

Relatório de **recomendação**

Maio/2022

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Melanoma cutâneo



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Melanoma Cutâneo

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 e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS – CPCDT/CGGTS/DGITIS/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 e Inovação em Saúde (DGITIS/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

Os membros do Plenário da Conitec presentes na sua 108ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 04 e 5 de maio de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com parecer favorável.



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, anorretal e genital^{1,2}. 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-existent³. 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 cromossomos⁴. Trata-se da forma mais agressiva e letal dos cânceres de pele^{5,6} e pode ser a causa de metástases de tumor primário desconhecido, quando há regressão espontânea². 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 metastática⁷.

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^{6,8,9}. Cerca de 30% dos melanomas cutâneos derivam de nevos benignos (melanocíticos), sendo que essa estimativa pode chegar a 50% em pacientes com numerosos nevos^{6,8,9}.

O melanoma cutâneo é o 12º tipo de câncer mais frequente no mundo, sendo sua taxa de incidência controlada por idade de 3,0 por 100.000 pessoas¹⁰. Observou-se um expressivo crescimento na incidência de melanoma cutâneo nas populações de pele clara em todo o mundo¹¹⁻¹³, provavelmente em função da interação de fatores ambientais, comportamentais e fenotípicos¹⁴⁻¹⁷. 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 2020-2022¹⁸. 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^{6,19}.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo são os 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^{20,21}. Entretanto, em contraste com o melanoma disseminado superficialmente na pele, o melanoma dos tipos nodular e mucoso parece ser independente da exposição a UV⁶. 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 bronzamento^{6,11,12,20-24}.

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^{6,25}.

A média de idade dos pacientes com melanoma cutâneo variou entre 57 a 64 anos em todo o mundo, indicando que a localização anatômica da lesão neoplásica pode variar conforme a idade^{6,26}. Além disso, a idade abaixo de 45 anos foi considerada um fator de risco para mulheres^{6,27}. 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^{6,26,28}. A menor mortalidade em mulheres pode ser reflexo tanto da prevenção primária (comportamento no sol, proteção UV), quanto secundária (adesão aos serviços de saúde)^{6,29}. Apesar da melhor sobrevida das mulheres ser atribuída ao diagnóstico precoce (tratamento em estágio I e II), essa sobrevida diminui se houver metástase^{6,26}.

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 bronzamento artificial, já proibido no Brasil³⁰⁻³². 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^{6,11,16,18,33,34}.

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^{13,18}. 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 ulceração³⁵. 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^{23,36}. Fatores prognósticos desfavoráveis são idade avançada, sexo masculino e padrão de crescimento nodular^{23,36-39}.

Em pacientes com melanoma estágio IV, ter LDH alto, doença visceral (com exceção do pulmão), maior idade no momento do diagnóstico, envolvimento de mais de um órgão e mais de uma metástase foram fatores prognósticos associados com menor sobrevida⁴⁰. 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 da coorte de pacientes seguida foi de 9%⁴⁰.

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 a prática clínica, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a padronização das condutas clínicas e protocolos assistenciais, para a reprodutibilidade do conhecimento técnico-científico. 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 CLÍNICO E ESTADIAMENTO

3.1. Apresentação clínica

O ponto de partida do diagnóstico é uma suspeita de lesão de pele. 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. Essa lesão deverá ser avaliada por um médico, segundo os critérios clínicos ABCDE⁴¹ (Tabela 1) ou o *checklist* de sete pontos⁴² (Tabela 2). Estes critérios indicam suspeita de melanoma cutâneo quando estão presentes em lesões melanocíticas e podem ser detectados nas fases iniciais de desenvolvimento do tumor²². Se a suspeita do paciente for ratificada pelo médico, este deve encaminhá-lo a um médico dermatologista ou a um especialista na área de oncologia.

Tabela 1. Critérios clínicos ABCDE. Tabela adaptada das Diretrizes para tratamento de melanoma cutâneo na Escócia⁴³.

A	Assimetria geométrica em dois eixos
B	Borda irregular
C	Pelo menos duas Cores diferentes na lesão



D	Diâmetro máximo > 6mm
E	Evolução/mudança no aspecto da lesão

Tabela 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

Fonte: Adaptada das Diretrizes para tratamento de melanoma cutâneo na Escócia⁴³.

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 inflamação⁴³.
- b. Melanoma nodular: tem apresentação mais breve e maior tendência a sangrar ou ulcerar⁴³.
- 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 invasivo⁴³.
- d. Melanoma lentiginoso acral: ocorre nas palmas das mãos (palmar), solas dos pés (plantar) e debaixo das unhas (sub-ungueal) ^{2,43}.

Também existem outros dois tipos de melanoma cutâneo mais raros: o melanoma desmoplástico e o melanoma hipermelanocítico de baixo grau⁴³.

3.2. Mutações genéticas

O conhecimento dos fatores genéticos e moleculares relacionados ao melanoma cutâneo exerce 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 sobremaneira na terapêutica do paciente.

Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado para esta neoplasia³⁵. 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)^{6,44,45}, da PI3K (fosfoinositol 3-quinase) e da Wnt^{6,46,47}. As duas mutações mais comuns, BRAF e NRAS, são oncogenes dentro da via MAP quinase enquanto o NF1 é um gene supressor tumoral que contribui para a regulação da ativação de RAS^{6,48}. 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)^{6,49}.

3.3. Diagnóstico Clínico

No SUS, as possíveis portas de entrada aos serviços de saúde para pacientes com melanoma cutâneo podem ser as Unidades Básicas de Saúde (UBS) para avaliação inicial, ou diretamente com um médico dermatologista na atenção especializada. Lesões pigmentadas suspeitas devem ser examinadas com boa luz (com ou sem magnificação) e podem ser avaliadas usando os critérios clínicos ABCDE (Tabela 1) ou o *checklist* de sete pontos (Tabela 2)⁴¹⁻⁴³. A presença de qualquer característica mais relevante do *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 cirúrgico⁴³. Os médicos devem estar familiarizados com os sete pontos e os critérios clínicos ABCDE para avaliar lesões melanóticas⁴³. A presença de características menos relevantes deve gerar suspeita⁴³.

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 experiente³⁴. 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^{35,50}. As lesões de pele pigmentadas que forem referidas para avaliação ou identificadas durante consulta podem ser avaliadas usando dermatoscópio desde que existam profissionais de saúde treinados nessa técnica e conforme disponibilidade deste equipamento⁴³.

Em pacientes com lesões suspeitas de melanoma cutâneo e diagnóstico confirmado por exame histopatológico da lesão, 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^{22,43}.



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 microssatelite; existência de desmoplasia pura; e existência de invasão linfovascular ou angiolinfática⁵¹.

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)^{3,52}.

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^{23,36}. 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)².

3.4. Estadiamento

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

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^{43,51}. A partir do estadiamento clínico, é possível definir os seguintes critérios, adotando-se as categorias e subcategorias discriminadas nas Tabelas 3 e 4:

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

c) metástases à distância (M0 ou M1).

Os níveis séricos de desidrogenase láctica (DHL), também chamada lactatodesidrogenase (LDH), são descritos como sufixo à categoria M, isto é, normal (0) ou elevado (1)³⁵.

Argumenta-se que a taxa mitótica substituiu o nível de Clark como critério para alterar, do estágio IA para IB, os melanomas primários iguais ou menores que um milímetro de espessura⁵¹.

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 neoplásica⁵¹.

De acordo com a classificação *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 8ª edição⁵⁴, 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)⁵¹.

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 sentinela ou o esvaziamento linfático à procura de acometimento de linfonodo regional^{43,51}.

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^{43,51}.

