou ausência de microssatélite; existência de desmoplasia pura; e existência de invasão linfovascular ou angiolinfática<sup>45</sup>.

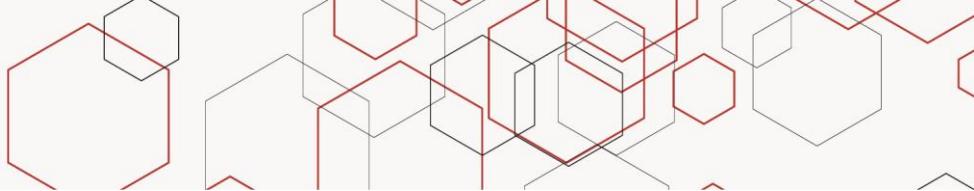
Os quatro tipos mais comuns de melanoma cutâneo são:

- a. Melanoma maligno extensivo superficial: trata-se de lesão pigmentada assimétrica com pigmentação variável e contorno irregular. Neste tipo de melanoma, pode haver crescimento da lesão, mudança em sua sensação ou cor, formação de crostas, sangramento ou inflamação<sup>43</sup>.
- b. Melanoma nodular: tem apresentação mais breve e maior tendência a sangrar ou ulcerar<sup>43</sup>.
- c. Melanoma lentigo maligno: ocorre com maior frequência em pele queimada pelo sol na cabeça e no pescoço de pacientes mais velhos. Esse tipo de melanoma tem lesão pré-invasiva (*in situ*) e por longo período, chamada de lentigo maligno. Esta lesão pode progredir para um melanoma lentigo maligno invasivo<sup>43</sup>.
- d. Melanoma lentiginoso acral: ocorre nas palmas das mãos (palmar), solas dos pés (plantar) e debaixo das unhas (sub-ungueal)<sup>2,43</sup>.

Também existem outros dois tipos de melanoma cutâneo mais raros: o melanoma desmoplástico e o melanoma hipermelanocítico de baixo grau<sup>43</sup>.

Quando não diagnosticado e não tratado precocemente, o tumor pode aumentar de tamanho, em extensão e profundidade, com progressiva alteração da cor e formas originais. Outras características podem levar ao diagnóstico, tais como ulceração, sangramento ou sintomas (prurido, dor e inflamação)<sup>3,46</sup>.

O risco de metástase pode ser previsto por meio da espessura do tumor, uma vez que quanto maior



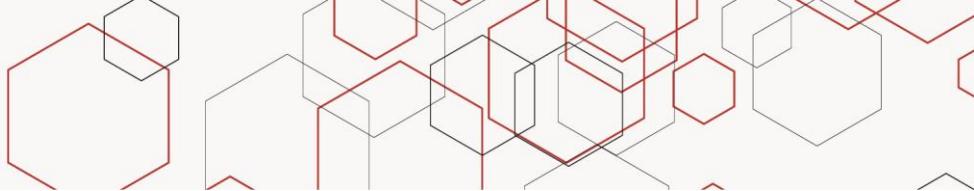
este for, maior é o risco para espalhamento e recorrência do melanoma cutâneo. De forma semelhante, a ulceração e alta taxa de divisão celular são associadas com pior prognóstico<sup>23,36</sup>. Entretanto, há sinais de atividade melanocítica para mais (aumento) ou para menos (redução ou mesmo sumiço da lesão melanótica).

A profundidade da invasão neoplásica, medida da camada granulosa da pele até a base da lesão, é conhecida por índice ou espessura de Breslow: menor que 1 mm, de 1,1 a 2 mm, de 2,1 a 4 mm e maior que 4 mm. Já os níveis de Clark definem a profundidade com base na camada da pele invadida pelo melanoma: limitada à epiderme ou à junção epidermodérmica (melanoma *in situ* – nível I); invasão até a derme superficial - papilar (nível II); invasão de toda a derme profunda - papilar (nível III); invasão de toda a derme reticular (nível IV); e invasão do tecido subcutâneo – hipoderme (nível V)<sup>2</sup>.

### 3.3. Avaliação molecular

O conhecimento dos fatores genéticos e moleculares relacionados ao melanoma cutâneo vem tendo papel relevante no seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. A identificação de indivíduos geneticamente predispostos e dos genes envolvidos, bem como a intervenção em vias de sinalização específicas, isto é, agir nas vias intracelulares que possibilitam o desenvolvimento do tumor na doença metastática, têm possibilitado novos métodos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, impactando na terapêutica do paciente.

Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado para esta neoplasia<sup>35</sup>. Até o momento, a existência de uma mutação universal para todos os melanomas cutâneos é desconhecida. Em amostras, as mutações identificadas estavam presentes nas vias de sinalização da MAP quinase (proteína quinase ativada por mitógeno)<sup>6,47,48</sup>, da PI3K (fosfoinositol 3-quinase) e da Wnt<sup>6,49,50</sup>. As duas mutações mais comuns, nos genes BRAF e NRAS, ativam a via da MAP quinase enquanto o NF1 é um gene supressor tumoral que contribui para a regulação da ativação de RAS<sup>6,51</sup>. Para classificação genômica, sugerem-se quatro subgrupos: mutações em BRAF, RAS, NF1 e tipo selvagem triplo (quando os três tipos citados anteriormente não estão mutados) <sup>6,52</sup>.



### 3.4. Estadiamento

A difusão do tumor na pele e tecidos adjacentes definirá o tratamento clínico e o prognóstico dos pacientes. O estadiamento é feito considerando aspectos clínicos e patológicos. Determina-se o estádio do melanoma cutâneo por meio da análise do tumor (T), do número de nodos metastáticos (N), e de metástases distantes (M)<sup>23,53</sup>.

O estadiamento clínico inclui o estadiamento microscópico do tumor primário (espessura de Breslow) e a avaliação clínica, por imagem e por biópsia, se indicada, para a detecção de metástases<sup>43,45</sup>. A partir do estadiamento clínico, é possível definir os seguintes critérios, adotando-se as categorias e subcategorias discriminadas nos quadros 3 e 4:

- a) presença ou ausência de ulceração;
- b) tamanho do tumor em relação à profundidade na derme (T, definido patologicamente – pT1 a pT4);
- c) acometimento linfático, que pode ser no próprio linfonodo (clinicamente detectado ao exame físico ou por imagem, ou pelo linfonodo sentinel) e no sistema linfático (metástases em trânsito, satélites ou microssatélites), cuja categorização varia de N0 a N3; e
- d) metástases à distância (M0 ou M1).

Os níveis séricos de DHL/LDH são descritos como sufixo à categoria M, isto é, normal (0) ou elevado (1)<sup>35</sup>.

A despeito do número de lesões, metástases em trânsito, satélites e microssatélites representam um critério de categorização de invasão linfática (N). Metástases em trânsito são lesões macroscópicas localizadas além de 2 cm do tumor primário ou da drenagem linfática ou em direção a ela. Satélites são lesões macroscópicas localizadas além de 2 cm do tumor primário. Microssatélites são células malignas isoladas e assim consideradas independentemente da sua distância do tumor primário e do tamanho do agrupamento celular. São metástases linfáticas microscópicas, cuja presença indica risco aumentado de recorrência neoplásica<sup>48</sup>.

O mais utilizado sistema de estadiamento do câncer é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificadamente de TNM. De acordo com a classificação TNM proposta pela UICC 8<sup>a</sup> edição<sup>54</sup>, os casos com metástases em trânsito, satélites ou microssatélites categorizam-se como N1c, N2c ou N3c com base no número de linfonodos regionais acometidos por melanoma (respectivamente, nenhum, um e dois ou mais linfonodos)<sup>54</sup>.



Em complementação, o estadiamento patológico inclui não só o estadiamento microscópico do tumor primário, como também dados patológicos sobre os linfonodos regionais após a biópsia do linfonodo sentinel ou o esvaziamento linfático à procura de acometimento de linfonodo regional<sup>43,45</sup>.

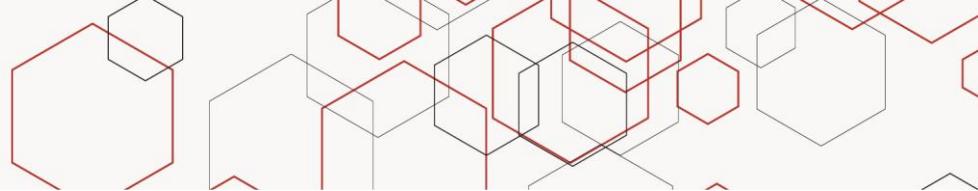
Pacientes classificados nos estádios 0 e IA (respectivamente, Tis – melanoma *in situ* - e T1) sem metástases regionais ou distantes clinicamente detectáveis não precisam de avaliação patológica de linfonodo para completar o estadiamento patológico. Nesses casos, basta usar a notação cN0 para designar a categorização linfática clínica no estadiamento patológico<sup>43,45</sup>. Nos casos de melanoma em estádios clínicos I e II, não é necessário que o paciente realize rotineiramente exames de imagem, devendo estes serem solicitados conforme sua indicação clínica. Pacientes que, após biópsia, forem diagnosticados como tendo lesões com espessura menor que 0,8 mm tipicamente têm tumores com pouco acesso a vasos linfáticos e sanguíneos. Dessa forma, a probabilidade de metástases locorregionais ou distais ter ocorrido é baixa<sup>23</sup>.

Exames séricos não são rotineiramente indicados para o estadiamento de pacientes assintomáticos. No entanto, a dosagem de DHL/LDH deve ser feita em pacientes com melanoma cutâneo em estádio IV, uma vez que é parte da classificação de rotina<sup>43</sup>.

Nos estádios III e IV, deve-se considerar a realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdômen e pelve. Pacientes com lesões em pescoço, face ou couro cabeludo têm indicação de TC de região cervical.

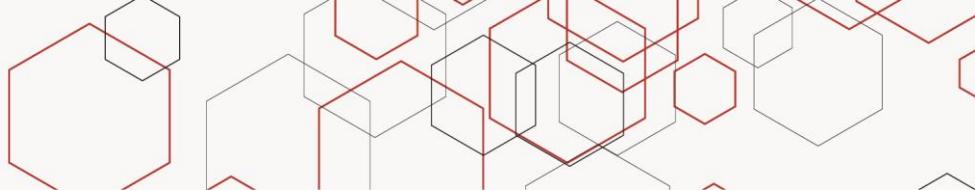
A realização de ressonância magnética (RM) de encéfalo deve ser considerada nos pacientes em estádio IIIB a IV, e para recorrência de doença metastática à distância, mesmo em pacientes assintomáticos<sup>45</sup>. As imagens devem ser realizadas com contraste intravenoso, a menos que contraindicado. Nas TC de tórax para metástases pulmonares, o contraste é desnecessário<sup>45</sup>. Atualmente, a evidência sobre o uso de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) no estadiamento de pacientes de risco mais alto é crescente, especialmente para candidatos a ressecção de metástases<sup>23</sup>. Contudo, a indicação de PET-CT em caso de melanoma não teve sua indicação recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

O estádio III caracteriza que houve invasão dos linfonodos regionais, pele próxima ou vasos linfáticos. Já o estádio IV indica câncer metastático<sup>23</sup>, inclusive por invadir linfonodos não regionais. Os pulmões e a pleura são geralmente os primeiros locais com metástases viscerais do melanoma cutâneo. Outros locais onde pode haver invasão metastática são o cérebro, fígado, ossos, trato gastrointestinal e linfonodos não regionais<sup>23,55</sup>.



Quadro 3 - Definições de T, N e M.

