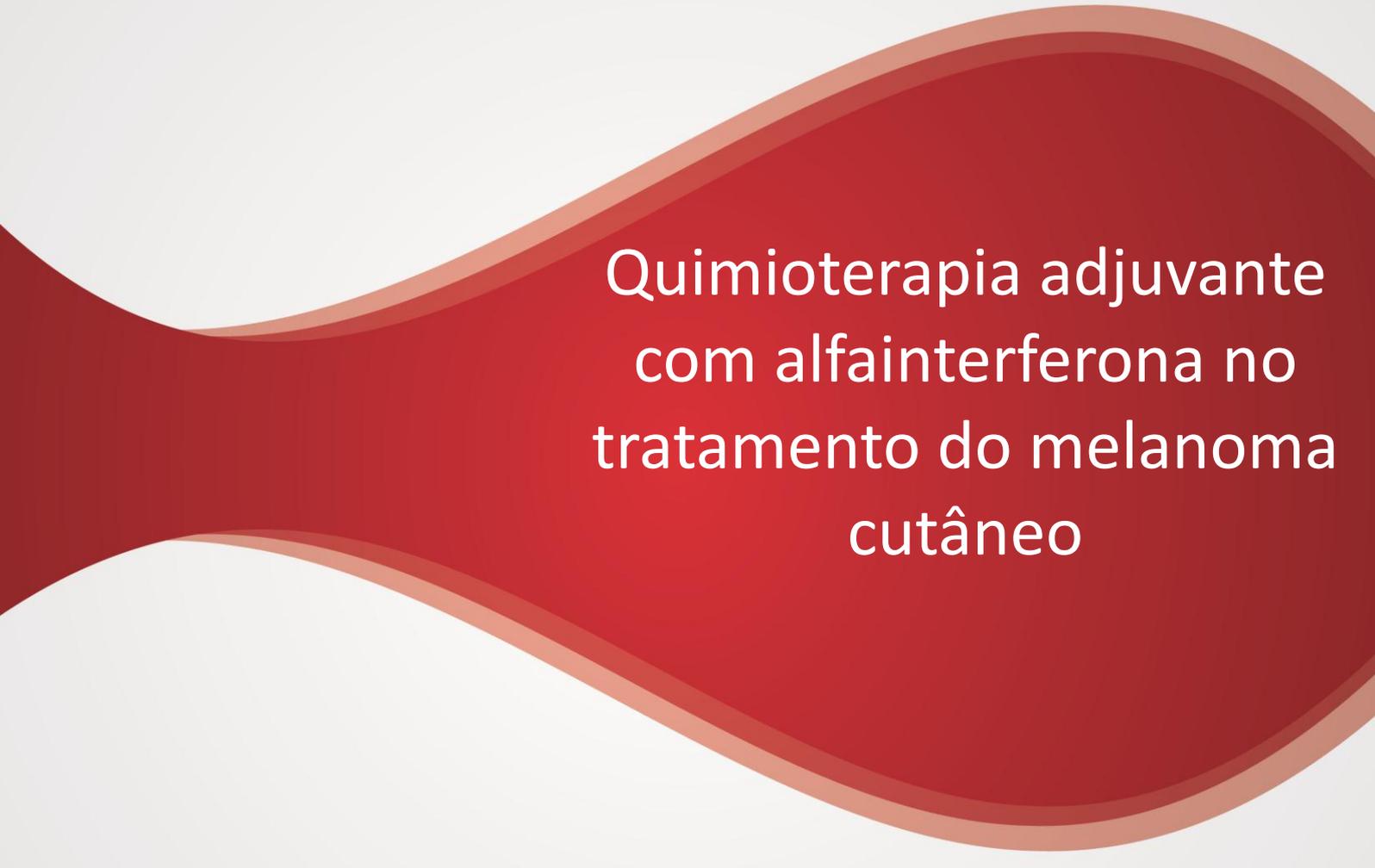


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Quimioterapia adjuvante com alfainterferona no tratamento do melanoma cutâneo

Janeiro de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 17

2012 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (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 (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO	6
3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS.....	9
4. ESTIMATIVA DO IMPACTO FINANCEIRO.....	17
5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	18
6. CONSULTA PÚBLICA.....	19
7. DELIBERAÇÃO FINAL.....	19
8. DECISÃO.....	20
9. REFERÊNCIAS	21

DEMANDANTE: SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE (SAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

1. INTRODUÇÃO

O melanoma maligno é, entre as neoplasias malignas de pele, o de pior prognóstico e tem sua origem a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo seu principal sítio primário a pele. A maioria dos melanomas (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes [1]. O desenvolvimento do tumor é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular. Estas alterações podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais, ou por alteração estrutural dos cromossomos.

Os melanomas apresentam uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, sendo seguido por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e não tratado no início, o melanoma tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação [1, 2].