Outras mudanças observadas pela 8ª edição do *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* foram⁵⁴:

- Os subgrupos dentro da classificação T1 agora possuem como limiar a espessura de 0,8 mm.
- A taxa de mitoses não é mais um critério para classificar T1, mas continua devendo ser registrada por ser um fator prognóstico relevante.
- T1a é classificado como tumor não ulcerado e com < 0,8 mm de espessura.
- T1b é classificado com espessura entre 0,8 mm e 1,0 mm independente de ulceração, ou melanoma ulcerado e com menos de 0,8 mm de espessura.
- A espessura do tumor é arredondada para o 0,1 mm mais próximo.
- Metástase para o sistema nervoso central é classificado como M1d.



- A dosagem sérica da DHL agora é designada com a classificação M1 (“0” para não elevada e “1” para elevada). Por exemplo, doença M1a.
- Doença pT1b N0 M0 agora é classificada como em estágio patológico IA.

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 locorregionais ou distais ter ocorrido é baixa²³.

Não é indicado realizar exames sanguíneos rotineiramente para o estadiamento de pacientes assintomáticos. No entanto, a dosagem de DHL deve ser feita em pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV, uma vez que é parte da classificação de rotina⁴³.

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

A realização de ressonância magnética (RM) de encéfalo deve ser considerada nos pacientes em estágio IIIB ou IV, e para recorrência de doença metastática à distância, mesmo em pacientes assintomáticos⁵¹. As imagens devem ser realizadas com contraste intravenoso, a menos que contraindicado. Nos TC de tórax para metástases pulmonares, o contraste é desnecessário⁵¹. Atualmente, a evidência sobre o uso de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) no estadiamento de pacientes de risco mais alto é crescente²³. Contudo, a indicação de PET-CT em pacientes com melanoma não tem sua indicação contemplada no âmbito do SUS.

O estágio III caracteriza que houve invasão dos linfonodos regionais, pele próxima ou vasos linfáticos. Já o estágio IV indica câncer metastático²³, 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^{23,60}.

Tabela 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	Não aplicável	Não aplicável



primário (p.ex., melanoma primário desconhecido ou completamente regredido).		
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 avaliados (p. ex., biópsia de linfonodo sentinela não realizada ou linfonodos regionais previamente removidos por outra razão). Exceção: Não se requer a categoria N patológica para melanoma categorizado como T1; usar a correspondente categoria clínica (cN). (*)	Não
N0	Sem linfonodos regionais clinicamente detectados.	Não
N1	Um linfonodo acometido pelo melanoma ou metástases em trânsito, satélites ou microssatélites sem nenhum linfonodo acometido.	
N1a	Um linfonodo oculto clinicamente (p. ex., detectado por biópsia de linfonodo sentinela).	Não
N1b	Um linfonodo detectado clinicamente.	Não
N1c	Sem melanoma em linfonodo regional.	Sim
N2	Dois ou três linfonodos acometidos por melanoma ou metástases em trânsito, satélites ou microssatélites com um linfonodo acometido.	
N2a	Dois ou três linfonodos clinicamente ocultos (p. ex., detectados por biópsia de linfonodo sentinela).	Não
N2b	Dois ou três linfonodos, um dos quais pelo menos foi clinicamente detectado.	Não



N2c	Um linfonodo clinicamente oculto ou clinicamente detectado.	Sim
N3	Quatro ou mais linfonodos regionais acometidos por melanoma ou metástases em trânsito, satélites ou microssatélites com dois ou mais linfonodos acometidos, ou qualquer número de linfonodos coalescentes, fixos entre si ou a outras estruturas, com ou sem metástases em trânsito, satélites ou microssatélites.	
N3a	Quatro ou mais linfonodos clinicamente ocultos (p. ex., detectados por biópsia).	Não
N3b	Quatro ou mais linfonodos, pelo menos um dos quais foi clinicamente detectado, ou presença de qualquer número de linfonodos coalescentes, fixos entre si ou a outras estruturas.	Não
N3c	Dois ou mais linfonodos clinicamente ocultos ou clinicamente detectados ou presença de qualquer número de linfonodos coalescentes, fixos entre si ou a outras estruturas.	Sim
Metástases à distância		
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 mole - inclusive músculo - ou linfonodo não regional.	Não informado ou não especificado
M1a(0)		Não elevado
M1a(1)		Elevado
M1b	Metástases distantes para pulmão com ou sem locais da doença M1a.	Não informado ou não especificado
M1b(0)		Não elevado
M1b(1)		Elevado
M1c	Metástases em vísceras fora do SNC com ou sem metástases categorizadas como M1a ou M1b.	Não informado ou não especificado
M1c(0)		Não elevado
M1c(1)		Elevado
M1d	Metástases em SNC com ou sem metástases categorizadas como M1a, M1b, ou M1c.	Não informado ou não especificado
M1d(0)		Não elevado
M1d(1)		Elevado

Fonte: Adaptado de NCCN⁵¹ e AJCC⁵⁴.

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.

Tabela 4: Estadiamento clínico e patológico do melanoma cutâneo.

Estadiamento clínico			
ESTÁDIO	T	N	M



O	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
O	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
IIIA	T1a, T1b ou T2a	N1a ou N2a	M0
IIIB	T0	N1b ou N1c	M0
	T1a, T1b ou T2a	N1b/c ou N2b	M0
	T2b ou T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
IIIC	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c ou N3a/b/c	M0
	T3b, T4a	Qualquer N ≥ N1	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptado da 8ª edição do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC)^{51,54}.

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

Serão incluídos nestas DDT os pacientes que apresentarem, pelo menos, um dos critérios a seguir:

- Lesões pigmentadas na pele ou lesões suspeitas para melanoma cutâneo⁵⁵;
- Alto risco de desenvolver melanoma cutâneo, com histórico familiar ou histórico de melanoma cutâneo prévio⁵⁵;
- Qualquer tipo de melanoma cutâneo invasivo ou variantes melanocíticas intradérmicas atípicas⁵⁵;
- Síndrome do nevo displásico ou atípico⁵⁵.

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

- Uso de tratamento adjuvante: pacientes com melanoma cutâneo em estágio III;
- Uso de terapia sistêmica ou tratamento cirúrgico (resseção de metástases à distância): pacientes com

melanoma cutâneo em estágio IV limitado ou disseminado, e;

- Uso de radioterapia: pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV disseminado (irressecável) e pacientes em cuidados paliativos.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Serão excluídos destas DDT os pacientes com diagnóstico de outros tipos de câncer de pele, como o carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas (epidermoide)⁵⁵ ou de melanomas não cutâneos, como melanoma primário de mucosa ou melanoma ocular⁵¹.
- Pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a algum dos medicamentos recomendados nestas Diretrizes devem ser excluídos do uso do respectivo medicamento.

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%⁵⁶. Por isso, mulheres que desejam engravidar após a excisão de melanoma em estágio I ou II devem ser aconselhadas a postergar a gravidez por dois anos após a cirurgia, por causa do risco aumentado de recorrência⁴³.

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^{43,57}. 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-parto⁵⁷⁻⁵⁹.

7. TRATAMENTO

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do caso^{13,33,60}. As condutas terapêuticas do melanoma cutâneo incluem cirurgia (excisão com margens ampliadas, investigação de



linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância), tratamento adjuvante, terapia sistêmica e radioterapia²³.

Sabe-se que o melanoma tem característica imunogênica e que pode haver regressão tumoral, possivelmente por resposta imunológica do hospedeiro⁶¹. 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 inflamatório⁶¹⁻⁶³. Em casos de melanoma, é possível observar regressão com frequência entre 10% e 35%^{61,64}.