Categorização do tumor primário		
Categoria T	Espessura	Status de Ulceração
TX: Espessura do tumor primário não pode ser avaliada (p.ex., diagnóstico em material obtido por curetagem).	Não aplicável	Não aplicável
T0: Sem evidência de tumor primário (p.ex., melanoma primário desconhecido ou completamente regredido).	Não aplicável	Não aplicável
Tis: melanoma <i>in situ</i>	Não aplicável	Não aplicável
T1	≤1 mm	Desconhecido ou não especificado
T1a	<0,8 mm	Sem ulceração
T1b	<0,8 mm 0,8 – 1,0 mm	Com ulceração 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
T3	>2,0 - 4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T3a	>2,0 – 4,0 mm	Sem ulceração
T3b	>2,0 – 4,0 mm	Com ulceração
T4	>4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T4a	>4,0 mm	Sem ulceração
T4b	>4,0 mm	Com ulceração
Extensão para linfonodos regionais ou metástases linfáticas		
Categoria N	Número de linfonodos regionais acometidos por melanoma	Presença de metástases em trânsito, satélites ou microssatélites.
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., biópsia de linfonodo sentinel não realizada ou linfonodos regionais previamente removidos por outra razão).	Não
N0	Sem metástase em linfonodos regionais.	Não
N1	Metástase em um linfonodo regional ou metástase regional intralifática em metástases nodais	
N1a	Apenas metástases microscópicas (clinicamente ocultas)	Não
N1b	Metástases macroscópicas (clinicamente aparente).	Não
N1c	Metástases satélites ou em trânsito sem metástase em linfonodo	Sim



	regional.	
N2	Metástase em dois ou três linfonodos regionais ou metástase regional intralifática com metástases linfonodais	
N2a	Apenas metástases nodais microscópicas	Não
N2b	Metástase nodal macroscópica	Não
N2c	Metástases satélites ou em trânsito com apenas uma metástase em linfonodo regional.	Sim
N3	Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais ou infiltração metastática em linfonodos regionais ou metástases em trânsito, satélites com metástase em dois ou mais linfonodos regionais	
N3a	Apenas metástases nodais microscópicas).	Não
N3b	Metástase nodal macroscópica	Não
N3c	Metástases satélites ou em trânsito com duas ou mais metástases em linfonodo regional.	Sim
<b>Metástases à distância</b>		
Categoria M	Local Anatômico	Nível sérico de Desidrogenase Láctica (DHL)
M0	Sem evidência de metástase à distância.	Não aplicável
M1	Evidência de metástase à distância.	Conforme a seguir
M1a	Metástase para pele, tecido subcutâneo ou linfonodos além dos linfonodos regionais.	Não informado ou não especificado
M1a(0)		Não elevado
M1a(1)		Elevado
M1b	Metástases em pulmão	Não informado ou não especificado
M1b(0)		Não elevado
M1b(1)		Elevado
M1c	Metástases em outros locais fora do SNC	Não informado ou não especificado
M1c(0)		Não elevado
M1c(1)		Elevado
M1d	Metástases em SNC	Não informado ou não especificado
M1d(0)		Não elevado
M1d(1)		Elevado

Adaptado de UICC<sup>54</sup>.

Legenda: (\*) Em melanoma categorizado como pT1cM0, anotar cN0 em vez de pNX, na ausência de linfonodos regionais acometidos. [p = patológico; c = clínico]. DHL=desidrogenase láctica; M=metástase; N=nodo (linfonodo); SNC=sistema nervoso central; Sufixos para a categoria M: (0) DHL não elevada e (1) DHL elevada; T=tumor.



Quadro 4: Estadiamento clínico e patológico do melanoma cutâneo.

Estadiamento clínico			
ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b ou T2a	N0	M0
IIA	T2b ou T3a	N0	M0
IIB	T3b ou T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T, Tis	≥N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estadiamento patológico			
ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a ou T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b ou T3a	N0	M0
IIB	T3b ou T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T	≥N1	M0
IIIA	T1a, T1b ou T2a	N1a ou N2a	M0
IIIB	T1a, T1b ou T2a T2b - T3a	N1b/c ou N2b	M0
		N1a/b/c, N2a/b	M0
IIIC	T1a/b, T2a/b, T3a T3b, T4a T4b	N2c ou N3a/b/c	M0
		≥ N1	M0
		N1a/b/c, N2a/b/c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Adaptado de UICC<sup>54</sup>.

Legenda: M=metástase; N=nodo (linfonodo); Sufixos para a categoria M: (0) DHL não elevada, (1) DHL elevada; T=tumor; Tis= melanoma *in situ*.

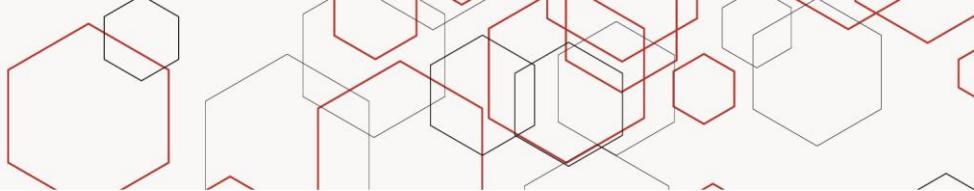
#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluem-se nestas DDT os pacientes que apresentarem, pelo menos, um dos critérios a seguir:

- Lesões pigmentadas na pele ou lesões suspeitas de melanoma cutâneo<sup>56</sup>;
- qualquer tipo de melanoma cutâneo invasivo ou variantes melanocíticas intradérmicas atípicas<sup>56</sup>.

Adicionalmente, pacientes que necessitarem de tratamento adjuvante, terapia sistêmica, tratamento cirúrgico e radioterapia devem apresentar critérios de inclusão específicos, conforme a seguir:

- Para tratamento adjuvante: pacientes com melanoma cutâneo em estádio III.
- Para terapia sistêmica ou tratamento cirúrgico (ressecção de metástases à distância):



pacientes com melanoma cutâneo em estádio IV limitado ou disseminado.

- Para radioterapia: pacientes com melanoma cutâneo em estádio IV disseminado (irressecável) e pacientes sob cuidados paliativos.

## 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

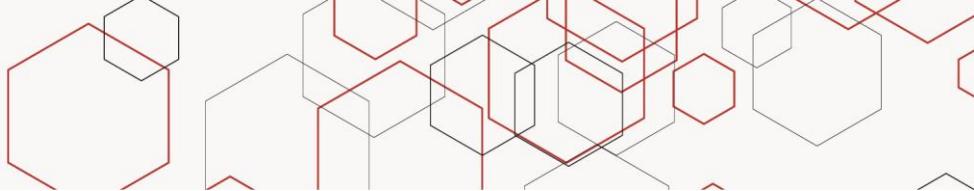
Excluem-se destas DDT os pacientes com diagnóstico de outros tipos de câncer de pele, como o carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas (epidermoide)<sup>56</sup> ou de melanomas não cutâneos, como melanoma primário de mucosa ou melanoma ocular<sup>45</sup>.

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso do respectivo procedimento ou medicamento recomendados nestas Diretrizes.

## 6. CASOS ESPECIAIS

A gravidez pode vir acompanhada de uma atividade maior de melanócitos, o que pode causar mudanças na pigmentação da pele. A possibilidade de haver desfechos piores para caso de melanoma associado à gravidez é controversa. Em meta-análise, observou-se 17% de probabilidade aumentada de mortalidade nos casos de melanoma associado à gravidez, variando entre 3% e 33%, no desfecho de sobrevida global. Já para sobrevida livre de doença, estimou-se um aumento de 50% da probabilidade de recorrência da doença em casos de melanoma associado à gravidez, variando de 19% a 90%<sup>57</sup>. Por isso, mulheres que desejam engravidar após a excisão de melanoma em estádio I ou II devem ser aconselhadas a postergar a gravidez por dois anos após o procedimento cirúrgico, por causa do risco aumentado de recorrência<sup>43</sup>.

É importante conscientizar os médicos da importância de diagnosticar o melanoma mesmo em pacientes grávidas, uma vez que um nevo modificado durante a gravidez pode ser confundido com um achado normal. Assim, deve-se realizar biópsia de qualquer lesão pigmentada que sofra alteração durante a gravidez, sendo recomendado o mesmo tratamento para mulheres grávidas e não grávidas<sup>43,58</sup>. A biópsia excisional com margens largas pode ser feita com segurança, sob anestesia local, em qualquer momento da gravidez. Esse procedimento permite a análise histopatológica, o prognóstico e é potencialmente curativo, por isso não deve ser adiado para o período pós-parto<sup>58-60</sup>.



## 7. TRATAMENTO

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento do caso<sup>13,33,55</sup>. As modalidades terapêuticas do melanoma cutâneo incluem tratamento cirúrgico (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinel, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia<sup>23</sup>.

Sabe-se que o melanoma tem característica imunogênica e que pode haver regressão tumoral, possivelmente por resposta imunológica do hospedeiro<sup>61</sup>. A regressão histológica é definida como a área dentro do tumor em que as células neoplásicas desapareceram ou diminuíram em número na derme (e epiderme), sendo substituídas por fibrose, novos vasos e infiltrado inflamatório<sup>61-63</sup>. Em casos de melanoma, é possível observar regressão com frequência entre 10% e 35%<sup>61,64</sup>.

Em revisão sistemática com meta-análise, foi encontrado que pacientes com regressão tumoral de melanoma tiveram menor probabilidade de terem linfonodo sentinel positivo [odds ratio (OR) de 0,56; com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) de 0,41 a 0,77] em comparação com pacientes sem regressão<sup>61</sup>. Em outras palavras, o risco de metástase de melanoma para o linfonodo sentinel foi显著mente menor em pacientes com regressão histológica em comparação com aqueles sem regressão<sup>61</sup>. Ademais, pacientes com regressão histológica de melanoma primário tiveram menor probabilidade de morrer [risco relativo (RR) de 0,77, com IC 95% de 0,61 a 0,97] do que aqueles sem regressão histológica<sup>65</sup>. No momento, não é possível formular recomendações no que se refere a esse achado.

Também é possível que um melanoma secundário (em linfonodos ou visceral) apareça mesmo sem local primário evidente, o que é conhecido como melanoma de sítio primário desconhecido e suspeita-se que essa manifestação ocorra devido à regressão histológica<sup>66</sup>.

### 7.1. Tratamento cirúrgico

#### 7.1.1. Excisão com margens ampliadas

No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se com a neoplasia nos estádios iniciais IA (T1a, N0, M0) e IIA (T2a ou T3a, N0, M0), tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos<sup>13,22,35</sup>. Nesses pacientes, o tratamento cirúrgico é curativo em 70% a 90% dos casos.

Após a biópsia de excisão do melanoma, de acordo com o diagnóstico e o estadiamento, é realizada a excisão radical da cicatriz remanescente com ampliação de margens<sup>7,16,22</sup>. No caso de tumor



metastático, são necessários exames adicionais para determinar a melhor conduta. A ampliação de margens é necessária, uma vez que a excisão com margens estreitas pode ser acompanhada de recidiva local, pela frequência de possíveis lesões satélites<sup>16,22</sup>. As margens clínicas recomendadas em tratamento cirúrgico para excisão com margens ampliadas de melanoma primário variam conforme a espessura do tumor (Quadro 5).

Quadro 5 - Margens para excisão com margens ampliadas de melanoma cutâneo.

Espessura do tumor	Margens cirúrgicas recomendadas
<i>In situ</i>	0,5 – 1,0 cm
Menor ou igual a 1,0 mm	1,0 cm
Entre 1,0 e 2,0 mm	1,0 – 2,0 cm
Entre 2,1 e 4,0 mm	2,0 cm
Maior que 4,0 mm	2,0 cm

Adaptado de NCCN<sup>45</sup>.

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2021 avaliou a excisão de melanoma cutâneo com margens consideradas estreitas (1 a 2 cm) e largas (3 a 5 cm) e apontou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os desfechos: recorrência loco regional [RR=1,09 (IC 95%: 0,98 a 1,22,  $p=0,12$ )], recorrência local [RR=1,20 (IC 95%: 0,66 a 2,21,  $p=0,55$ )], metástases em trânsito [RR=1,30 (IC 95%: 0,86 a 1,97,  $p=0,21$ )], risco de desenvolver metástase linfonodal regional [RR=1,04 (IC 95%: 0,91 a 1,18,  $p=0,56$ )], risco de desenvolver metástase a distância [RR=0,55 (IC 95%: 0,72 a 1,24,  $p=0,68$ )], morte [RR=1,00 (IC 95%: 0,93 a 1,07,  $p=0,97$ )], nem morte por causa de melanoma [RR=1,11 (IC 95%: 0,96 a 1,28,  $p=0,16$ )]. Houve diferença entre os grupos tratados com margens estreitas *versus* largas para o risco de precisar de enxerto de pele, que foi significativamente menor para o grupo que passou por excisão estreita (RR=0,30, IC 95%: 0,19 – 0,49,  $p<0,05$ )<sup>67</sup>.

Esses achados estão consonantes com os descritos em diretrizes internacionais<sup>23,45,68</sup>, e recomenda-se que sejam utilizados os parâmetros de extensão de margens especificados no Quadro 5 para a excisão com ampliação de margens. A Figura 1 traz o fluxograma para tratamento de pacientes com melanoma cutâneo nos estádios 0 e IA.