O melanoma é o menos frequente entre os tumores de pele (que também incluem carcinomas basocelulares e epidermóides), representando 4% do total dos cânceres cutâneos [3]. Entretanto, apesar de ter uma incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. Muito mais frequente em pessoas de pele clara, o melanoma afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos [4]. O melanoma cutâneo acomete ambos os sexos em igual proporção, sendo no homem mais comum no dorso e na mulher nos membros inferiores [1].

Nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevivência dos pacientes com melanoma, principalmente devido à sua detecção precoce. A sobrevivência média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e 56% nos países em desenvolvimento. [3,8]. O melanoma geralmente tem um bom prognóstico,

com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estágio inicial, Devido a isso, a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

O principal fator prognóstico dos tumores primários é a profundidade da sua invasão (espessura) [2]. Na sequência, a ulceração, também reconhecida pelo exame patológico, é o segundo fator prognóstico independente mais importante [1], mas também são relevantes a ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, a alta taxa mitótica, a invasão vascular, a invasão linfonodal e as metástases à distância.

O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Para os pacientes com doença avançada, as únicas variáveis de significado prognóstico são o número de metástases locais, ressecabilidade cirúrgica, duração da remissão e localização das metástases. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6 a 9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática. Apesar dos avanços na quimioterapia, inclusive na imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado [1].

2. DIAGNÓSTICO e ESTADIAMENTO

2.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico parte da suspeita clínica de uma lesão de pele. Geralmente, o paciente se queixa do surgimento de uma nova lesão pigmentada, ou modificações de tamanho, forma ou cor de um nevo melanocítico pré-existente. Características como assimetria (A), bordas irregulares ou mal definidas (B), coloração mista (C) e diâmetro maior do que 5 mm (D), chamados critérios ABCD, são achados reconhecidamente suspeitos quando presentes em lesões melanocíticas e já podem ser detectadas nas fases iniciais de desenvolvimento do tumor [2].

A dermatoscopia é um método não invasivo que permite visualizar *in vivo* a distribuição da melanina na epiderme e derme superficial e analisar mais detalhadamente as lesões pigmentares, permitindo diferenciar, muitas vezes, outras doenças clinicamente confundidas com melanoma, como carcinomas basocelulares

pigmentados e ceratoses seborreicas. Este método é de extrema utilidade, quando empregado por profissional experiente [14]. Estudos demonstram uma maior especificidade da dermatoscopia em relação ao exame da lesão a olho nu. São critérios dermatoscópicos sugestivos do diagnóstico de melanoma: pigmentação assimétrica, pseudópodes (estrias irregulares na periferia da lesão), véu cinza azulado (áreas de regressão tumoral) e arquitetura vascular atípica [1,16].

2.2 BIÓPSIA EXCISIONAL E CONFIRMAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Os pacientes com lesões suspeitas de melanoma devem realizar biópsia excisional da lesão com margens de 1-2 mm de pele normal, sendo o diagnóstico confirmado pelo exame histopatológico da lesão. A biópsia incisional é aceitável somente quando a excisional não puder ser realizada, devido ao tamanho ou localização da lesão. Nestes casos, a escolha do local a ser biopsiado deve ser a porção mais enegrecida ou mais elevada da lesão clínica. Raspagens (*shavings*) e curetagens são completamente contraindicados como métodos para biópsia porque impossibilitam a avaliação de toda a espessura tumoral e realização do estadiamento pelo exame histopatológico [2].

Devem ser descritos no exame anátomo-patológico os seguintes achados: diagnóstico e subtipo de melanoma, margens, presença de crescimento radial somente ou vertical associado, espessura tumoral (nível de Clark e índice de Breslow), presença de ulceração, invasão vascular ou perineural, regressão, infiltrado inflamatório e número de mitoses [1,9].

A profundidade (invasão) do tumor é um determinante fundamental do prognóstico e do tratamento e é descrita de duas maneiras: o índice de Breslow, que avalia a profundidade do tumor em milímetros (que atualmente é o principal fator usado para estadiamento do melanoma cutâneo e base indispensável para o tratamento), e o nível de Clark, que descreve a invasão neoplásica em cinco níveis em relação às camadas da pele [6, 9]:

- Nível I: o tumor envolve somente a epiderme;

- Nível II: envolve a epiderme e parte da derme papilar;
- Nível III: o tumor preenche a derme papilar;
- Nível IV: envolve a derme reticular; e
- Nível V: invade as camadas de gordura da pele - a hipoderme.