Em revisão sistemática com metanálise, foi encontrado que pacientes com regressão tumoral de melanoma tiveram menor probabilidade de terem linfonodo sentinela positivo (OR = 0,56; IC 95%: 0,41 – 0,77) em comparação com pacientes sem regressão⁶¹. Em outras palavras, o risco de metástase de melanoma para o linfonodo sentinela foi significativamente menor em pacientes com regressão histológica em comparação com aqueles sem regressão⁶¹. Ademais, pacientes com regressão histológica de melanoma primário tiveram menor probabilidade de morrer (RR = 0,77, IC 95%: 0,61 – 0,97) do que aqueles sem regressão histológica⁶⁵. Não é possível, no momento, 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 o surgimento desse tipo de melanoma ocorra devido à regressão histológica⁶⁶.

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 em estádios iniciais IA (T1a, N0, M0) e IIA (T2a ou T3a, N0, M0), tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos^{13,22,35}. 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^{7,16,22}. 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^{16,22}.

As margens clínicas recomendadas em tratamento cirúrgico para excisão com margens ampliadas de melanoma primário variam conforme a espessura do tumor (Tabela 5). 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)⁶⁷.

Tabela 5: Margens para excisão com margens ampliadas de melanoma cutâneo. Adaptado de NCCN.⁵¹

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

Esses achados estão consonantes com os descritos em diretrizes internacionais^{23,51,68}, e recomenda-se que sejam utilizados os parâmetros de extensão de margens especificados na Tabela 5 para a excisão com ampliação de margens. O fluxograma para tratamento de pacientes com melanoma cutâneo nos estádios 0 e IA está descrito na Figura 1.

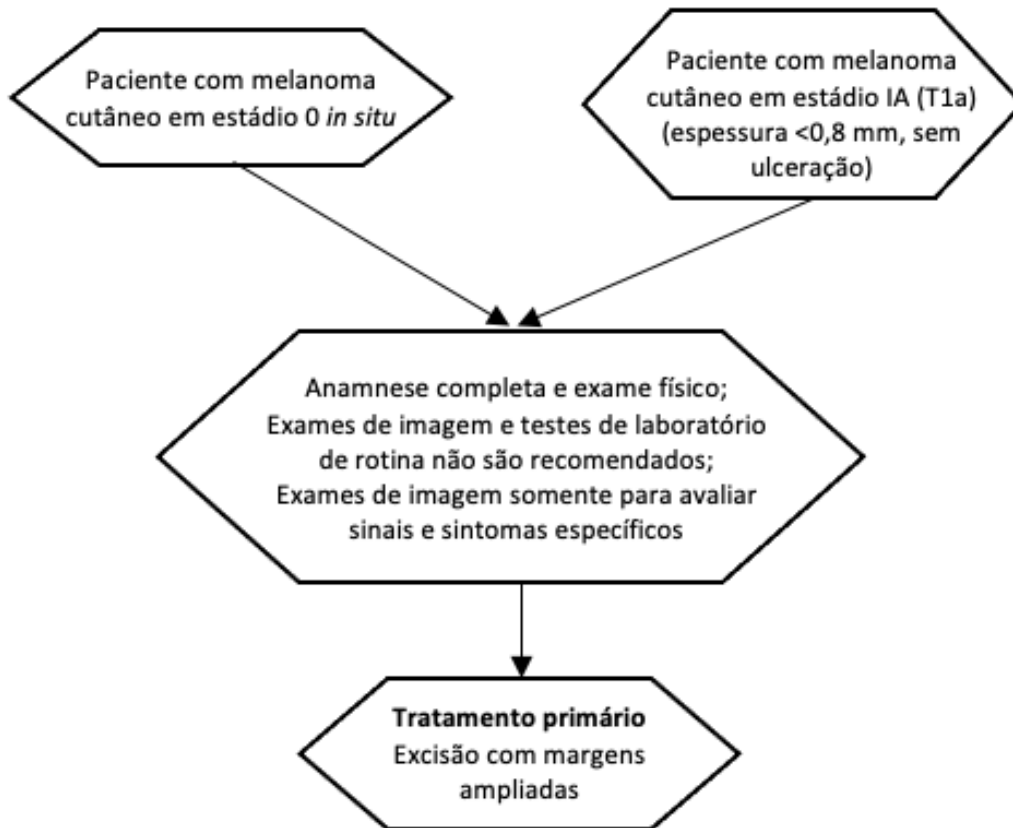


Figura 1: Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estádios 0 e IA

Fonte: Adaptado de NCCN⁵¹.

7.1.2. Investigação de linfonodo sentinela

Os locais mais prováveis para os quais células de melanoma cutâneo podem se mover, sem contar a pele próxima à lesão primária, são os linfonodos regionais. Como os linfonodos sentinela (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^{23,43,69}. Portanto, a presença ou ausência dessas células no linfonodo sentinela é preditora de recorrência neoplásica e de sobrevivência de pacientes com melanoma cutâneo²³.

A linfocintilografia pré-operatória deve ser realizada com 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 sentinela (determinado pela linfocintilografia) 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^{7,70}.

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 disseções linfáticas extensas e desnecessárias⁷¹, sendo indicada para os pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo com espessura tumoral maior que 1,0 mm⁴³. 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.

O fluxograma de tratamento de melanoma cutâneo em estágio IB (T1b) está descrito na Figura 2 e, dos estádios IB (T2a) ou II (T2b ou mais alto), na Figura 3. *Figura 2: Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio IB (T1b)*

Fonte: Adaptado de NCCN.⁵¹

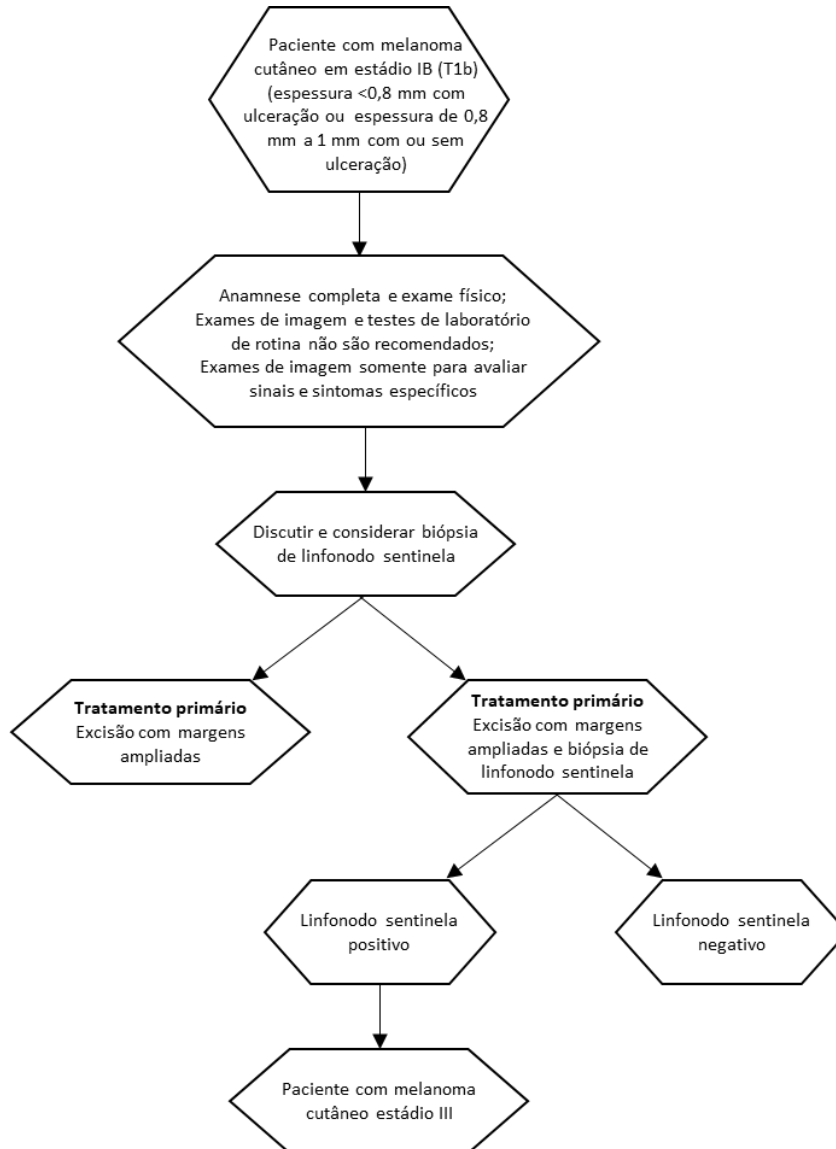


Figura 2: Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio IB (T1b)