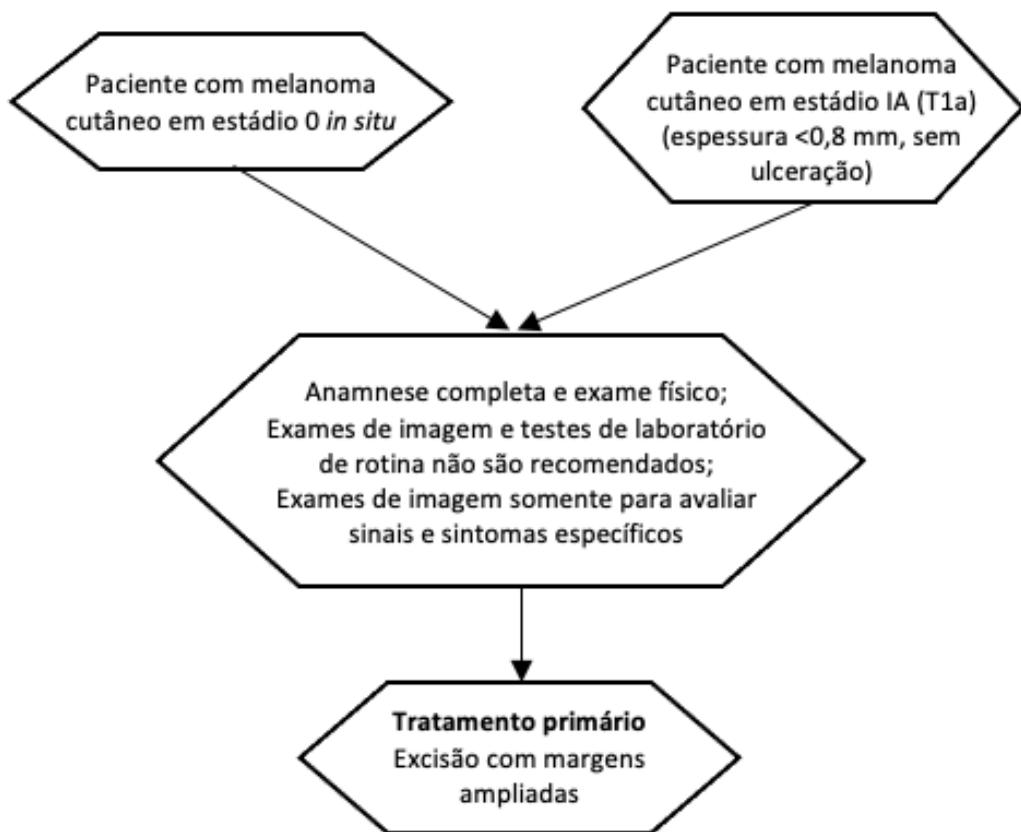
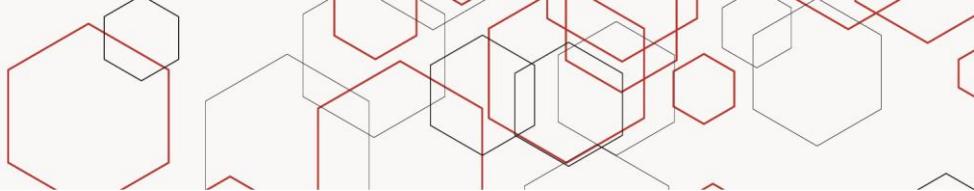


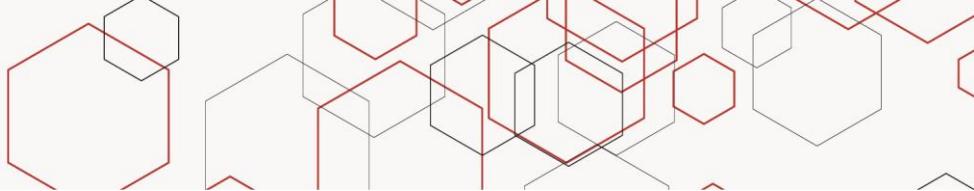
Figura 1- Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estádios 0 e IA

Adaptado de NCCN<sup>45</sup>.

### 7.1.2. Investigação de linfonodo sentinel

Os locais mais prováveis para os quais células de melanoma cutâneo podem se disseminar, sem contar a pele próxima à lesão primária, são os linfonodos regionais. Como os linfonodos sentinel (linfonodos de drenagem imediata) são os primeiros a receber a linfa drenada do local onde o melanoma cutâneo se encontra, eles apresentam o maior risco de invasão regional<sup>23,43,69</sup>. Portanto, a presença ou ausência dessas células no linfonodo sentinel é preditora de recorrência neoplásica e de sobrevida de pacientes com melanoma cutâneo<sup>23</sup>.

A infocintilografia pré-operatória deve ser realizada com tecnécio associado a corante azul patente e *gama-probe* intraoperatório para determinar o primeiro linfonodo de drenagem da cadeia linfonodal acometida pelo tumor. Em seguida, devem ser realizados a biópsia do linfonodo sentinel (determinado pela infocintilografia) e o exame histopatológico do material biopsiado. Ressalta-se que o uso de amostras congeladas para biópsia pode reduzir a sensibilidade do exame, além de ser



necessário sacrificar parte do linfonodo para obtenção de material confiável. Esses fatores prejudicam a detecção de células de melanoma ou células metastáticas isoladas<sup>7,70</sup>.

Como a biópsia do linfonodo sentinela permite a avaliação do acometimento linfático regional, caso esta não identifique metástase a possibilidade de não ocorrer doença metastática na respectiva cadeia linfática é superior a 95%. A retirada de amostra do linfonodo sentinela preserva os pacientes da morbidade associada a dissecções linfáticas extensas e desnecessárias<sup>71</sup>, sendo indicada para os pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo com espessura tumoral maior que 1,0 mm<sup>43</sup>. Para pacientes com a doença em estágio IB, T1b (espessura de Breslow menor que 0,8 mm, com ulceração ou de 0,8 a 1 mm com ou sem ulceração) ou ocasionalmente com lesão classificada como T1a em que o tumor tem espessura menor que 0,8mm, se existirem fatores de mau prognóstico, como invasão linfovascular e ulceração, os riscos e benefícios do procedimento devem ser discutidos com o paciente.

A **Figura 2** traz o fluxograma para tratamento de casos de melanoma cutâneo em estágio IB (T1b). Por sua vez, o fluxograma de tratamento dos pacientes em estádios IB (T2a) ou II (T2b ou mais alto) encontra-se na **Figura 3**.

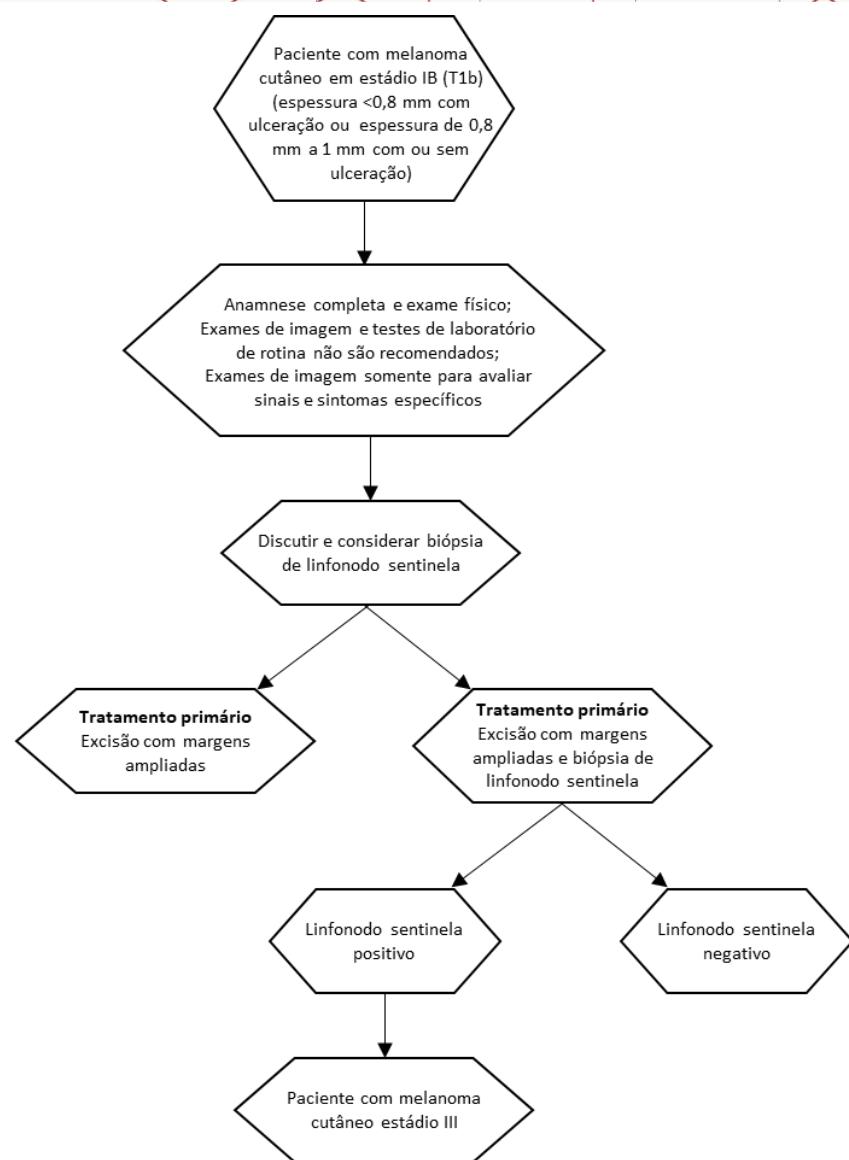
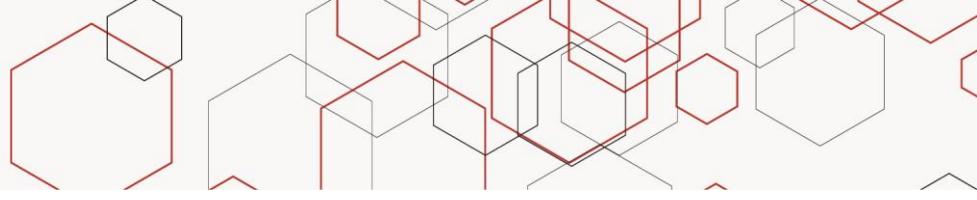


Figura 2 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estádio IB (T1b)

Adaptado de NCCN<sup>45</sup>.

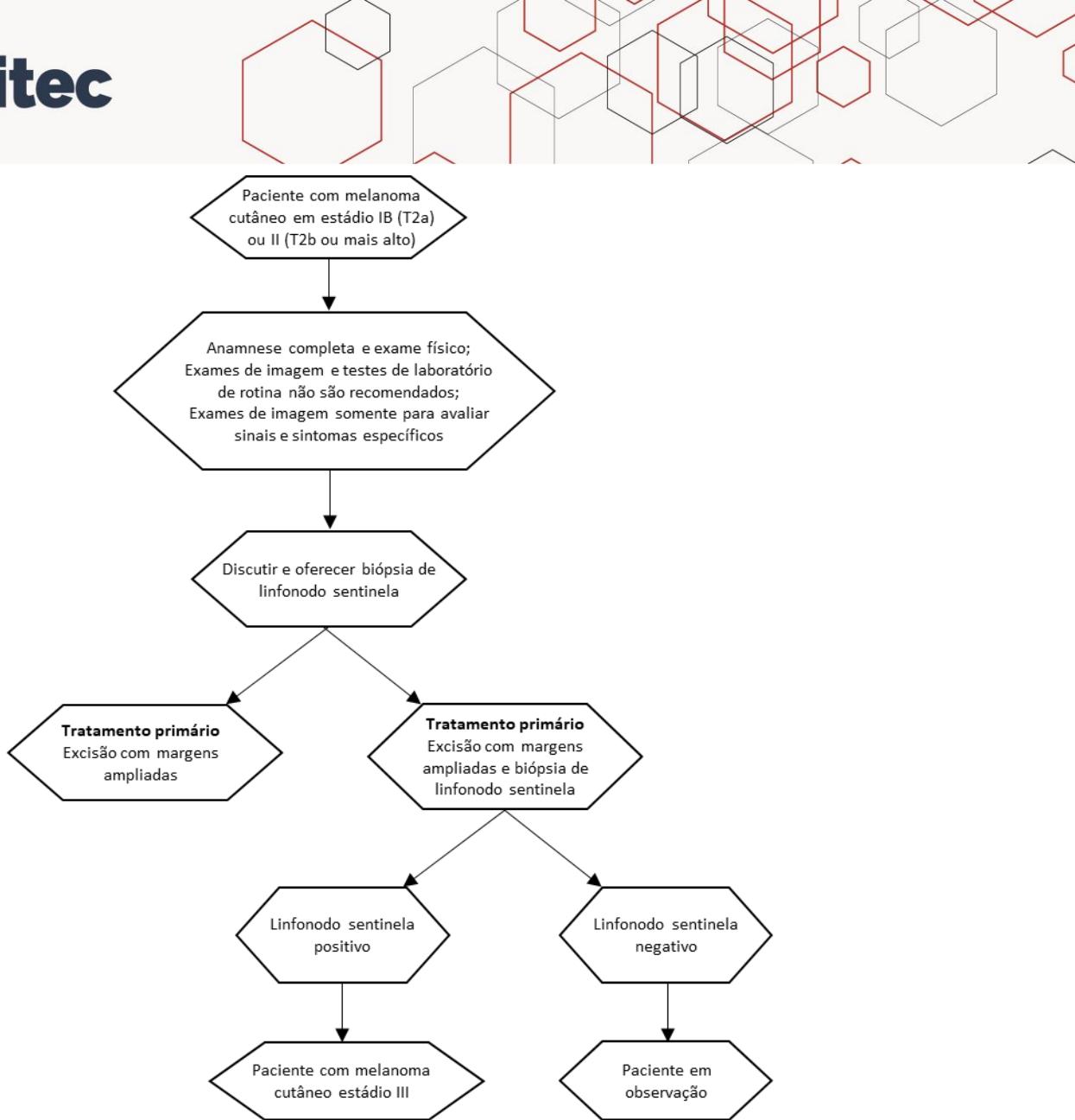
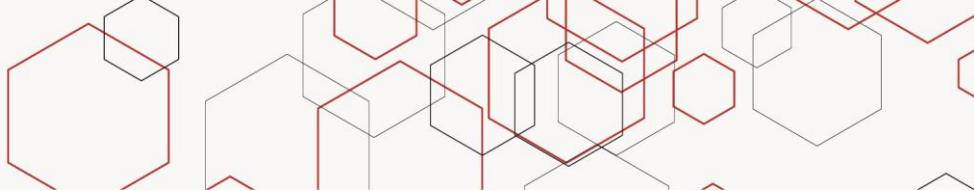