2.3. Estadiamento

A extensão do tumor na pele e além dela (estadiamento clínico) é que definirá o tratamento clínico e o prognóstico dos pacientes. A definição do estágio clínico é realizada pela definição dos critérios de tamanho do tumor em relação à profundidade na derme (T, definido patologicamente – pT1 a pT4), acometimento linfonodal (N0 a N3) e ausência (M0) ou presença (M1) de metástase à distância, adotando-se as seguintes categorias e subcategorias [15,17]:

Melanoma Cutâneo - Grupamento por Estádios Clínicos			
ESTÁDIO	TUMOR	LINFONODOS	METÁSTASE À DISTÂNCIA
Estádio 0	pTis	N0	M0
Estádio I	pT1	N0	M0
Estádio IA	pT1a	N0	M0
Estádio IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Estádio IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Estádio IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Estádio IIC	pT4b	N0	M0

Estádio III	Qualquer pT	N1, N2, N3	M0
Estádio IIIA	pT1a-4a	N1a, N2a	M0
Estádio IIIB	pT1a-4a	N1b, N2b, N2c	M0
	pT1b-4b	N1a, N2a, N2c	M0
Estádio IIIC	pT1b-4b	N1b, N2b	M0
	Qualquer pT	N3	M0
Estádio IV	Qualquer pT	Qualquer N	M1

3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário [8,13].

3.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO

3.1.1 AMPLIAÇÃO DE MARGENS

Após o diagnóstico e o estadiamento, quando o tumor não é metastático, é realizada a ampliação da excisão local, pois a excisão com margens estreitas é acompanhada geralmente por recidiva local, já que lesões satélites são bastante comuns [2,9]. A definição da margem a ser ampliada é definida pela espessura tumoral. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2011 [18] mostra que não existe diferença significativa para a sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre a realização de ampliação de margens amplas (maiores de 4-5 cm) ou reduzidas. Este estudo corrobora meta-análises anteriores [19-22] e recomenda as seguintes margens:

- Melanoma *in situ*: margem de 0,5 cm ou Nível I de Clark;

- Melanoma com espessura menor de 1 mm ou Nível de Clark maior de II e menor ou igual a III: 1,0 cm de margem;
- Melanoma com espessura menor ou igual a 1 mm e Nível de Clark igual ou maior a IV ou com ulceração: 1,0 cm de margem - considerar biópsia de linfonodo sentinela;
- Melanoma com espessura entre 1,01 e 2,00 mm: 1,0 a 2,0 cm de margem - considerar biópsia de linfonodo sentinela;
- Melanoma com espessura entre 2,01 e 4,00 mm: margem igual ou maior que 2,00 cm - considerar biópsia de linfonodo sentinela.

3.1.2 LINFONODO SENTINELA

No passado, havia controvérsias com relação à dissecação eletiva dos linfonodos da cadeia de drenagem da área topográfica do melanoma. A biópsia do primeiro linfonodo de drenagem (Linfonodo Sentinela - LS) permite a avaliação do acometimento linfático regional. Não havendo metástase no LS, há mais de 95% de possibilidade de que não haja doença metastática naquela cadeia. A retirada de amostra do LS poupa os pacientes da morbidade associada com dissecações linfáticas extensas e por vezes desnecessárias [18].

A indicação para realização de biópsia do LS é um assunto amplamente discutido. O Grupo Brasileiro de Melanoma – GBM (acesso: www.gbm.org.br) indica que o procedimento deve ser realizado em casos de lesões que apresentem índice de Breslow maior ou igual a 0,76 cm, sem evidências clínicas, radiológicas ou histopatológicas de metástase, e em casos de lesões menores que 0,76 cm associadas a ulceração ou regressão tumoral.

É realizada a linfocintilografia pré-operatória para determinar o primeiro linfonodo de drenagem da cadeia linfonodal acometida pelo tumor. Realiza-se com o uso de corante azul patente e o gama probe intra-operatório. É realizada então a biópsia do LS (determinado pela linfocintilografia) e procedido ao exame patológico. Caso haja LS positivo, a linfadenectomia deve ser realizada [23]. Quando há ausência de metástase para linfonodo, o paciente é acompanhado clinicamente e com exames

periódicos, e, ficando o linfonodo acometido pelo melanoma, indica-se a linfadenectomia seletiva. Apenas a retirada dos linfonodos regionais metastáticos não aumenta comprovadamente a sobrevida dos doentes, mas diminui a recorrência local e auxilia na identificação dos pacientes que podem ser beneficiados pela terapia adjuvante – tratamento complementar para o tumor primário [24].

3.1.3 Esvaziamento Linfático e Ressecção

Pacientes com linfonodos palpáveis ou com biópsia positiva para linfonodo sentinela devem ser submetidos à dissecação formal de todos os linfonodos da respectiva cadeia de drenagem. A presença de metástases linfáticas pode significar doença sistêmica, o que confere ao paciente um prognóstico sobrevida de 40% em 5 anos [2].