Fonte: Adaptado de NCCN.⁵¹

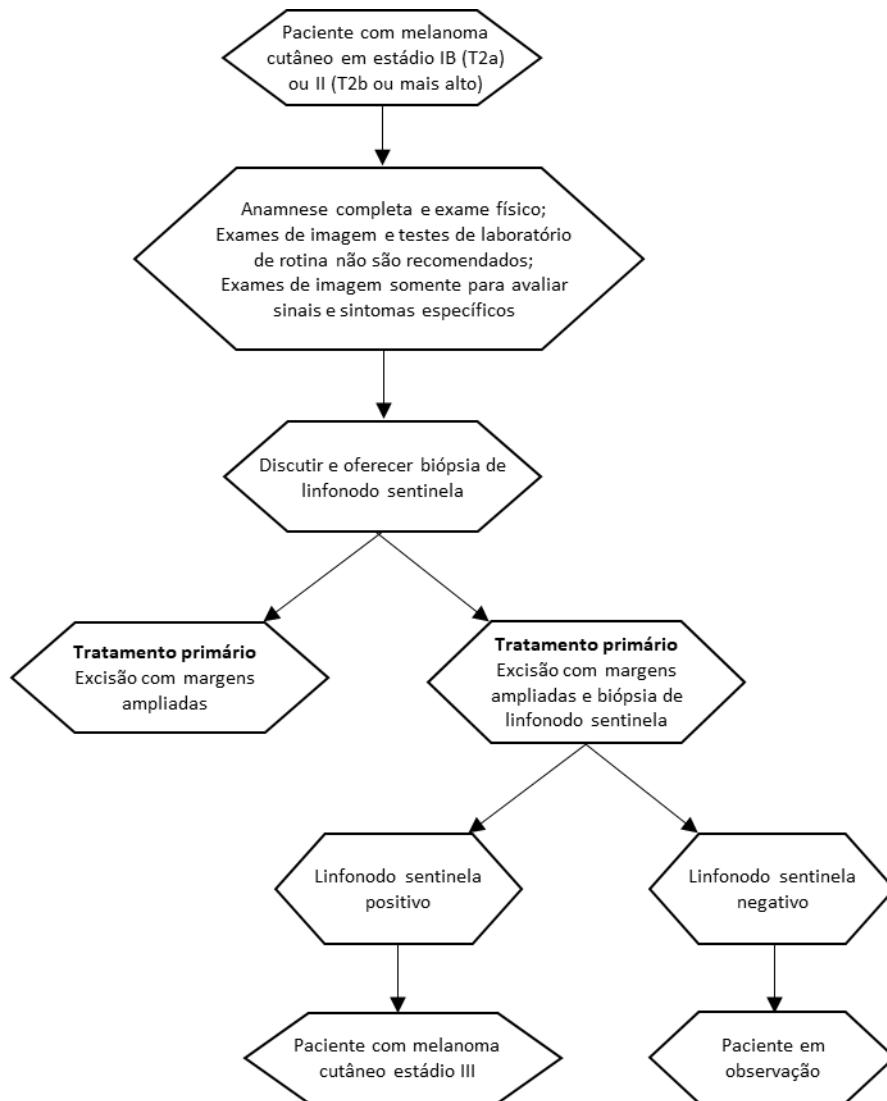


Figura 3: Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo estádios IB (T2a) ou II (T2b ou mais alto).

Fonte: Adaptada de NCCN.⁵¹

7.1.3. Esvaziamento linfático e ressecção

Historicamente, a presença de linfonodo sentinela positivo era considerada indicação de linfadenectomia regional. Contudo, dois recentes ensaios clínicos randomizados, que compararam a dissecação 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%)^{72,73}. Por outro lado, o esvaziamento linfonodal diminuiu a recorrência local e auxiliou na identificação dos pacientes que podem ser beneficiados pela terapia adjuvante^{60,74}.

Assim, os resultados desses estudos reforçam a observação e o acompanhamento com ultrassonografia da região afetada, de modo que a dissecação 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^{60,74}.

Pacientes com recidiva em linfonodos regionais devem ser submetidos à dissecação 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^{22,60}.

As diretrizes terapêuticas escocesas recomendam a linfadenectomia completa em pacientes com biópsia positiva no linfonodo sentinela⁴³. Tal cirurgia envolve a remoção completa de todos os linfonodos da cadeia de drenagem para análise patológica completa⁴³. Assim, a remoção cirúrgica de toda a região ao redor do linfonodo é indicada para metástases de linfonodos regionais (estádio III)²³. Após esse procedimento, existe o risco de linfedema, por isso, os pacientes devem ter acesso aos serviços de um especialista na área⁴³.

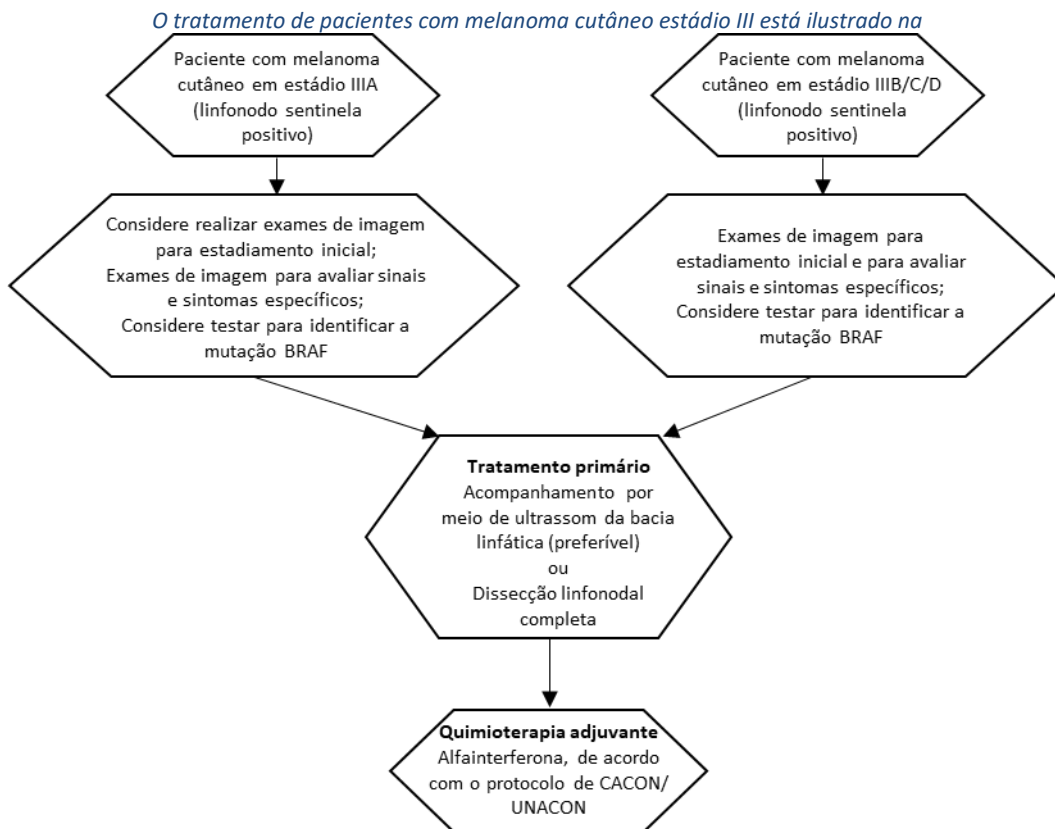


Figura 4.