Figura 3 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo estádios IB (T2a) ou II (T2b ou mais alto).

Adaptado de NCCN<sup>45</sup>.

### 7.1.3. Esvaziamento linfático e ressecção

Historicamente, a presença de linfonodo sentinel positivo era considerada indicação de linfadenectomia regional. Contudo, dois recentes ensaios clínicos randomizados, que compararam a dissecção linfonodal completa com observação clínica (acompanhada de palpação e ultrassonografia do linfonodo) em caso de recorrência, não demonstraram qualquer melhora na sobrevida relacionada ao melanoma ou sobrevida livre de metástases. Os pacientes indicados para observação apresentaram menores índices de linfedema (24,1% vs 6,3%)<sup>72,73</sup>. Por outro lado, o esvaziamento linfonodal diminuiu a recorrência local e auxiliou na identificação dos pacientes que podem ser beneficiados pela terapia adjuvante<sup>56,74</sup>.

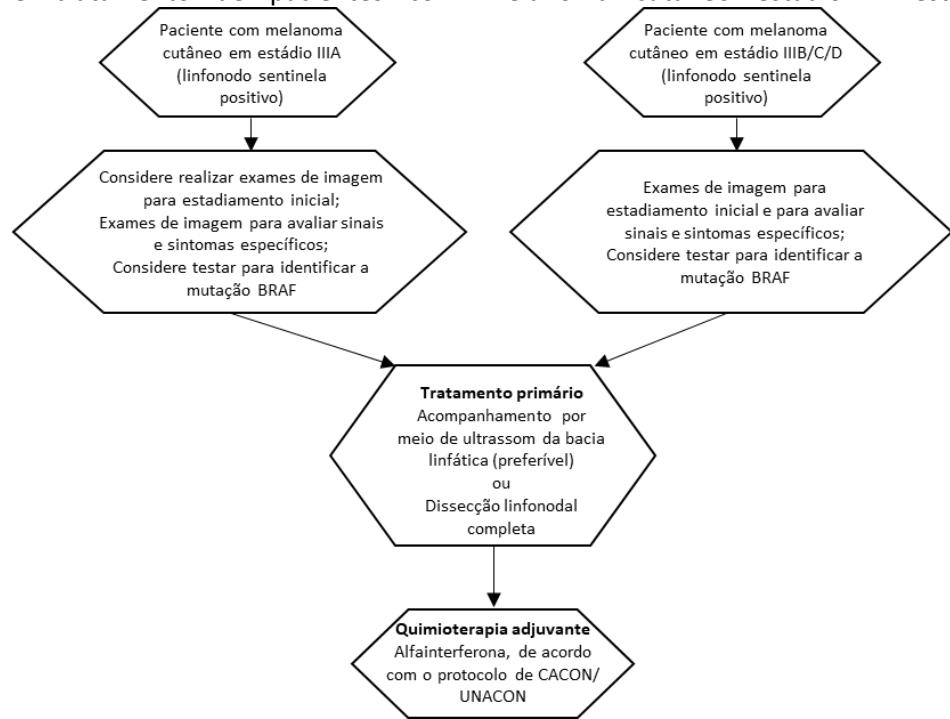


Assim, os resultados desses estudos reforçam a observação e o acompanhamento com ultrassonografia da região afetada, de modo que a dissecção linfonodal completa seja reservada aos casos de recidiva, mediante o acompanhamento ecográfico, ou quando o exame patológico dos linfonodos for determinante para a decisão de realização de adjuvância<sup>55,74</sup>.

Pacientes com recidiva em linfonodos regionais devem ser submetidos à dissecção de todos os linfonodos da respectiva cadeia de drenagem, embora não se tenha na literatura registro de um benefício evidente de sobrevida global. A presença de invasão linfática pode significar doença sistêmica e confere ao paciente um prognóstico pior, estando associada a uma sobrevida em torno de 40% em 5 anos<sup>22,55</sup>.

As diretrizes terapêuticas escocesas recomendam a linfadenectomia completa em pacientes com biópsia positiva no linfonodo sentinel<sup>43</sup>. Tal procedimento cirúrgico envolve a remoção completa de todos os linfonodos da cadeia de drenagem para análise patológica completa<sup>43</sup>. Assim, a remoção cirúrgica de toda a região ao redor do linfonodo é indicada para metástases de linfonodos regionais (estágio III)<sup>23</sup>. Após esse procedimento, existe o risco de linfedema, por isso, os pacientes devem ter acesso aos serviços de um especialista na área<sup>43</sup>.

O tratamento de pacientes com melanoma cutâneo estágio III está esquematizado na



**Figura 4.**

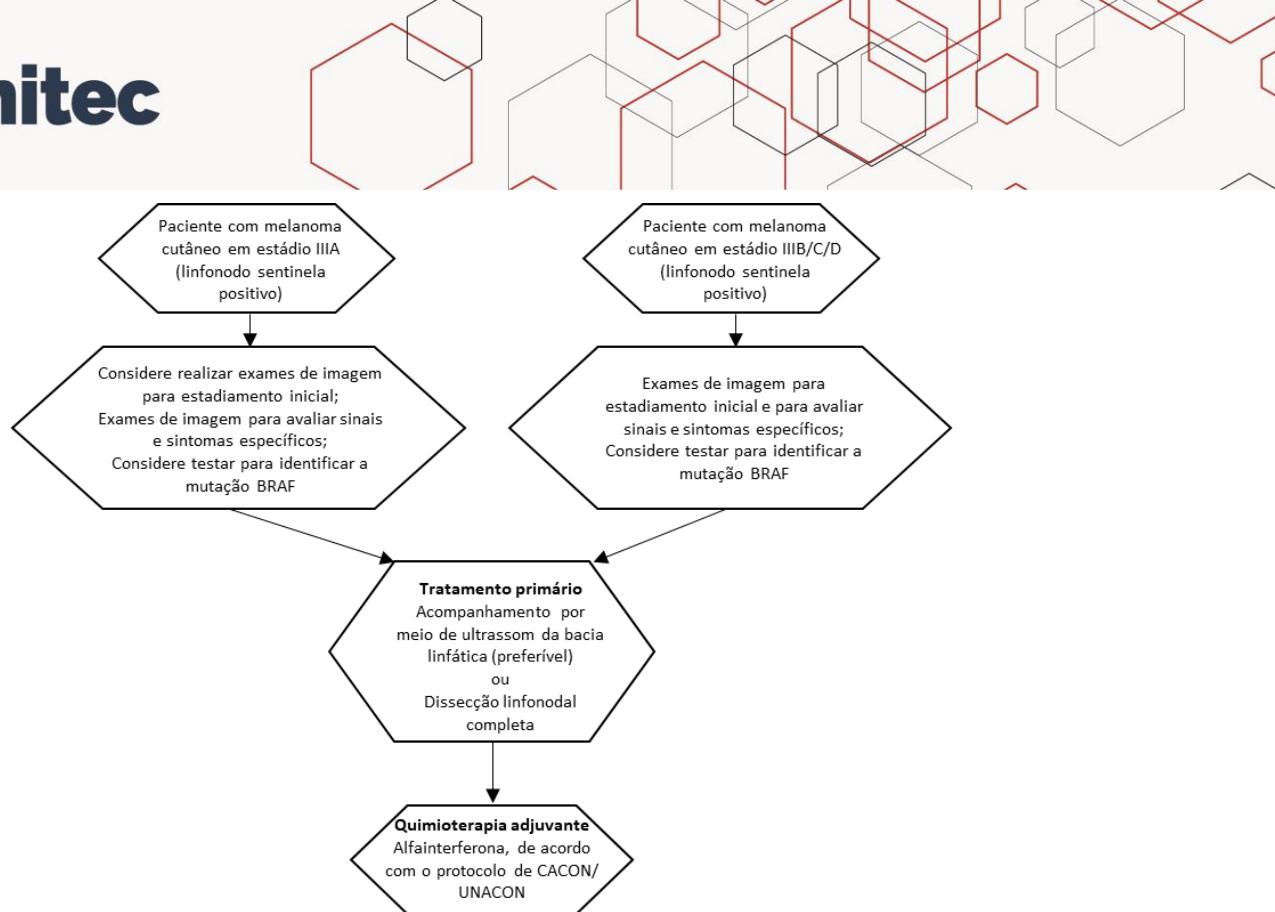


Figura 4 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estádio III. Adaptado de NCCN<sup>45</sup>.

#### 7.1.4. Ressecção de metástases à distância

Se, após os exames de estadiamento, houver suspeita de doença metastática, pode ser realizada punção aspirativa com agulha fina guiada por exame de imagem ou biópsia aberta da área suspeita para confirmação histopatológica. Quando um desses exames for positivo para malignidade, deve-se considerar as opções terapêuticas a seguir, de acordo com os achados:

- Metástase solitária ou limitada: ressecção ou terapia sistêmica, principalmente quando há progressão da metástase;
- metástases disseminadas não acometendo o sistema nervoso central (SNC): terapia sistêmica;
- metástases disseminadas acometendo o SNC: tratamento cirúrgico, radioterapia e, caso indicada, terapia sistêmica.

A ressecção de metástases à distância pode ser indicada para alguns casos selecionados<sup>75</sup>. A metastasectomia pode ser uma opção para pacientes cujas metástases estejam em pele distante, linfonodo ou víscera (melanoma cutâneo em estádio IV)<sup>43</sup>. A conduta deve ser individualizada, sendo que o procedimento cirúrgico pode ter caráter paliativo (tratando sintomas e melhorando a qualidade de vida) ou curativo<sup>75</sup>. O tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estádio IV limitado, isto é, operável e ressecável, está resumido na Figura 5.