3.1.4 Ressecção de Metástases à Distância

Pode-se recomendar em alguns casos selecionados. Baseia-se em relatos de séries de pacientes com metástase pulmonar, hepática ou cerebral única, que, após a ressecção cirúrgica, apresentaram maior sobrevida em comparação com casos não operados [25]. Existem também relatos de casos com longas sobrevidas e mesmo cura em pacientes submetidos à ressecção de metástase isolada tardia. A intenção de uma ressecção curativa de metástase pode ser considerada para pacientes com estado geral preservado, longo tempo de evolução livre de recidivas e tumores com comportamento biológico menos agressivo que possibilitam ressecções de menor morbi-mortalidade.

3.2 Tratamento Adjuvante Sistêmico

A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se ao diagnóstico em estágios iniciais da doença (I e IIA: tumor localizado ou menor de 4 mm de espessura, sem ulceração ou igual ou menor de 2 mm de espessura com ulceração) tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos [1,2,8]. Nesses pacientes, a cirurgia é curativa em 70% a 90% dos casos. Em comparação, a doença em estágio IIB (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura, sem ulceração, ou com 2,01-4,0 mm de

espessura com ulceração), em estágio IIC (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura com ulceração) ou em estágio da doença III (acometimento linfático regional) estão associados com um risco de 30% a 80% de recorrência. Estes grupos de alto risco têm sido o foco principal dos estudos que avaliaram a eficácia da terapia adjuvante [2,8].

Nos últimos 30 anos, uma série de terapias tem sido testada em um esforço para reduzir as taxas de recorrência em populações de alto risco, incluindo a quimioterapia adjuvante com antineoplásicos como a dacarbazina, ou agentes com ação autoimune e vacinas, como a vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) e *Corynebacterium parvum*, ou levamisol e agentes hormonais, tais como acetato de megestrol. Apesar de resultados iniciais promissores, nenhum destes agentes utilizados isoladamente ou em combinação provou benefício quando comparado a qualquer observação ou placebo em ensaios clínicos randomizados (ECR) [6,9].

Os resultados mais promissores foram relatados com alfa-interferona (IFN- α), que se tornou uma opção de tratamento na Europa e EUA para pacientes com melanoma ressecado com linfonodo positivo (estágio clínico III) e pode ser considerado para pacientes com linfonodos negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30% a 40% ou mais (estágio IIB e IIC) [6,9].

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) com altas doses de IFN- α adjuvante (indução de 20 milhões de unidades internacionais (UI)/m²/dia de D1-D5 durante 4 semanas seguido de manutenção 10 milhões de UI/m² 3 vezes por semana durante 11 meses - ECOG1684) mostraram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de recidiva. No entanto, os resultados em termos de sobrevida global têm sido conflitantes [26-30]. Vários ECR avaliaram doses mais baixas (indução de 10 milhões de UI/dia de D1-D5 durante 4 semanas seguidos de 5 milhões de UI 3x semana durante 2 anos - EORTC 18952) de IFN- α isoladamente ou em combinação com interleucina-2 (IL-2) para determinar se eficácia semelhante poderia ser alcançada com menor toxicidade. Embora alguns desses estudos tenham demonstrado um benefício na sobrevida livre de recidiva para o braço de IFN- α em relação ao placebo, principalmente em pacientes com melanomas de 1,5-4 mm de espessura, este

benefício foi perdido assim que o tratamento foi interrompido, levantando a possibilidade de que o tratamento prolongado pode ser necessário [31-33]. Globalmente, os ECRs com doses intermediárias ou baixas demonstraram menos benefícios do que a observada com altas doses de IFN-a adjuvante em termos de sobrevida global.

O estudo EORTC 18952 [34] com IFN-a em doses intermediárias no braço com duração de 25 meses mostrou um aumento absoluto de 7,2% no intervalo livre de metástase e de 5,4% em sobrevida global. Em pacientes com doença de pouco volume (acometimento linfonodal microscópico), a magnitude da redução de risco foi maior. Outro estudo com IFN peguilado com duração de 5 anos *versus* observação (EORTC 18991) [35] não demonstrou aumento de sobrevida global (HR 0,90 IC95% 0,77-1,06, $p = 0,2$). Eggermont e colegas, em uma análise combinada destes dois estudos, não demonstraram benefícios sobre a sobrevida global dos doentes [36].

Wheatley *et al.* [37] realizaram a primeira importante meta-análise da literatura baseada em estudos randomizados de IFN-a adjuvante *versus* observação em pacientes com melanoma de alto risco. A análise de 12 estudos permitiu aos autores concluir que a sobrevida livre de recidiva foi melhor com IFN-a (HR para recidiva, 0,83, 95% CI, 0,77-0,90 [$P < 0,0001$]), correspondente a 17% de redução do risco de recorrência. Entretanto, não houve benefício em termos de sobrevida global (HR para mortalidade, 0,93, 95% CI, 0,85-1,02 [$P < 0,1$]). Posteriormente, uma serie de autores publicou diversas meta-análises sugerindo um benefício conflitante ou apenas modesto em termos de sobrevida global para interferon adjuvante particularmente em pacientes de alto risco e com tumores ulcerados. [38-40].