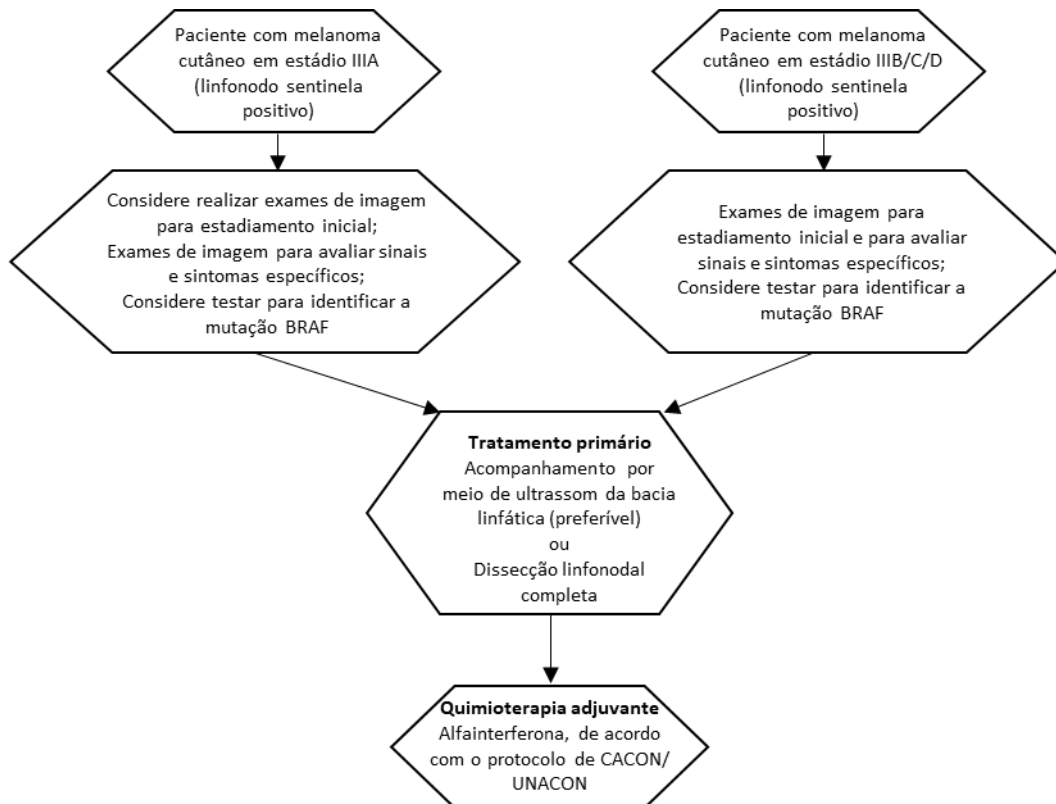


Figura 4: Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio III.

Fonte: Adaptado de NCCN.⁵¹

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: cirurgia, radioterapia e, caso indicada, terapia sistêmica.

A ressecção de metástases à distância pode ser indicada para alguns casos selecionados⁷⁵. A metastasectomia pode ser uma opção para pacientes cujas metástases estejam em pele distante, linfonodo ou víscera (melanoma cutâneo em estágio IV)⁴³. A conduta deve ser individualizada, sendo que o procedimento cirúrgico pode ter

caráter paliativo (tratando sintomas e melhorando a qualidade de vida) ou curativo⁷⁵. O tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV limitado, isto é, operável e ressecável, está resumido na *Figura 5*.

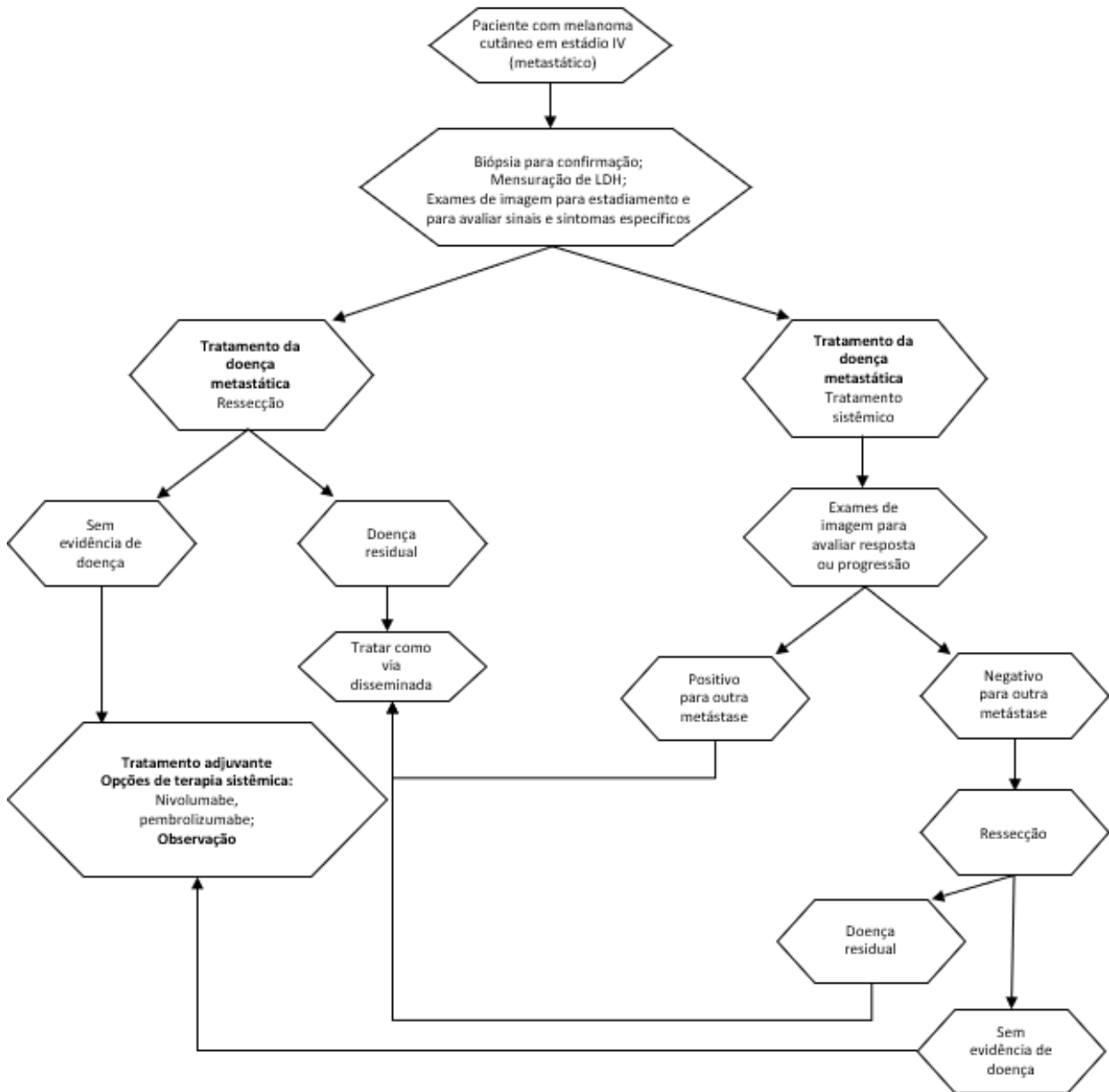


Figura 5: Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma em cutâneo estágio IV limitado (operável e ressecável).