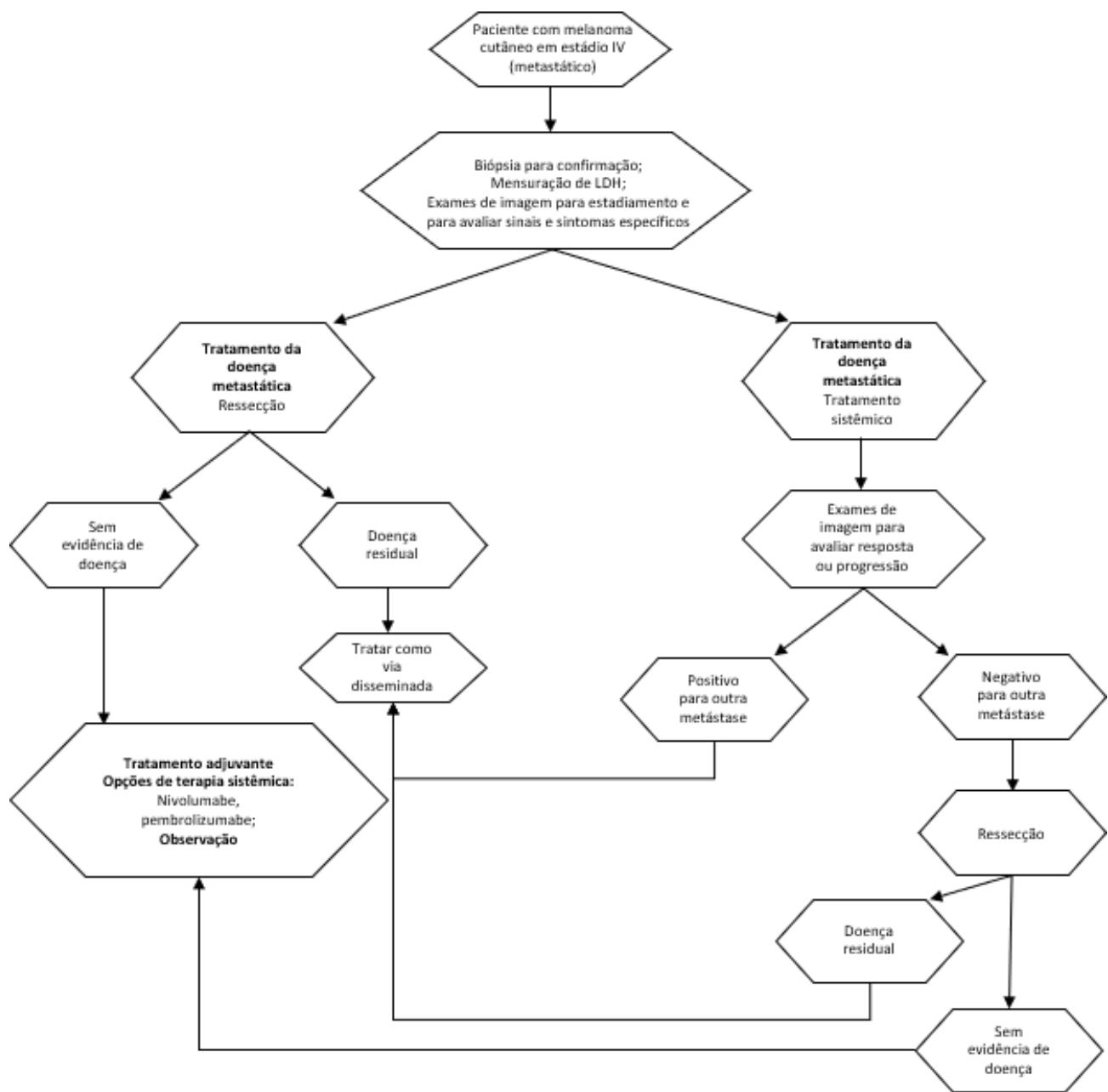


Figura 5 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma em cutâneo estádio IV limitado (operável e ressecável).

Adaptado de NCCN<sup>45</sup>.

## 7.2. Tratamento adjuvante

Pacientes com tumores em estádio IB [T1b (menor que 0,8 mm, com ulceração); (0,8 a 1,0 mm, com ou sem ulceração) ou T2a (maior que 1,0 a 2,0 mm, sem ulceração)], em estádio IIC (T4b - maior que 4,0 mm, com ulceração) ou em estádio III (qualquer T, Tis e igual ou maior a N1, isto é, com



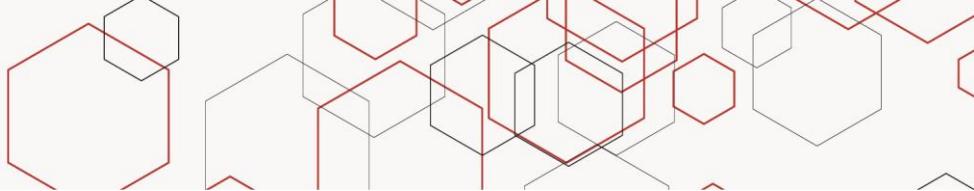
acometimento linfático regional) têm um risco de recorrência que varia de 30% a 80%. Estes grupos de alto risco constituem o foco principal dos estudos que avaliaram a eficácia da terapia adjuvante<sup>13,16</sup>. Em casos de melanoma cutâneo de alto risco (estádios IIB e IIC; espessura tumoral maior que 2,0 mm), terapias adjuvantes ainda não são estabelecidas como de rotina para este grupo<sup>23</sup>.

Em 2012, a Conitec recomendou a incorporação no SUS da alfainterferona para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estádio III<sup>76</sup>. No que tange o uso de alfainterferona na terapia adjuvante, os *guidelines* da NCCN comentam que o benefício do seu uso é pequeno, apesar de ser estatisticamente significante<sup>45</sup> e que as terapias-alvo e as imunoterapias são mais efetivas e mais bem toleradas do que o interferon e, portanto, não recomenda mais o seu uso<sup>45</sup>. Já as diretrizes de tratamento escocesas recomendam que a interferona apenas seja empregada em contexto de pesquisa clínica como terapia adjuvante de pacientes com melanoma estádio II e III<sup>43</sup>. As diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) não recomendam o uso de ipilumimabe nem de alfainterferona em altas doses de forma rotineira<sup>77</sup>.

Existem revisões sistemáticas e meta-análises recentes que abordam o uso da alfainterferona como tratamento adjuvante do melanoma cutâneo, sendo que a comparação mais comum nos estudos incluídos era da alfainterferona *versus* observação clínica (p.ex., sem tratamento)<sup>78</sup>. Uma meta-análise apoia a eficácia da alfainterferona adjuvante para o tratamento de pessoas com melanoma cutâneo de alto risco (TNM estádio II-III) em termos de sobrevida livre de doença (17%, IC 95%: 13% a 22%) e, em menor grau, sobrevida global (9%, IC 95%: 3% a 15%)<sup>78</sup>. Observaram-se eventos adversos graus 3 e 4 em uma minoria de participantes. Tais eventos prejudicaram a qualidade de vida, mas desapareceram após a suspensão do tratamento<sup>78</sup>. Os pacientes tratados com alfainterferona tiveram melhor sobrevida ajustada à qualidade de vida em comparação com aqueles que foram somente observados<sup>78</sup>.

Outro estudo mostrou que a alfainterferona diminui o risco de recorrência em 14% e resulta em benefício na medida de sobrevida global<sup>79</sup>, isto é, foi encontrada redução proporcional de 10% no risco de morte com o seu uso<sup>79</sup>. Apesar de clinicamente significativo, a diferença absoluta de mortalidade em 10 anos foi cerca de 3%<sup>79</sup>. Não houve evidência de relação dose-resposta com doses crescentes de alfainterferona nem evidência de diferença em termos da duração de tratamento<sup>79</sup>.

Decisões de tratamento para pacientes com alto risco devem ser individualizadas, com base em uma estimativa do risco de recidiva de acordo com os critérios de estadiamento TNM e presença de comorbidades. Ensaios clínicos randomizados (ECR) que explorem outras terapias para essa população ainda são necessários, devendo o uso de alfainterferona adjuvante ser discutido com os pacientes no



que diz respeito ao seu risco-benefício. O tratamento com alfa interferona tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e os seus eventos adversos limitam seu uso prolongado, principalmente quando usada em doses mais altas<sup>79</sup>.

As recomendações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) especificam alternativas de tratamento para pacientes com base na presença de mutação em BRAF, e sugerem que esse teste deve ser feito no momento do diagnóstico<sup>77</sup>. Também ressalta que somente o teste para mutação em BRAF seria necessário antes de iniciar terapia adjuvante com inibidores de BRAF/MEK<sup>77</sup>. E recomenda o nivolumabe **ou** o pembrolizumabe por 52 semanas para pacientes com doença estádios IIIA/B/C/D ressecável que são BRAF tipo selvagem<sup>77</sup>.

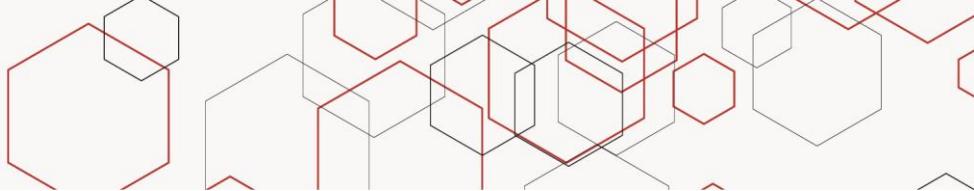
A ASCO ressalta que não se podem fazer recomendações sobre dabrafenibe + trametinibe em pacientes com melanoma estádios III/IV ressecável com mutações BRAF a não ser que seja a mutação V600E/K<sup>77</sup>. Para estes, isto é, pacientes com doença BRAF mutante (V600E/ K\*) estádios IIIA/B/C/D ressecável, recomenda o uso de: nivolumabe **ou** pembrolizumabe **ou** dabrafenibe + trametinibe, por 52 semanas<sup>77</sup>. Pacientes com melanoma estádio IV ressecável poderiam receber, de acordo com essas diretrizes americanas, nivolumabe adjuvante, pembrolizumabe ou dabrafenibe + trametinibe (se apresentarem a mutação em BRAF) e cita que alterações entre essas associações de inibidor de BRAF/MEK podem ser consideradas, caso os pacientes apresentem toxicidade<sup>77</sup>. Entretanto, no caso de falha no uso desses medicamentos, inexistem dados sobre a mudança para outra associação<sup>77</sup>.

### 7.3. Tratamento da doença metastática

A ASCO orienta, para pacientes com melanoma cutâneo metastático/irressecável com BRAF tipo selvagem, as seguintes opções: ipilimumabe + nivolumabe, seguido de nivolumabe **ou** nivolumabe em monoterapia **ou** pembrolizumabe<sup>77</sup>. Ao passo que, para pacientes com melanoma cutâneo metastático/irressecável mutante em BRAF (V600), a diretriz americana recomenda como opções: ipilimumabe + nivolumabe seguido de nivolumabe **ou** nivolumabe **ou** pembrolizumabe **ou** dabrafenibe + trametinibe **ou** encorafenibe + binimatinibe **ou** vemurafenibe + cobimetinibe<sup>77</sup>.

Já as diretrizes de tratamento escocesas recomendam que o vemurafenibe e o dabrafenibe podem ser usados como monoterapia para pacientes com melanoma metastático ou irressecável, com mutação em BRAF (V600), como primeira linha<sup>43</sup>. Também recomenda trametinibe + dabrafenibe para pacientes com melanoma metastático ou irressecável, com mutação BRAF (V600), estádios IIIC ou IV<sup>43</sup>.

A Conitec avaliou a evidência de eficácia e segurança do ipilimumabe no tratamento do melanoma



metastático ou não cirúrgico. Apesar da alta eficácia do ipilimumabe em comparação com a dacarbazina, identificou-se que existiam registros nacionais de outras imunoterapias mais eficazes do que o ipilimumabe<sup>80</sup>. Essas razões, entre outras citadas no Relatório de Recomendação nº 391 de outubro de 2018, levaram a Conitec a recomendar a não incorporação do ipilimumabe para tratar pacientes com melanoma cutâneo metastático<sup>80</sup>.

Posteriormente, foram avaliadas as principais evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia e segurança das chamadas terapias-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe) e das chamadas imunoterapias (pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe) em comparação à quimioterapia com dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático. Conforme o Relatório de Recomendação nº 541 de julho de 2020, a recomendação final da Conitec foi favorável à incorporação da classe anti-PD1 (nivolumabe ou pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme a assistência oncológica no SUS<sup>81</sup>.