Recentemente, uma meta-análise [41] com base em 14 estudos randomizados publicados entre 1990 e 2008, com pacientes de alto risco, demonstrou um aumento de sobrevida global (HR 0,89, 95% CI 0,83-0,96), contudo não foi capaz de identificar um esquema terapêutico ideal de IFN-a ou qual a duração mais adequada de tratamento. Garbe e colegas também publicaram uma revisão sistemática recentemente e demonstraram que a sobrevida global entre os pacientes com melanoma foi melhorada com IFN-a adjuvante em comparação ao grupo controle (p

0,03; OR 0,88, IC 95% 0,79-0,99), independentemente da dose ou peguilação do IFN-a adjuvante [42].

Embora o impacto na sobrevida seja pequeno, algumas meta-análises demonstram um benefício em termos de mortalidade na faixa de 3% a 5% em 5 anos. Decisões de tratamento para pacientes com alto risco devem ser individualizados, baseado em uma estimativa do risco de recaída do paciente de acordo com os critérios de estadiamento TNM e comorbidades. ECR que explorem outras terapias nessa população de pacientes ainda são necessários, e o uso de IFN-a adjuvante deve ser discutido com pacientes no que diz respeito ao seu risco-benefício. É importante salientar que o tratamento com IFN-a tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e efeitos colaterais que limitam seu uso prolongado, principalmente com doses mais altas.

3.3 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, o tempo médio de sobrevida estimado é em torno de 8 meses (com variação de mais ou menos 2 meses), e só 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico [43]. A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses doentes, porém a paliação de sintomas, respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e podem beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados.

Os quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são a dacarbazina, a temozolomida (análogo da dacarbazina, porém muitíssimo mais caro), as nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (os alcaloides da vinca e taxanos). As taxas de respostas são semelhantes e os efeitos colaterais e tolerância ao tratamento variam de acordo com medicamento escolhido [42].

A IFN foi a primeira citocina recombinante utilizada no tratamento do melanoma metastático. A incorporação de uma molécula de polietilenoglicol ao IFN (alfapeginterferona – PEG-IFN) que aumenta a meia-vida do IFN e permite

administração menos frequente, parece ser igualmente eficaz [49]. Estudos iniciais com IFN tiveram uma taxa de resposta objetiva de 16%, e cerca de 1/3 das respostas foram completas [50]. Em contraste com quimioterapia com outros antineoplásicos, as respostas foram, por vezes, adiadas para até 6 meses após o início da terapia. A utilidade do IFN em pacientes com melanoma metastático é limitada uma vez que as respostas do tumor têm sido largamente confinadas aos pacientes com pequenos volumes de doença no tecido cutâneo e a duração média da resposta é de apenas 4 meses [51]. Devido a isso, o uso de IFN não é recomendado na prática clínica para pacientes com melanoma maligno em estágios avançados.

Algumas vacinas têm sido estudadas na esperança de aumentar o reconhecimento imunológico e respostas antitumorais através da apresentação de antígenos e melhorar a capacidade de respostas de memória das células T. O maior conhecimento dos epítomos antigênicos que são relevantes e capazes de induzir uma imunidade antitumoral levou a uma variedade de condutas com a utilização de vacinas. Embora bem toleradas, as vacinas raramente têm sido monitoradas com métodos suficientemente críticos para detectar se a vacina induziu ou não uma resposta imune. ECR em pacientes metastáticos não conseguiram melhorar a eficácia do tratamento, particularmente no que diz respeito à sobrevida global e, atualmente, o uso de vacinas não é recomendado fora de estudos clínicos [27, 52-53].

A utilização de agentes hormonais, particularmente o tamoxifeno, pode trazer benefício em alguns pacientes com melanoma metastático. Uma meta-análise comparando a quimioterapia com tamoxifeno como agente único ou em combinação com outras modalidades de tratamento *versus* o não uso de tamoxifeno foi recentemente publicada [54]. Nove ECR foram selecionados, e o uso de tamoxifeno teve uma maior probabilidade de resposta com risco relativo de 1,36 (95% CI: 1,04-1,77, P = 0,02), no entanto não houve melhora na mortalidade absoluta em 1 ano. A incidência de toxicidade hematológica foi maior no grupo que utilizou o tamoxifeno, e análises de subgrupo mostraram que pacientes do sexo feminino tinham mais chances de responder. A associação de outros quimioterápicos com o tamoxifeno aumenta as taxas de resposta, mas a custo de uma maior toxicidade e sem aumento da sobrevida

global. Seu uso em associação com outros agentes não está recomendado na prática clínica.