Fonte: Adaptado de NCCN.⁵¹

7.2. Tratamento adjuvante

Pacientes com tumores em estágio 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 estágio IIC (T4b [maior que 4,0 mm, com ulceração]) ou em estágio 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^{13,16}. 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 grupo²³.

Em 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) recomendou a incorporação no SUS da alfainterferona para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III⁷⁶.

Existem revisões sistemáticas e meta-análises recentes que abordam o uso desse imunoterápico como tratamento adjuvante do melanoma cutâneo, sendo que a comparação mais comum nos estudos incluídos era da interferona *versus* observação clínica (p.ex., sem tratamento)⁷⁷. Uma meta-análise apoia a eficácia da alfainterferona adjuvante para o tratamento de pessoas com melanoma cutâneo de alto risco (AJCC TNM estágio II-III) em termos de sobrevida livre de doença (17%, IC 95%: 13 - 22%) e, em menor grau, sobrevida global (9%, IC 95%: 3 - 15%)⁷⁷. 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 tratamento⁷⁷. Os pacientes tratados com alfainterferona tiveram melhor sobrevida ajustada à qualidade de vida em comparação com aqueles que foram somente observados⁷⁷.

Outro estudo mostrou que a alfainterferona diminui o risco de recorrência em 14% e resulta em benefício na medida de sobrevida global⁷⁸, isto é, foi encontrada redução proporcional de 10% no risco de morte com o seu uso⁷⁸. Apesar de clinicamente significativo, a diferença absoluta de mortalidade em 10 anos foi cerca de 3%⁷⁸. Não houve evidência de relação dose-resposta com doses crescentes de alfainterferona nem evidência de diferença em termos da duração de tratamento⁷⁸.

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 interferona alfa adjuvante ser discutido com os pacientes no que diz respeito ao seu risco-benefício. O tratamento com interferona alfa tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e os seus efeitos colaterais limitam seu uso prolongado, principalmente quando usada em doses mais altas⁷⁸.



7.3. Tratamento da doença metastática

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 ipilimumabe⁷⁹. Essas razões, entre outras citadas no Relatório de Recomendação n° 391 de outubro de 2018, levaram a Conitec a recomendar a não incorporação do ipilimumabe para tratar pacientes com melanoma cutâneo metastático⁷⁹.

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 n° 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 SUS⁸⁰.

De acordo com o referido Relatório de Recomendação n° 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 metastático⁸⁰. 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 isolado⁸⁰⁻⁸³. 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 classe⁸⁰. 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 ipilimumabe⁸⁰. 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 dacarbazina⁸⁰. 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 meses⁸⁰. 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^{80,81}.

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

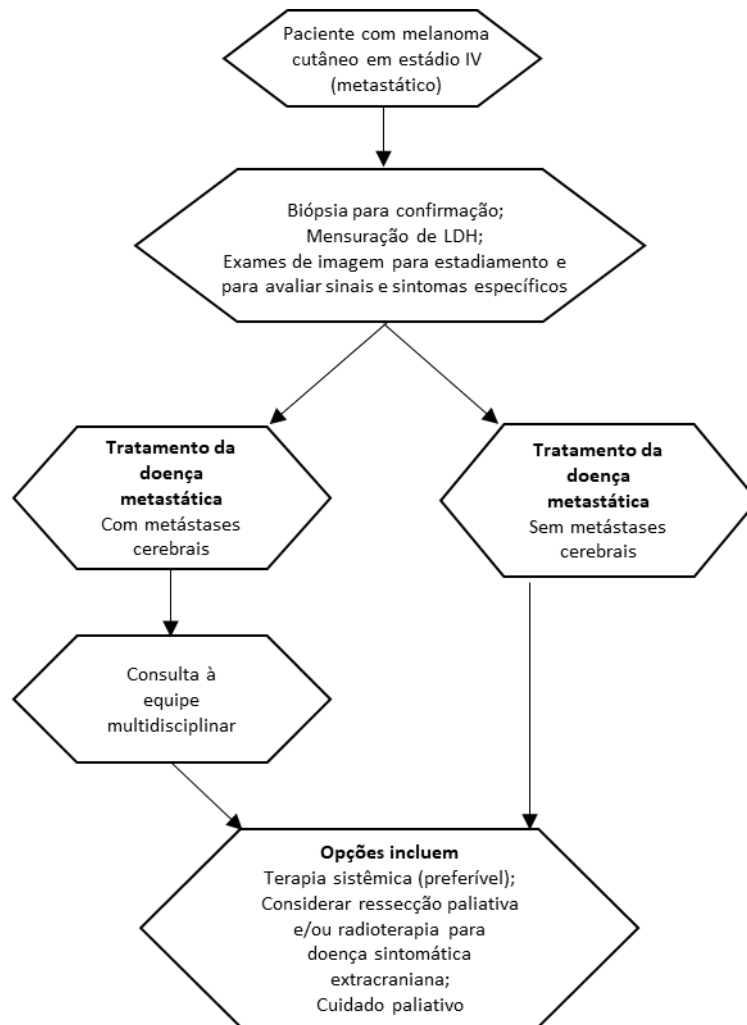


Figura 6: Fluxograma de tratamento de pacientes com melanoma cutâneo em estágio IV disseminado (irressecável).

Fonte: Adaptado de NCCN.⁵¹

7.4. Radioterapia

O melanoma é considerado um tumor resistente à radioterapia quando comparado a outros tipos de câncer⁸⁴⁻⁸⁶. 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 da cirurgia for desfavorável, principalmente na região da face, da cabeça e do pescoço⁸⁴⁻⁸⁶. 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 extranodal²³.



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 completa⁵¹.

O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local do melanoma, mas não aumenta a sobrevida global dos pacientes^{23,51,84-86}. Ademais, a radioterapia adjuvante pode ser indicada em casos de melanoma desmoplástico, a depender de fatores de risco para recorrência local⁵¹; de doença em linfonodo regional ressecada de alto risco⁵¹; 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 radioterapia⁴³.

A radioterapia também permanece como uma modalidade de tratamento paliativo, principalmente no sistema nervoso central (SNC), na coluna vertebral e nos ossos⁸⁴⁻⁸⁶. A radioterapia paliativa pode ser empregada em casos de metástases regionais, no que se refere à doença linfonodal irresssecável e metástases satélites ou em trânsito; e à doença residual local, satélite ou em trânsito após tratamento prévio⁵¹.

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 utilização⁸⁴⁻⁸⁶.

Novas modalidades terapêuticas e técnicas de radioterapia ainda estão sendo consolidadas para avaliação da melhor eficácia terapêutica, contudo não são detalhadas nestas Diretrizes⁸⁴⁻⁸⁶.

8. MONITORAMENTO

Pacientes em 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 5⁸⁷ (Tabela 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 das reações adversas está no Apêndice 1.

Tabela 6: Eventos adversos e interações dos tratamentos medicamentosos preconizados nestas Diretrizes.



Alfainterferona	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 ⁸⁸ .
	Interações medicamentosas	Medicamentos narcóticos, hipnóticos ou sedativos; agentes potencialmente mielossuppressores; teofilina ou aminofilina; aldesleucina; agentes quimioterápicos como citarabina, ciclofosfamida, doxorubicina e teniposídeo ⁸⁸ .
Nivolumabe	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 ⁸⁹ .
	Interações medicamentosas	Uso anterior de corticosteroide sistêmico e outros imunossuppressores ⁸⁹ .
Pembrolizumabe	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 ⁹⁰ .
	Interações medicamentosas	Uso anterior de corticosteroides sistêmicos e outros imunossuppressores ⁹⁰ .