De acordo com o referido Relatório de Recomendação nº 541, avaliaram-se as comparações possíveis entre vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe e trametinibe, e entre pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe, em monoterapia e em terapia combinada, comparativamente com a dacarbazina, nos desfechos de eficácia e segurança para tratamento de primeira linha de melanoma avançado não cirúrgico (irressecável) e metastático<sup>81</sup>. Foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise em rede e os resultados mostraram que todas as terapias foram superiores à dacarbazina nos desfechos de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global, exceto o dabrafenibe, e que o uso combinado apresentou melhor efeito terapêutico do que isolado<sup>81-84</sup>. No que se refere à sobrevida livre de progressão, não houve diferença entre diferentes medicamentos da mesma classe nem entre as ditas terapias-alvo e imunoterapia combinadas dentro da mesma classe<sup>81</sup>. Quanto à sobrevida global, a redução do risco de morte para as imunoterapias isoladas anti-PD-1 foi de 54%, segundo melhor resultado após a combinação de nivolumabe com ipilimumabe<sup>81</sup>. A taxa de sobrevida global em cinco anos para imunoterapia isolada (nivolumabe ou pembrolizumabe) foi de 70%, em contraste com cerca de 40% daqueles tratados com dacarbazina<sup>81</sup>. A sobrevida mediana de pacientes em uso de imunoterapia isolada (nivolumabe ou pembrolizumabe) foi de 36 meses em comparação ao uso de dacarbazina, que era de 11 meses<sup>81</sup>. Quanto aos desfechos de segurança, observou-se menor risco de eventos adversos de graus 3 e 4 com imunoterapia isolada (nivolumabe ou pembrolizumabe), porém sem significância estatística<sup>81,82</sup>.

O tratamento de pacientes com melanoma cutâneo estádio IV irressecável ou disseminado, isto é, com metástases à distância, está esquematizado na Figura 6.

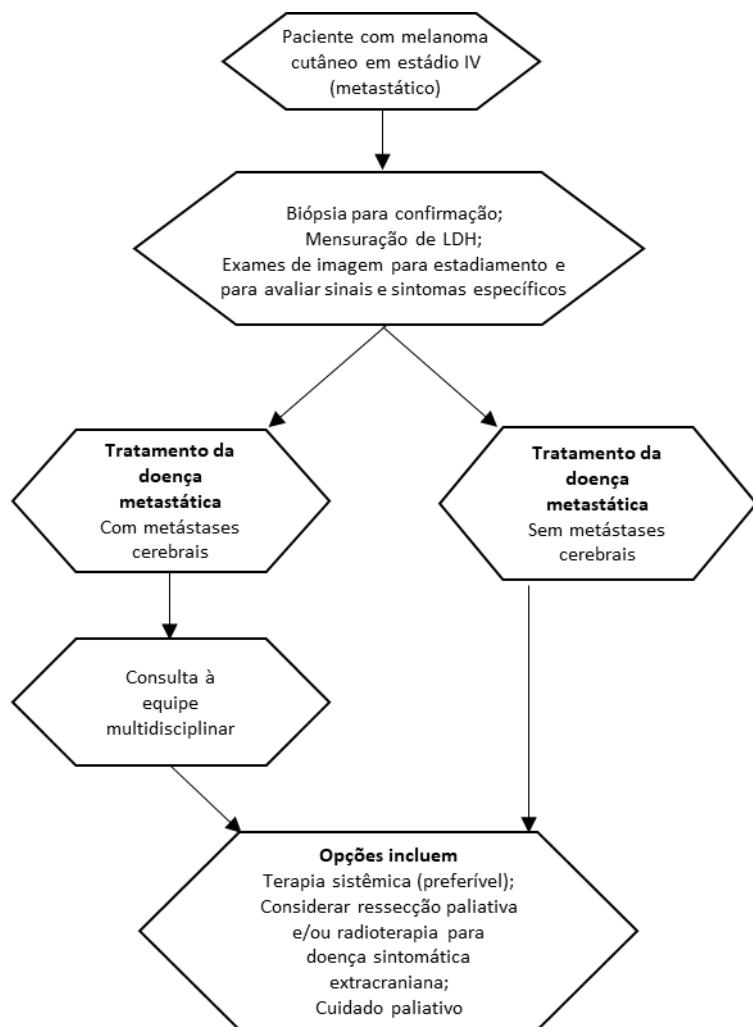
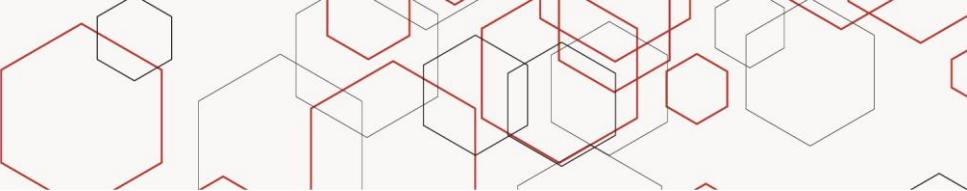
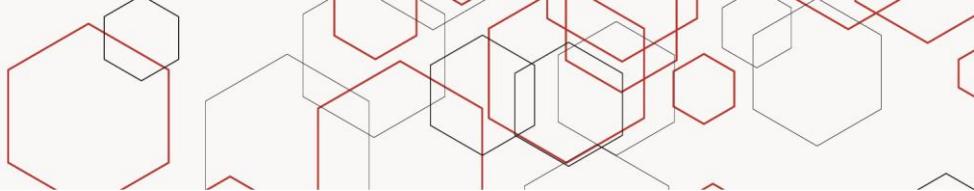


Figura 6 - Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estádio IV disseminado (irressecável).

Adaptado de NCCN<sup>45</sup>.

## 7.4. Radioterapia

O melanoma é considerado um tumor resistente à radioterapia quando comparado a outros tipos de câncer<sup>85-87</sup>. Embora o tratamento curativo seja o cirúrgico, com a ressecção completa da lesão primária, com ou sem o esvaziamento linfático regional, a radioterapia mantém-se útil para casos selecionados de tumores irressecáveis, quando o resultado estético do tratamento cirúrgico for desfavorável, principalmente na região da face, da cabeça e do pescoço<sup>85-87</sup>. Ademais, a radioterapia também pode ser usada em pacientes com metástases no cérebro; em caso de tumores muito extensos, previamente à intervenção cirúrgica; para alívio de sintomas; em caso de linfonodomegalias maciças (maior que 3 cm), com quatro ou mais linfonodos acometidos; ou extensão extra-nodal<sup>23</sup>.



A radioterapia definitiva pode ser uma opção terapêutica de pacientes com melanoma *in situ*, com melanoma do tipo lentigo maligno inoperável ou com alto risco cirúrgico da ressecção completa<sup>45</sup>.

O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local do melanoma, mas não aumenta a sobrevida global dos pacientes<sup>23,45,85-87</sup>. Ademais, a radioterapia adjuvante pode ser indicada em casos de melanoma desmoplástico, a depender de fatores de risco para recorrência local<sup>45</sup>; de doença em linfonodo regional ressecada de alto risco<sup>45</sup>; e para melanoma cutâneo em estádios IIIB ou IIIC, considerando-se o potencial de recorrência local e benefícios e riscos, inclusive os eventos adversos da radioterapia<sup>43</sup>.

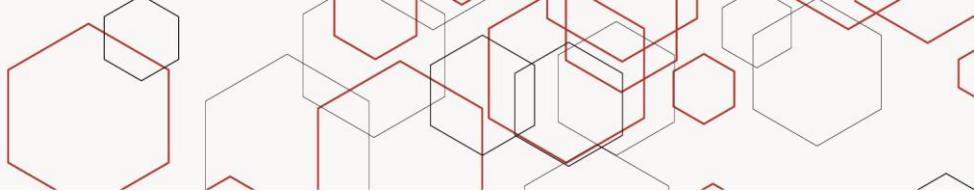
A radioterapia também permanece como uma modalidade de tratamento paliativo, principalmente no sistema nervoso central (SNC), na coluna vertebral e nos ossos<sup>85-87</sup>. A radioterapia paliativa pode ser empregada em casos de metástases regionais, no que se refere à doença linfonodal irressecável e metástases satélites ou em trânsito; e à doença residual local, satélite ou em trânsito após tratamento prévio<sup>45</sup>.

Embora a radioterapia possa ser considerada em casos com alto risco de recidiva local após a linfadenectomia radical, ela não está isenta de toxicidade adicional e o seu risco-benefício deve ser amplamente discutido com os pacientes antes de sua utilização, e novas modalidades terapêuticas e técnicas de radioterapia ainda estão sendo consolidadas para avaliação da melhor eficácia terapêutica<sup>85-87</sup>.

## 8. MONITORAMENTO

Pacientes sob tratamento devem ser monitorizados para avaliar a resposta terapêutica nos locais de doença prévia, com exames de imagem (TC, preferencialmente) regularmente. Em caso da chamada imunoterapia, deve-se atentar para os efeitos adversos específicos e os respectivos critérios de acompanhamento laboratorial e por imagem, assim como os parâmetros de avaliação da resposta tumoral.

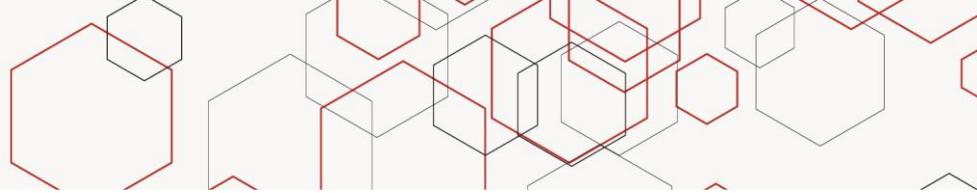
Pacientes que apresentaram qualquer tipo de evento adverso, inclusive intolerância grave, de graus 3 e 4 aos medicamentos, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 5<sup>88</sup> (Quadro 6), devem ter a dose do respectivo medicamento reduzida após avaliação médica. Nesses casos, o paciente deve retornar ao tratamento apenas quando a toxicidade estiver nos graus 1 ou 2. Pacientes que também não tolerarem doses reduzidas devem ter o seu tratamento suspenso. Essa conduta deve considerar o medicamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido.



A classificação da gravidade dos eventos adversos está no Apêndice 1.

Quadro 6 - Eventos adversos e interações dos tratamentos medicamentosos recomendados nestas Diretrizes.

<b>Alfa interferona</b>	Eventos adversos mais comuns	Alopecia, prurido, pele seca, rash cutâneo, hipersudorese; anorexia; depressão, insônia, ansiedade, instabilidade emocional, agitação, nervosismo; diminuição do peso corporal; dispneia, tosse; faringite, infecção viral; febre, fadiga, cefaleia e mialgia; inflamação ou reação no local de injeção, fadiga, arrepios, febre, sintomas semelhantes à gripe, astenia, irritabilidade, dor torácica, mal-estar; Leucopenia; mialgia, artralgia, dor músculo-esquelética; náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, estomatite, dispepsia; tonturas, cefaléias, diminuição da capacidade de concentração, xerostomia; visão turva <sup>89</sup> .
	Interações medicamentosas	Medicamentos narcóticos, hipnóticos ou sedativos; agentes potencialmente mielossupressores; teofilina ou aminofilina; aldesleucina; agentes quimioterápicos como citarabina, ciclofosfamida, doxorubicina e teniposídeo <sup>89</sup> .
<b>Nivolumabe</b>	Eventos adversos mais comuns	Diarreia, náusea; diminuição do apetite (anorexia); dor músculo-esquelética, artralgia; Erupção cutânea, prurido; hipertensão arterial; hipotireoidismo, hipertireoidismo; infecção no trato respiratório superior; neuropatia periférica, dor de cabeça, tontura; neutropenia; pneumonite, dispneia, tosse; reação infusional, hipersensibilidade <sup>90</sup> .
	Interações medicamentosas	Uso anterior de corticosteroide sistêmico e outros imunossupressores <sup>90</sup> .
<b>Pembrolizumabe</b>	Eventos adversos mais comuns	Anemia; arritmia cardíaca (incluindo fibrilação atrial); cefaleia; diarreia, dor abdominal, náusea, vômitos, constipação intestinal; dispneia, tosse; dor músculo-esquelética, artralgia; erupção cutânea, prurido; fadiga, astenia, edema, pirexia; hipotireoidismo; pneumonia;



	reação relacionada infusional; redução do apetite <sup>91</sup> .
Interações medicamentosas	Uso anterior de corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores <sup>91</sup>

Adaptado de bulas dos medicamentos registrados na ANVISA<sup>89-91</sup>.

O acompanhamento dos pacientes é feito de acordo com o seu estadiamento clínico, conforme o Quadro 7. De maneira geral, após cinco anos, todos os pacientes devem ser seguidos anualmente – a menos que tenham também nevos displásicos, casos em que se recomendam consultas a cada seis meses. O risco de um segundo tumor primário aumenta significativamente nos pacientes com esses nevos e história familiar de melanoma. O exame anual deve continuar por, pelo menos, dez anos, e preferencialmente por toda a vida, porque as recidivas tardias surgem em aproximadamente 3% dos pacientes. O seguimento contínuo é recomendado também para pacientes com nevos displásicos<sup>35</sup>.