A estratégia de “bioquimioterapia”, utilizando a associação de quimioterápicos como cisplatina, vimblastina e dacarbazina com a IFN ou IL-2, aumenta as taxas de resposta, mas ainda não significativamente a sobrevida global, em comparação com quimioterapia sozinha, em ECR de fase II e III [55-56]. Em duas revisões sistemáticas anteriores a 2004, uma avaliando 41 ECR e outra avaliando 20 ECR utilizando vários esquemas de tratamento, incluindo estes esquemas quimioterápicos, nenhuma delas evidenciou melhora na sobrevida sem progressão ou na sobrevida global dos doentes; apenas observou-se melhora nas taxas de resposta objetiva [47, 57]. Meta-análises publicadas posteriormente confirmaram as informações anteriores de que a associação de quimioterápicos com IFN e IL-2, ou “bioquimioterapia”, não trazem benefícios em termos de sobrevida global, mas somente aumento das taxas de resposta objetiva e ao custo de uma maior toxicidade. [58-60].

Resumindo, nenhum tratamento medicamentoso demonstrou ser mais eficaz e custo-efetivo do que a dacarbazina (250 mg/m² de D1-D5 ou 1.000 mg/m² no D1 a cada 4 semanas EV por 4-6 ciclos); recomendando-se, portanto, o seu uso em pacientes bem selecionados com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico. O uso de IL-2, IFN, vacinas, hormônios ou “bioquimioterapia” não tem impacto em termos de sobrevida global e não oferecem vantagens significativas em relação a quimioterapia padrão em primeira linha.

3.4 RADIOTERAPIA

O melanoma tem sido considerado historicamente como um tumor resistente à radioterapia, quando comparado a outros tipos de cânceres [61]. Embora o tratamento curativo seja a cirurgia de ressecção completa da lesão primária, a radioterapia permanece tendo utilidade, em casos selecionados, quando o resultado cosmético for desfavorável quando a cirurgia é empregada, principalmente em estruturas da região da face e cabeça e pescoço. A radioterapia permanece com uma modalidade de tratamento paliativo principalmente em sistema nervoso central,

coluna vertebral e ossos. O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida global. Pode ser considerada em pacientes com alto risco de recidiva local após linfadenectomia radical, mas não está isento de toxicidade adicional e o risco-benefício deve ser amplamente discutido com os pacientes antes da sua utilização. Novas modalidades terapêuticas como radiocirurgia e novas técnicas de radioterapia ainda estão sendo investigadas em estudos clínicos para avaliação da melhor eficácia clínica [62-63].

4. ESTIMATIVA DO IMPACTO FINANCEIRO

A estimativa do número de casos novos anuais de melanoma cutâneo para 2012 e 2013, no Brasil, é de 6.230 casos (3.170 entre os homens e 3.060 entre as mulheres). [BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. INCA, 2011.]

Dados dos registros de câncer de base hospitalar (Sistema de Registro Hospitalar de Câncer (SisRHC) – Tabulador Público e Fundação Oncocentro de São Paulo - Registro Hospitalar de Câncer) mostram que 19% dos casos com o estadiamento informado estejam em estágio III.

O preço de 1.000.000 de UI de Alfa-interferona comprada de Biomanguinhos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica – DAF/SCTIE/MS é R\$ 7,51 e o preço máximo de venda ao governo (PMVG) da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é R\$ 16,33.

Assim, considerando as doses altas e médias preconizadas; que 19% dos 6.230 casos estimados para 2012 estejam em estágio III; e os preços de aquisição acima, os custos por tratamento e anuais seriam:

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE DO MELANOMA CUTÂNEO COM INTERFERONA ALFA										
DOSE DIÁRIA	D1 a D5 durante 4 SEMANAS	3 x por semana durante 11 MESES	CUSTO POR TRATAMENTO Biomanguinhos (*)	CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO Biomanguinhos (*)	CUSTO POR TRATAMENTO PMVG (**)	CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO PMVG (**)	CUSTO TOTAL Biomanguinhos	CUSTO TOTAL PMVG	CUSTO ANUAL Biomanguinhos	CUSTO ANUAL PMVG
20 milhões /dia	400.000.000		3.004,00	3.004,00	6.532,00	6.532,00	3.555.834,80	7.731.928,40	3.555.834,80	7.731.928,40
10 milhões /dia		1.320.000.000	9.913,20	9.913,20	21.555,60	21.555,60	11.734.254,84	25.515.363,72	11.734.254,84	12.757.681,86
CUSTO DO TRATAMENTO COM ALTAS DOSES			12.917,20	12.917,20	28.087,60	28.087,60	15.290.089,64	33.247.292,12	15.290.089,64	20.489.610,26
DOSE DIÁRIA	D1 a D5 durante 4 SEMANAS	3 x por semana durante 24 MESES	CUSTO POR TRATAMENTO Biomanguinhos (*)	CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO Biomanguinhos (*)	CUSTO POR TRATAMENTO PMVG (**)	CUSTO ANUAL DO TRATAMENTO PMVG (**)	CUSTO TOTAL Biomanguinhos	CUSTO TOTAL PMVG	CUSTO TOTAL Biomanguinhos	CUSTO ANUAL PMVG
10 milhões /dia	200.000.000		1.502,00	1.502,00	3.266,00	3.266,00	1.777.917,40	3.865.964,20	1.777.917,40	3.865.964,20
5 milhões /dia		1.440.000.000	10.814,40	5.407,20	23.515,20	11.757,60	12.801.005,28	27.834.942,24	12.801.005,28	13.917.471,12
CUSTO DO TRATAMENTO COM DOSES MÉDIAS			12.316,40	6.909,20	26.781,20	15.023,60	14.578.922,68	31.700.906,44	14.578.922,68	17.783.435,32