Fonte: Adaptado de bulas dos medicamentos registrados na ANVISA⁸⁸⁻⁹⁰.



O acompanhamento dos pacientes é feito de acordo com o seu estadiamento clínico, conforme a Tabela

7.

Tabela 7: Periodicidade de acompanhamento de pacientes com melanoma cutâneo conforme estadiamento.

Estádio	Acompanhamento
0	Não necessita seguimento após tratamento inicial, avaliação dos resultados e orientações ⁴³ .
IA-IIA	Exame físico a cada 6 a 12 meses nos primeiros 5 anos; após, anualmente. Exames de imagem não são preconizados 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 ⁴³ .

No 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 displásicos³⁵.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes destas Diretrizes, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de melanoma cutâneo devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes.

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.

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.

Na Tabela 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).

Tabela 8: Divisão de atribuições entre especialistas conforme a disponibilidade de profissionais.

Especialistas	Atribuições
---------------	-------------



Dermatologista	<ul style="list-style-type: none"> • Para vigilância de indivíduos com maior risco de melanoma com base no fenótipo do nevo, histórico familiar, sensibilidade ao sol e outros fatores. • Para detecção precoce de lesões pigmentadas suspeitas, particularmente em indivíduos com risco aumentado de ter melanoma. • Para a vigilância da pele e o monitoramento de longo prazo de pacientes com melanoma cutâneo, para detectar possíveis novos melanomas primários. • Para a avaliação clínica e biópsia de lesões de pele suspeitas de melanoma. • Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas. • Para o tratamento cirúrgico de melanoma cutâneo inicial.
Cirurgião Oncológico e outros Cirurgiões Especialistas	<ul style="list-style-type: none"> • Para detecção precoce de lesões pigmentadas suspeitas, particularmente em indivíduos com risco aumentado de ter melanoma. • Para a avaliação clínica e biópsia de lesões de pele suspeitas de melanoma. • Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas. • Para o tratamento cirúrgico de melanoma cutâneo em qualquer estágio tumoral ou recidivado, inclusive biópsia de linfonodo sentinela, com ou sem linfadenectomia. • Para tratamento cirúrgico paliativo de metástases viscerais e no SNC. • Para acompanhar os pacientes tratados cirurgicamente.
Oncologista Clínico e Oncologista Pediátrico	<ul style="list-style-type: none"> • Para a avaliação clínica e encaminhamento de casos de lesões de pele suspeitas de melanoma. • Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas. • Para avaliar, indicar e encaminhar casos para radioterapia. • Para avaliar, indicar, prescrever e monitorar tratamento sistêmico adjuvante. • Para avaliar, indicar, prescrever e monitorar tratamento sistêmico paliativo. • Para acompanhar os pacientes tratados.
Médico Nuclear	<ul style="list-style-type: none"> • Para linfocintilografia pré-operatória se for realizado biópsia de linfonodo sentinela. • Para interpretação dos respectivos exames cintilográficos.
Médico Patologista	<ul style="list-style-type: none"> • 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).
Radioterapeuta (Radioncologista)	<ul style="list-style-type: none"> • Para discutir a conduta terapêutica em equipe de especialistas. • Para avaliar, indicar, prescrever e monitorar a radioterapia. • Para acompanhar os pacientes tratados.

Fonte: Tabela adaptada de Swetter et al.¹

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.

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

03.04.01.040-5 - RADIOTERAPIA DE PELE

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

Quimioterapia paliativa – adulto

03.04.02.023-0 - Quimioterapia Paliativa do Melanoma Maligno avançado

(metastático/recidivado/inoperável)

03.04.05.032-6 - Quimioterapia de melanoma maligno

Quimioterapia de Tumores de Crianças e Adolescentes - até 18 anos

03.04.07.001-7 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 1ª linha

03.04.07.002-5 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência – 2ª linha (primeira recidiva)

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swetter, S., Wells, M., Albertini, J. & Elston, D. Cutaneous Melanoma. *Medscape* (2019).
2. Ribas, A., Read, P. & Slingluff Jr, C. Cutaneous Melanoma. in *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology* (eds. DeVita Jr, V., Lawrence, T. & Rosenberg, S.) 1510–60 (Wolters Kluwer Health, 2015).
3. Kang, S. *et al.* *Fitzpatrick's Dermatology*. (2019).
4. Polsky, D. & Cordon-Cardo, C. Oncogenes in melanoma. *Oncogene* **22**, 3087–3091 (2003).
5. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2018*. (American Cancer Society, 2018).
6. Dimitriou, F. *et al.* The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr. Oncol. Rep.* **20**, 87 (2018).
7. Nasierowska-Guttmejer, A. *et al.* Sentinel lymph node biopsies in patients with malignant melanoma — qualifying principles and histopathological assessment (2017). *Nowotwory. J. Oncol.* **67**, 41–47 (2017).
8. Bevona, C., Goggins, W., Quinn, T., Fullerton, J. & Tsao, H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch. Dermatol.* **139**, 1620–4; discussion 1624 (2003).
9. Haenssle, H. A. *et al.* Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA dermatology* **152**, 291–298 (2016).
10. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. cancer* **136**, E359-86 (2015).
11. Bakos, L. *et al.* Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int. J. Dermatol.* **41**, 557–562 (2002).
12. Gandini, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur. J. Cancer* **41**, 2040–2059 (2005).
13. Boyle, P., Maisonneuve, P. & Doré, J. F. Epidemiology of malignant melanoma. *Br. Med. Bull.* **51**, 523–547 (1995).



14. Mendes, G. L. Q., Koifman, R. J. & Koifman, S. Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980-2005. *J. Toxicol. Environ. Health. A* **73**, 850–857 (2010).
15. Simard, E. P., Ward, E. M., Siegel, R. & Jemal, A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA. Cancer J. Clin.* **62**, 118–128 (2012).
16. Tsao, H., Atkins, M. B. & Sober, A. J. Management of cutaneous melanoma. *N. Engl. J. Med.* **351**, 998–1012 (2004).
17. Little, E. G. & Eide, M. J. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol. Clin.* **30**, 355–361 (2012).
18. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estatísticas de Câncer. (2021).
19. Whiteman, D. C., Green, A. C. & Olsen, C. M. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J. Invest. Dermatol.* **136**, 1161–1171 (2016).
20. Gandini, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur. J. Cancer* **41**, 45–60 (2005).
21. Thompson, J. F., Scolyer, R. A. & Kefford, R. F. Cutaneous melanoma. *Lancet (London, England)* **365**, 687–701 (2005).
22. Doherty, G. & Way, L. *Cirurgia - diagnóstico e tratamento*. (Guanabara-Koogan, 2004).
23. Burns, D. *et al.* The Pathogenesis and Clinical Management of Cutaneous Melanoma: An Evidence-Based Review. *J. Med. Imaging Radiat. Sci.* **50**, 460-469.e1 (2019).
24. Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R. & Alaibac, M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* **28**, 1005–1011 (2014).
25. Kubica, A. W. & Brewer, J. D. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin. Proc.* **87**, 991–1003 (2012).
26. Joosse, A. *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.* **31**, 2337–2346 (2013).
27. Liu, F. *et al.* 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.* **26**, 128–135 (2013).
28. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2017. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 7–30 (2017).
29. Courtenay, W. H. Constructions of masculinity and their influence on men’s well-being: a theory of gender and health. *Soc. Sci. Med.* **50**, 1385–1401 (2000).
30. Ghiasvand, R., Weiderpass, E., Green, A. C., Lund, E. & Veierød, M. B. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **34**, 3976–3983 (2016).