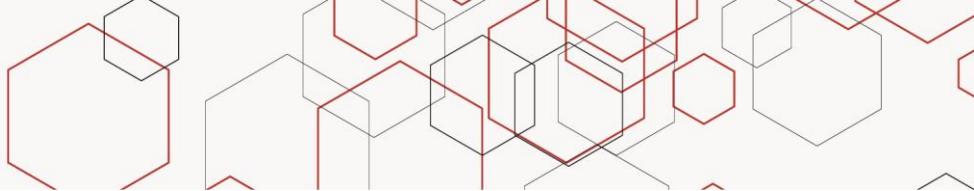
Quadro 7: Periodicidade de acompanhamento de pacientes com melanoma cutâneo conforme o estadio.

Estadio	Acompanhamento
0	Não necessita seguimento após tratamento inicial, avaliação dos resultados e orientações <sup>43</sup> .
IA-IIA	Exame físico a cada 6 a 12 meses nos primeiros 5 anos; após, anualmente.  Exames de imagem não são recomendados como rotina, devendo ser realizados apenas caso o paciente apresente sintoma sugestivo de possível metástase.
IIB-IIC	Exame físico a cada 3 a 6 meses por 2 anos após o diagnóstico. Em seguida, a cada 6 a 12 meses por 3 anos. Após estes períodos, o exame físico deve ser realizado anualmente.  Exames de imagem podem ser solicitados a cada 3 a 12 meses conforme a condição clínica do paciente nos primeiros 3 anos. Após este período, devem ser solicitados conforme indicação médica.
III e além	Acompanhamento a cada 3 meses por 5 anos <sup>43</sup> .

## 9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes nestas Diretrizes, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

Doentes de melanoma cutâneo devem ser atendidos em serviços especializados em oncologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia,



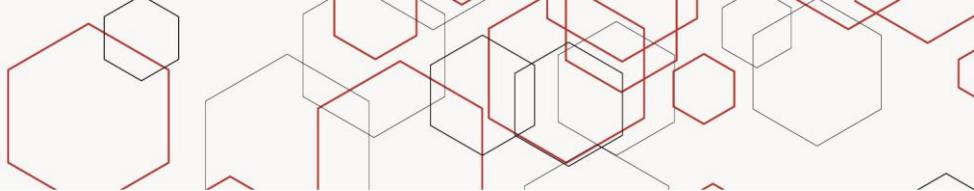
de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, facilitando ações de controle e avaliação. Incluem-se, entre essas ações, a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); e a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da conduta ou do protocolo adotado no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional do paciente (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

No Quadro 8 constam alguns dos profissionais que podem ser acionados para avaliação e acompanhamento de pacientes com melanoma, a depender da disponibilidade local na atenção especializada à saúde (níveis secundário e terciário do SUS).

Quadro 8 - Divisão de atribuições entre especialistas conforme a disponibilidade de profissionais.

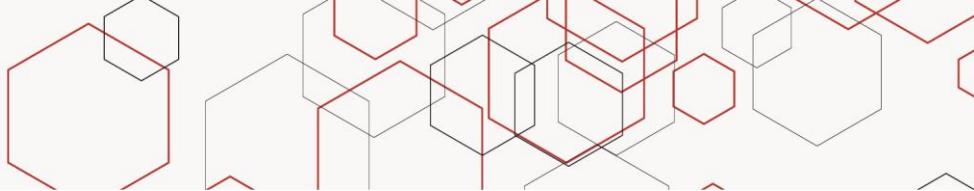
Especialistas	Atribuições
<b>Dermatologista</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para vigilância de indivíduos com maior risco de melanoma com base no fenótipo do nevo, histórico familiar, sensibilidade ao sol e outros fatores.</li> <li>Para detecção precoce de lesões pigmentadas suspeitas, particularmente em indivíduos com risco aumentado de ter melanoma.</li> <li>Para a vigilância da pele e o monitoramento de longo prazo de pacientes com melanoma cutâneo, para detectar possíveis novos melanomas primários.</li> <li>Para a avaliação clínica e biópsia de lesões de pele suspeitas de melanoma.</li> <li>Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas.</li> <li>Para o tratamento cirúrgico de melanoma cutâneo inicial.</li> </ul>
<b>Cirurgião Oncológico e outros Cirurgiões Especialistas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para detecção precoce de lesões pigmentadas suspeitas, particularmente em indivíduos com risco aumentado de ter melanoma.</li> <li>Para a avaliação clínica e biópsia de lesões de pele suspeitas de</li> </ul>



	<p>melanoma.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas.</li> <li>• Para o tratamento cirúrgico de melanoma cutâneo em qualquer estágio tumoral ou recidivado, inclusive biópsia de linfonodo sentinel, com ou sem linfadenectomia.</li> <li>• Para tratamento cirúrgico paliativo de metástases viscerais e no SNC.</li> <li>• Para acompanhar os pacientes tratados cirurgicamente.</li> </ul>
<b>Oncologista Clínico e Oncologista Pediátrico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para a avaliação clínica e encaminhamento de casos de lesões de pele suspeitas de melanoma.</li> <li>• Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas.</li> <li>• Para avaliar, indicar e encaminhar casos para radioterapia.</li> <li>• Para avaliar, indicar, prescrever e monitorar tratamento sistêmico adjuvante.</li> <li>• Para avaliar indicar, prescrever e monitorar tratamento sistêmico paliativo.</li> <li>• Para acompanhar os pacientes tratados.</li> </ul>
<b>Médico Nuclear</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para linfocintilografia pré-operatória se for realizado biópsia de linfonodo sentinel.</li> <li>• Para interpretação dos respectivos exames cintilográficos.</li> </ul>
<b>Médico Patologista</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para diagnosticar e estabelecer o estadiamento patológico (a partir de material de biópsia, biópsia de congelação e peça cirúrgica, do tumor primário e de locais de metástases regionais e à distância).</li> </ul>
<b>Radioterapeuta (Radioncologista)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas.</li> <li>• Para avaliar, indicar, prescrever e monitorar a radioterapia.</li> <li>• Para acompanhar os pacientes tratados.</li> </ul>

Adaptado de Swetter et al., 2019.<sup>1</sup>

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica; do rituximabe para a poliquimioterapia do linfoma folicular e do linfoma difuso de grandes células B; e dos trastuzumabe e pertuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“Tabela do SUS”) não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público



ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

Relativamente ao sítio primário ou secundário, os procedimentos cirúrgicos da tabela do SUS aplicáveis a pacientes com diagnóstico melanoma cutâneo encontram-se no Grupo 04 e podem ser acessados por código ou nome do procedimento e por código da CID-10.

Os procedimentos radioterápicos da tabela do SUS aplicáveis a pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo são os seguintes:

03.04.01.011-1 - Internação p/ radioterapia externa (cobaltoterapia/accelerador linear)

03.04.01.040-5 - Radioterapia de pele

03.04.01.052-9 - Radioterapia de metástase em sistema nervoso central

03.04.01.053-7 - Radioterapia de plasmocitoma / mieloma / metástases em outras localizações

Os procedimentos da Tabela do SUS para a quimioterapia de melanoma cutâneo são os seguintes:

Quimioterapia paliativa – adulto

03.04.02.023-0 - Quimioterapia do melanoma maligno avançado

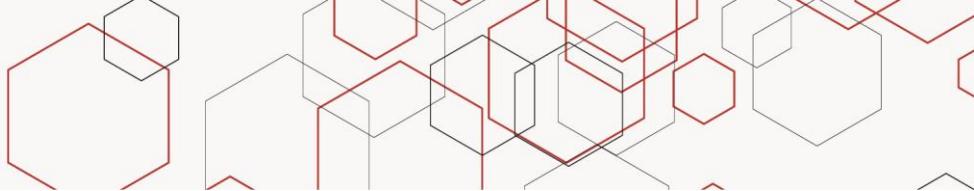
Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto

03.04.05.032-6 - Quimioterapia de melanoma maligno



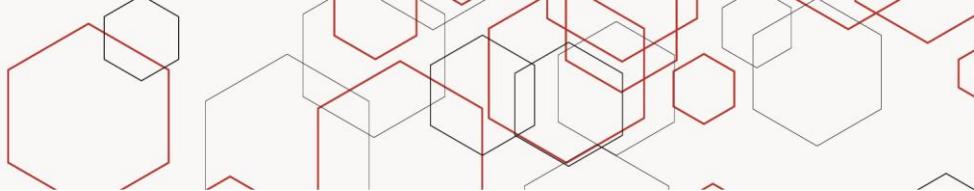
## 10. REFERÊNCIAS

1. Swetter S, Wells M, Albertini J, Elston D. Cutaneous Melanoma [Internet]. Medscape. 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1100753-overview>
2. Ribas A, Read P, Slingluff Jr C. Cutaneous Melanoma. In: DeVita Jr V, Lawrence T, Rosenberg S, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. EUA: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 1510–60.
3. Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael J, et al. Fitzpatrick's Dermatology. 9th Editio. McGraw-Hill Education, editor. 2019.
4. Polksky D, Cordon-Cardo C. Oncogenes in melanoma. *Oncogene*. 2003 May;22(20):3087–91.
5. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2018. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
6. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R, et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep*. 2018 Sep;20(11):87.
7. Nasierowska-Guttmejer A, Biernat W, Wiśniewski P, Kordek R, Wysocki W, Jeziorski A, et al. Sentinel lymph node biopsies in patients with malignant melanoma — qualifying principles and histopathological assessment (2017). *Nowotwory J Oncol* [Internet]. 2017;67(1):41–7. Available from: <https://doi.org/10.5603/NJO.2017.0006>
8. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1620–4; discussion 1624.
9. Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S, Schön MP, et al. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA dermatology*. 2016 Mar;152(3):291–8.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer*. 2015 Mar;136(5):E359–86.
11. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CSM, Sperhache CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002 Sep;41(9):557–62.
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2040–59.
13. Boyle P, Maisonneuve P, Doré JF. Epidemiology of malignant melanoma. *Br Med Bull*. 1995 Jul;51(3):523–47.
14. Mendes GLQ, Koifman RJ, Koifman S. Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980-2005. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(13–14):850–7.
15. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(2):118–28.
16. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004 Sep;351(10):998–1012.
17. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin*. 2012 Jul;30(3):355–61.
18. Instituto Nacional do Câncer (INCA)., Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estatísticas de câncer [Internet]. 2021. Available from:

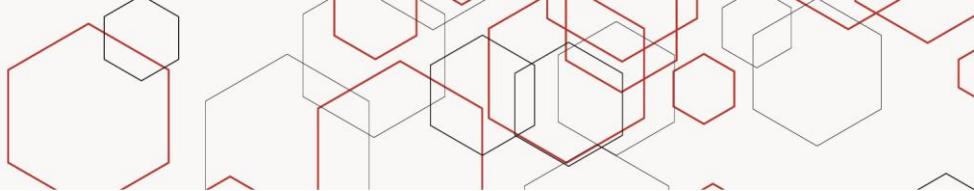


<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

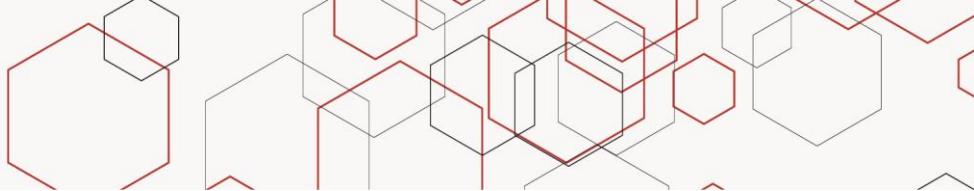
19. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016 Jun;136(6):1161–71.
20. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005 Jan;41(1):45–60.
21. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet (London, England).* 2005 Feb;365(9460):687–701.
22. Doherty G, Way L. Cirurgia - diagnóstico e tratamento. 11th Editi. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
23. Burns D, George J, Aucoin D, Bower J, Burrell S, Gilbert R, et al. The Pathogenesis and Clinical Management of Cutaneous Melanoma: An Evidence-Based Review. *J Med imaging Radiat Sci.* 2019 Sep;50(3):460-469.e1.
24. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014;28(6):1005–11.
25. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct;87(10):991–1003.
26. Joosse A, Collette S, Suciu S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Jun;31(18):2337–46.
27. Liu F, Bessonova L, Taylor TH, Ziogas A, Meyskens FLJ, Anton-Culver H. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013 Jan;26(1):128–35.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7–30.
29. Courtenay WH. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Soc Sci Med.* 2000 May;50(10):1385–401.
30. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016 Nov;34(33):3976–83.
31. Watts CG, Drummond M, Goumas C, Schmid H, Armstrong BK, Aitken JF, et al. Sunscreen Use and Melanoma Risk Among Young Australian Adults. *JAMA dermatology.* 2018 Sep;154(9):1001–9.
32. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Jan;29(3):257–63.
33. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159–65.
34. Cestari TF, Miozzo A, Brodt C, Pacheco F, Bakos L. Evaluation of ultraviolet-B susceptibility in the population of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 1997;9(1001):S140.
35. Freedber I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th Editio. McGraw-Hill Professional; 2003.
36. Canadian Cancer Society. Melanome. 2019.
37. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, et al. Prognostic



- implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* 2011 Dec;202(6):655–9.
38. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol.* 2013 Nov;20(12):3961–8.
  39. Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Jun;29(16):2199–205.
  40. Neuman HB, Patel A, Ishill N, Hanlon C, Brady MS, Halpern AC, et al. A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jul;15(7):2034–41.
  41. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA.* 2004 Dec;292(22):2771–6.
  42. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, Graham-Brown RA. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 1994 Jan;130(1):48–50.
  43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma. (SIGN publication no. 146) [Internet]. SIGN, editor. Edinburgh; 2017. 68 p. Available from: <http://www.sign.ac.uk>
  44. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):669–76.
  45. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021;19(4):364–76. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/4/article-p364.xml>
  46. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordi. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 Dec;26(35):5748–54.
  47. Sullivan RJ, Flaherty K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene.* 2013 May;32(19):2373–9.
  48. Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, Ramirez R, Won H, Liu C, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res.* 2014 Apr;74(8):2340–50.
  49. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell NN, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017 May;545(7653):175–80.
  50. Kulikova K, Kibardin A, Gnuchev N, Georgiev G, Larin S. Wnt signaling pathway and its significance for melanoma development. *CTM Mod Technol Med.* 2012;107–11.
  51. Sullivan RJ. The role of mitogen-activated protein targeting in melanoma beyond BRAFV600. *Curr Opin Oncol.* 2016 Mar;28(2):185–91.
  52. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015 Jun;161(7):1681–96.
  53. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:239–71.

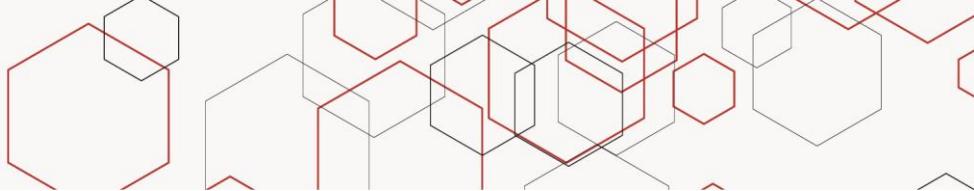


54. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours [Internet]. Eighth Edi. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. John Wiley & Sons, Ltd; 2017. 241 p. Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/201604933ce448e888a101ab969a4205/tnm-classification-of-malignant-tumours-8th-edition.pdf>
55. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer*. 2012 Oct;48(15):2375–90.
56. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, Thomson DR, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Dec 4 [cited 2021 Jun 24];(12). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011902.pub2>
57. Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Longo C, Alfano R, Argenziano G. Does pregnancy influence melanoma prognosis? A meta-analysis. *Melanoma Res*. 2017 Aug;27(4):289–99.
58. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med* [Internet]. 2017 Mar 20;10(3):107–12. Available from: <https://doi.org/10.1177/1753495X17695001>
59. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Wellington; 2008.
60. Broer N, Buonocore S, Goldberg C, Truini C, Faries MB, Narayan D, et al. A proposal for the timing of management of patients with melanoma presenting during pregnancy. *J Surg Oncol*. 2012 Jul;106(1):36–40.
61. Ribero S, Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Bert F, Sanlorenzo M, et al. Association of Histologic Regression in Primary Melanoma With Sentinel Lymph Node Status: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2015 Dec;151(12):1301–7.
62. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillén C. [Problems in defining melanoma regression and prognostic implication]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Nov;100(9):759–66.
63. Kang S, Barnhill RL, Mihm MCJ, Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol*. 1993 Apr;20(2):126–9.
64. Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, Piana S, Argenziano G, Longo C. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec;30(12):2030–7.
65. Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Marra E, Bert F, Faure E, et al. Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):357–62.
66. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pectasides D, Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 May;78(2):112–26.
67. Hanna S, Lo SN, Saw RPM. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jul;47(7):1558–74.
68. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32.
69. Damsky WE, Rosenbaum LE, Bosenberg M. Decoding melanoma metastasis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2010 Dec 30;3(1):126–63. Available from:

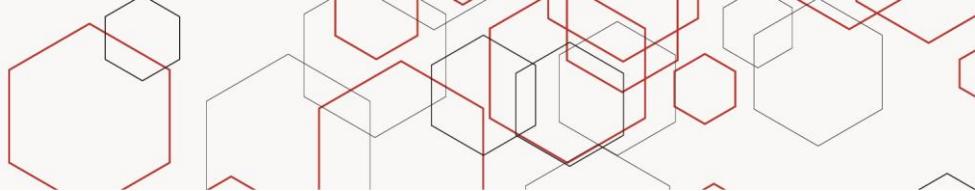


<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24212610>

70. Jonjić N, Rajković Molek K, Seili-Bekafigo I, Grbac Ivanković S, Girotto N, Jurišić D, et al. Predictive Value of Intraoperative Sentinel Lymph Node Imprint Cytology Analysis for Metastasis in Patients with Melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017 Jul;25(2):99–106.
71. Wright F, Spithoff K, Easson A, Murray C, Toye J, McCready D, et al. Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative melanoma of the trunk or extremities. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Nov;23(9):572–8.
72. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 7;376(23):2211–22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613210>
73. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757–67.
74. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ 3rd. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jul;13(7):927–32.
75. Wong SL, Coit DG. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2004 Mar;16(2):155–60.
76. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de G e I de T em S. Quimioterapia adjuvante com alfainterferona no tratamento do melanoma cutâneo [Internet]. 2013. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Alfainterferona-Melanoma-final.pdf>
77. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Nov;38(33):3947–70.
78. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jun;(6):CD008955.
79. Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:171–83.
80. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Relatório de recomendação no 391 de outubro de 2018 - Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático [Internet]. 2018. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Ipilimumabe\\_MelanomaMetastatico\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf)
81. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE. Relatório de recomendação no 541 de 2020 - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]. 2020. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_541\\_TerapiaAlvo\\_Melanoma\\_Final\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf)
82. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open*. 2017 Aug;7(8):e014880.
83. Pasquali S, Hadjinicolaou A V, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for



- metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane database Syst Rev.* 2018 Feb;2(2):CD011123.
84. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2019 Mar;74:43–8.
85. Khan MK, Khan N, Almasan A, Macklis R. Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. *Onco Targets Ther.* 2011;4:137–48.
86. Khan N, Khan MK, Almasan A, Singh AD, Macklis R. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul;80(3):645–54.
87. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):589–97.
88. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v4.0 [Internet]. 2010. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60)
89. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Bula profissional alfainterferona 2b recombinante [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351689303201846/?substancia=23091&situaçaoRegistro=V>
90. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Bula OPDIVO (nivolumabe) Solução injetável 10mg/ml [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?substancia=25853&situaçaoRegistro=V>
91. MSD. Bula KEYTRUDA pembrolizumabe solução injetável 100mg/4mL [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?substancia=25930&situaçaoRegistro=V>

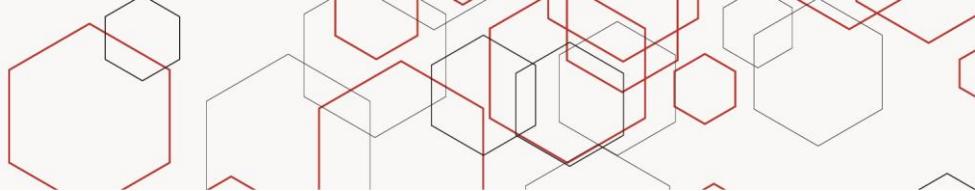


## APÊNDICE 1

### GRAVIDADE DOS EVENTOS ADVERSOS DE ACORDO COM A *COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS*.

Grau 1	Leve: assintomático ou com sintomas leves; somente observação clínica ou diagnóstica; intervenção não é indicada.
Grau 2	Moderado: indica-se intervenção não invasiva, local ou mínima; as atividades diárias básicas instrumentais (p. ex., preparar refeições, fazer compras, usar o telefone, etc.) apropriadas à idade estão limitadas.
Grau 3	Grave: medicamente significante, mas não ameaça a vida imediatamente; indica-se ou prolonga-se a hospitalização; incapacitante; atividades diárias básicas de autocuidado limitadas (p. ex., tomar banho, trocar de roupa, alimentar-se, usar o banheiro, tomar medicamentos; e não estar confinado à cama).
Grau 4	Consequências ameaçam a vida: indica-se intervenção urgente.
Grau 5	Morte relacionada a eventos adversos.

Traduzido livremente e adaptada de CTCAE versão 5.<sup>88</sup>



## APÊNDICE METODOLÓGICO

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

#### 1. ESCOPO E FINALIDADE DAS DIRETRIZES

A revisão das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Melanoma Cutâneo teve como base as DDT publicadas por meio da Portaria SAS/MS nº 357, de 08 de abril de 2013) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Os consultores especialistas apontaram para a necessidade de atualização do texto das DDT com os novos estudos dos medicamentos biológicos indicados para o tratamento do melanoma cutâneo, bem como a revisão dos dados de incidência da doença.

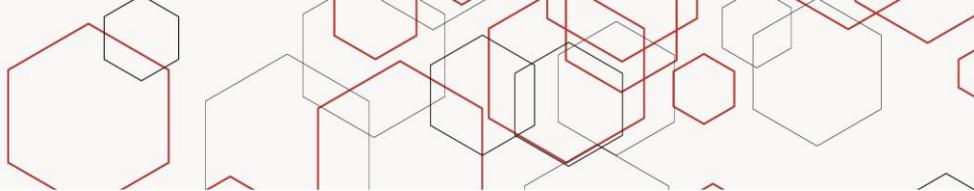
#### 2. EQUIPE DE ELABORAÇÃO

##### 2.1. Colaboração externa

Além dos representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), outros técnicos participaram do desenvolvimento deste Protocolo, sendo metodologistas do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), colaboradores e especialistas no tema. Todos os presentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

##### 2.2. Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização destas Diretrizes do Melanoma Cutâneo foi apresentada à 94ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em outubro de 2021. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência,



Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Os membros presentes recomendaram que estas DDT fossem encaminhadas para o Grupo Elaborador, para que procedessem às adequações necessárias conforme sugerido, e que retornassem para posterior apreciação nesta Subcomissão; e, caso aprovada, fossem submetidas à apreciação da Conitec.

### **2.3. Consulta pública**

A Consulta Pública nº 33/2022, para a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo, foi realizada entre os dias 20/05/2021 e 08/06/2021. Foram recebidas 89 contribuições, que podem ser verificadas em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2022/20220609\\_CP\\_CONITEC\\_033\\_2022\\_DT\\_do\\_Melanoma.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2022/20220609_CP_CONITEC_033_2022_DT_do_Melanoma.pdf).

## **3. BUSCA DA EVIDÊNCIA E RECOMENDAÇÕES**

A primeira atualização do texto das DDT foi realizada em 2017 e foi definida a necessidade de avaliação da incorporação dos medicamentos (terapias-alvo e imunoterapia) para o tratamento de melanoma avançado (irrессecável ou mestastático).

Após a recomendação final da Conitec favorável à incorporação dos medicamentos nivolumabe ou pembrolizumabe para a doença metastática, foi realizada nova busca sistematizada na base de dados PubMed e no Google scholar, no mês de junho de 2021, para avaliar as evidências de revisões sistemáticas e diretrizes clínicas de outros países. A literatura foi recuperada, triada, selecionada e lida em sua integridade por somente um revisor. A qualidade dos estudos e o nível de evidência não foram avaliados, uma vez que não foi formulada nenhuma pergunta PICO para essa etapa do processo.

De acordo com os resultados encontrados, a minuta das DDT foi atualizada, a fim de incluir dados epidemiológicos e novos estudos, principalmente relacionados ao tratamento adjuvante.