(*) R\$ 7,51 por 1.000.000 UI de Interferona-alfa (para 19% dos 6.230 doentes).

(**) R\$ 16,33 por 1.000.000 UI de Interferona-alfa

CUSTO TOTAL = custo total do tratamento

5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Tendo em vista o exposto, os membros da CONITEC presentes na 6ª reunião do plenário do dia 05/07/2012, recomendaram a incorporação da alfainterferona para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio clínico III conforme Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

6. CONSULTA PÚBLICA

Foi realizada consulta pública de 23/07/2012 a 01/08/2012, tendo sido recebidas apenas três contribuições, todas de empresas, que destacaram a necessidade de adaptação do tratamento devido à toxicidade do medicamento. Houve a defesa da incorporação do medicamento peginterferona, entretanto não foram apresentadas informações que mudassem a recomendação inicial da CONITEC.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Após análise das contribuições das consultas públicas, os membros da CONITEC, presentes na 7ª reunião do plenário do dia 02/08/2012, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação da alfainterferona para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio clínico III, conforme Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

8. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 3, de 18 de janeiro de 2013.

Torna pública a decisão de incorporar a alfainterferona para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio clínico III no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve que:

Art. 1º Fica incorporado no SUS a alfainterferona para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio clínico III, conforme Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 14, de 21 de janeiro de 2013, pág. 69.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Austen F, Goldsmith L, Stephen K: Fitzpatrick's dermatology In: General medicine, (Ed.^(Eds). (2003).
2. Lawrence W, Gerard D: Cirurgia – diagnóstico e tratamento. (11). Guanabara Koogan, (2004).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativas 2010 - Incidência de câncer no Brasil. Disponível em <http://www2.inca.gov.br>. Último acesso em 11.11.2011.
4. Sampaio S, Rivitti E: Dermatologia. (2). Artes Médicas, São Paulo. (2001).
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza Ms et al.: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: li. Sun exposure. Eur J Cancer 41(1), 45-60 (2005).
6. Thompson Jf, Scolyer Ra, Kefford Rf: Cutaneous melanoma. Lancet 365(9460), 687-701 (2005).
7. Bakos L, Wagner M, Bakos Rm et al.: Sunburn, sunscreens, and phenotypes: Some risk factors for cutaneous melanoma in southern brazil. Int J Dermatol 41(9), 557-562 (2002).
8. Boyle P, Maisonneuve P, Dore Jf: Epidemiology of malignant melanoma. Br Med Bull 51(3), 523-547 (1995).
9. Tsao H, Atkins Mb, Sober Aj: Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 351(10), 998-1012 (2004).
10. Robinson Jk, Bigby M: Prevention of melanoma with regular sunscreen use. JAMA 306(3), 302-303 (2011).
11. Lebwohl M: Acp journal club. Regular sunscreen use reduces invasive but not overall melanoma in white adults. Ann Intern Med 154(10), JC5-12 (2011).
12. Bastuji-Garin S, Diepgen Tl: Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: Epidemiological evidence. Br J Dermatol 146 Suppl 61, 24-30 (2002).
13. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M: Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 3(3), 159-165 (2002).
14. Cestari Tf, Miozzo A, Centeno A, Brodt C, Pacheco F, Bakos L: Evaluation of ultraviolet-b susceptibility in the population of rio grande do sul, brazil. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 9, s140 (1997).
15. Instituto Nacional de Câncer (INCA): Diretrizes Melanoma. (2011). Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma. Último acesso em 11.11.2011.