31. Watts, C. G. *et al.* Sunscreen Use and Melanoma Risk Among Young Australian Adults. *JAMA dermatology* **154**, 1001–1009 (2018).
32. Green, A. C., Williams, G. M., Logan, V. & Strutton, G. M. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 257–263 (2011).
33. Kittler, H., Pehamberger, H., Wolff, K. & Binder, M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet. Oncol.* **3**, 159–165 (2002).
34. Cestari, T. F., 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.* **9**, S140 (1997).
35. Freedber, I. *et al.* *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* (McGraw-Hill Professional, 2003).
36. Canadian Cancer Society. Melanome. (2019).
37. Callender, G. G. *et al.* Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am. J. Surg.* **202**, 655–659 (2011).
38. Balch, C. M. *et al.* Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann. Surg. Oncol.* **20**, 3961–3968 (2013).
39. Thompson, J. F. *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.* **29**, 2199–2205 (2011).
40. Neuman, H. B. *et al.* A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* **15**, 2034–2041 (2008).
41. Abbasi, N. R. *et al.* Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* **292**, 2771–2776 (2004).
42. Healsmith, M. F., Bourke, J. F., Osborne, J. E. & Graham-Brown, R. A. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* **130**, 48–50 (1994).
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Cutaneous melanoma.* (SIGN publication no. 146). (2017).
44. Sullivan, R. J. & Flaherty, K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene* **32**, 2373–2379 (2013).
45. Nissan, M. H. *et al.* Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res.* **74**, 2340–2350 (2014).
46. Hayward, N. K. *et al.* Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* **545**, 175–180 (2017).
47. Kulikova, K., Kibardin, A., Gnuchev, N., Georgiev, G. & Larin, S. Wnt signaling pathway and its significance for melanoma development. *CTM Mod. Technol. Med.* 107–11 (2012).
48. Sullivan, R. J. The role of mitogen-activated protein targeting in melanoma beyond BRAFV600. *Curr.*



Opin. Oncol. **28**, 185–191 (2016).

49. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* **161**, 1681–1696 (2015).
50. Vestergaard, M. E., Macaskill, P., Holt, P. E. & Menzies, S. W. 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.* **159**, 669–676 (2008).
51. Swetter, S. M. *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* **19**, 364–376 (2021).
52. Atkins, M. B. *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.* **26**, 5748–5754 (2008).
53. Bastian, B. C. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu. Rev. Pathol.* **9**, 239–271 (2014).
54. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8th Edition Cancer Staging System in electronic format. (2017).
55. Dinnes, J. *et al.* Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2018) doi:10.1002/14651858.CD011902.pub2.
56. Kyrgidis, A. *et al.* Does pregnancy influence melanoma prognosis? A meta-analysis. *Melanoma Res.* **27**, 289–299 (2017).
57. Still, R. & Brennecke, S. Melanoma in pregnancy. *Obstet. Med.* **10**, 107–112 (2017).
58. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. *Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.* (2008).
59. Broer, N. *et al.* A proposal for the timing of management of patients with melanoma presenting during pregnancy. *J. Surg. Oncol.* **106**, 36–40 (2012).
60. Garbe, C. *et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur. J. Cancer* **48**, 2375–2390 (2012).
61. Ribero, S. *et al.* Association of Histologic Regression in Primary Melanoma With Sentinel Lymph Node Status: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology* **151**, 1301–1307 (2015).
62. Requena, C. *et al.* [Problems in defining melanoma regression and prognostic implication]. *Actas Dermosifiliogr.* **100**, 759–766 (2009).
63. Kang, S., Barnhill, R. L., Mihm, M. C. J. & Sober, A. J. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J. Cutan. Pathol.* **20**, 126–129 (1993).
64. Ribero, S. *et al.* Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **30**, 2030–2037 (2016).



65. Gualano, M. R. *et al.* Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* **178**, 357–362 (2018).
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.* **78**, 112–126 (2011).
67. Hanna, S., Lo, S. N. & Saw, R. P. M. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* **47**, 1558–1574 (2021).
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.* **26 Suppl 5**, v126-32 (2015).
69. Damsky, W. E., Rosenbaum, L. E. & Bosenberg, M. Decoding melanoma metastasis. *Cancers (Basel)*. **3**, 126–163 (2010).
70. Jonjić, N. *et al.* Predictive Value of Intraoperative Sentinel Lymph Node Imprint Cytology Analysis for Metastasis in Patients with Melanoma. *Acta Dermatovenerol. Croat.* **25**, 99–106 (2017).
71. Wright, F. *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)*. **23**, 572–578 (2011).
72. Faries, M. B. *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **376**, 2211–2222 (2017).
73. Leiter, U. *et al.* Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* **17**, 757–767 (2016).
74. Ranieri, J. M., Wagner, J. D., Wenck, S., Johnson, C. S. & Coleman, J. J. 3rd. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* **13**, 927–932 (2006).
75. Wong, S. L. & Coit, D. G. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr. Opin. Oncol.* **16**, 155–160 (2004).
76. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, T. e I. E. D. de G. e I. de T. em S. *Quimioterapia adjuvante com alfainterferona no tratamento do melanoma cutâneo.* (2013).
77. Mocellin, S., Lens, M. B., Pasquali, S., Pilati, P. & Chiarion Sileni, V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane database Syst. Rev.* CD008955 (2013) doi:10.1002/14651858.CD008955.pub2.
78. Ives, N. J. *et al.* Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **82**, 171–183 (2017).
79. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, T. e I. E. *Relatório de recomendação nº 391 de outubro de 2018 - Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático.* (2018).
80. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, I. e I. E. *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. (2020).

81. 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* **7**, e014880 (2017).
82. Pasquali, S., Hadjinicolaou, A. V., Chiarion Sileni, V., Rossi, C. R. & Mocellin, S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane database Syst. Rev.* **2**, CD011123 (2018).
83. Zoratti, M. J., Devji, T., Levine, O., Thabane, L. & Xie, F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treat. Rev.* **74**, 43–48 (2019).
84. Khan, M. K., 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.* **4**, 137–148 (2011).
85. Khan, N., Khan, M. K., Almasan, A., Singh, A. D. & Macklis, R. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **80**, 645–654 (2011).
86. Burmeister, B. H. *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.* **13**, 589–597 (2012).
87. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v4.0.
88. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. *Bula profissional alfainterferona 2b recombinante.* (2021).
89. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. *Bula OPDIVO (nivolumabe) Solução injetável 10mg/ml.* (2021).
90. MSD. *Bula KEYTRUDA pembrolizumabe solução injetável 100mg/4mL.* (2021).

APÊNDICE 1

GRAVIDADE DOS EVENTOS ADVERSOS DE ACORDO 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: medicamento significativo, 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 5.⁸⁷

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 08/04/2013) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10/11/2009.

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 da DDT com os novos estudos dos medicamentos biológicos indicados para o tratamento do melanoma, bem como a revisão dos dados de incidência da doença.

2. EQUIPE DE ELABORAÇÃO E PARTES INTERESSADAS**2.1. Colaboração externa**

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

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

A proposta de atualização destas Diretrizes do Melanoma Cutâneo foi apresentada na 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 em Saúde (SAES) e Secretaria Especial e Saúde Indígena (SESAI). Os membros presentes recomendaram que esta DDT fosse encaminhada para o Grupo Elaborador, para que procedesse com as adequações necessárias conforme sugerido, e que retornasse para posterior apreciação nesta Subcomissão, e caso aprovada seja submetida para apreciação da Conitec.

2.3. Consulta pública

AINDA NÃO REALIZADA

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 (irressecável ou metastático).

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.