16. 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* 159(3), 669-676 (2008).
17. Amaral Eisenberg Al: TNM: Classificacao de tumores malignos. Manual do Instituto Nacional do Cancer (INCA), (2006).
18. Wright F, Spithoff K, Easson A 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).
19. Lens Mb, Nathan P, Bataille V: Excision margins for primary cutaneous melanoma: Updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 142(9), 885-891; discussion 891-883 (2007).
20. Sladden Mj, Balch C, Barzilai Da et al.: Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* (4), CD004835 (2009).
21. Lens Mb, Dawes M, Goodacre T, Bishop Ja: Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: A systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 137(10), 1101-1105 (2002).
22. Haigh Pi, Difronzo La, Mccready Dr: Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 46(6), 419-426 (2003).
23. Thompson Jf, Uren Rf: Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 6(11), 877-885 (2005).
24. 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* 13(7), 927-932 (2006).
25. Wong Sl, Coit Dg: Role of surgery in patients with stage iv melanoma. *Curr Opin Oncol* 16(2), 155-160 (2004).
26. Kirkwood Jm, Ibrahim Jg, Sondak Vk et al.: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial e1690/s9111/c9190. *J Clin Oncol* 18(12), 2444-2458 (2000).
27. Kirkwood Jm, Ibrahim Jg, Sosman Ja et al.: High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the gm2-klh/qs-21 vaccine in patients with resected stage iib-iii melanoma: Results of intergroup trial e1694/s9512/c509801. *J Clin Oncol* 19(9), 2370-2380 (2001).
28. Kirkwood Jm, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff Ms, Rao U: A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 10(5), 1670-1677 (2004).
29. Kirkwood Jm, Strawderman Mh, Ernstoff Ms, Smith Tj, Borden Ec, Blum Rh: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The eastern cooperative oncology group trial est 1684. *J Clin Oncol* 14(1), 7-17 (1996).

30. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D et al.: Randomized phase iii study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol* 27(6), 939-944 (2009).
31. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, Souteyrand P, Sassolas B, Cesarini JP, Lionnet S, Lok C, Chastang C, Bonerandi JJ: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 351(9120):1905-10 (1998).
32. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Auböck J, Fritsch P, Kerl H, Wolff K: Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.*16(4):1425-9 (1998).
33. Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, Linse R, Berking C, Böttjer J, Vogt T, Spieth K, Eigentler T, Brockmeyer NH, Stein A, Näher H, Schadendorf D, Mohr P, Kaatz M, Tronnier M, Hein R, Schuler G, Egberts F, Garbe C: Efficacy of low-dose interferon {alpha}2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of ≥ 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol.*;28(5):841-6 (2010).
34. Eggermont Am, Suciú S, Mackie R et al.: Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage iib/iii melanoma (eortc 18952): Randomised controlled trial. *Lancet* 366(9492), 1189-1196 (2005).
35. Eggermont Am, Suciú S, Santinami M et al.: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage iii melanoma: Final results of eortc 18991, a randomised phase iii trial. *Lancet* 372(9633), 117-126 (2008).
36. Eggermont Am, Suciú S, Testori A, Patel A, Spatz A, Group Em: Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials eortc18952 and eortc18991 in 2,644 patients *Journal of Clinical Oncology* 27, 462s (2009).
37. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciú S: Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 29(4), 241-252 (2003).
38. Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P: Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: A meta-analysis. *Dermatology* 208(1), 43-48 (2004).
39. Verma S, Quirt I, Mccready D, Bak K, Charette M, Iscoe N: Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 106(7), 1431-1442 (2006).
40. Wheatley K, Ives N, Eggermont A et al.: Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Journal of Clinical Oncology* 25, 18s (2007).
41. Mocellin S, Pasquali S, Rossi Cr, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102(7), 493-501 (2010).

42. Garbe C, Eigentler Tk, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood Jm: Systematic review of medical treatment in melanoma: Current status and future prospects. *Oncologist* 16(1), 5-24 (2011).
43. Balch Cm, Gershenwald Je, Soong Sj et al.: Final version of 2009 ajcc melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27(36), 6199-6206 (2009).
44. Lens Mb, Eisen Tg: Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Expert Opin Pharmacother* 4(12), 2205-2211 (2003).
45. Avril Mf, Aamdal S, Grob Jj et al.: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase iii study. *J Clin Oncol* 22(6), 1118-1125 (2004).
46. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B et al.: Dacarbazine (dtic) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (dc) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: A randomized phase iii trial of the dc study group of the decog. *Ann Oncol* 17(4), 563-570 (2006).
47. Eigentler Tk, Caroli Um, Radny P, Garbe C: Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: A systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 4(12), 748-759 (2003).
- 47a. Middleton MR et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma, *J Clin Oncol* 2000; 18(1):158-66.
- 47b. Avril MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004, 22(6):1118-25.
48. Keilholz U, Stoter G, Punt Cj, Scheibenbogen C, Lejeune F, Eggermont Am: Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: The experience of the european organization for research and treatment of cancer melanoma cooperative group. *Cancer J Sci Am* 3 Suppl 1, S22-28 (1997).
49. Dummer R, Garbe C, Thompson Ja et al.: Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 24(7), 1188-1194 (2006).
50. Agarwala Ss, Kirkwood Jm: Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol* 8(2), 167-174 (1996).
51. Creagan Et, Ahmann Dl, Frytak S, Long Hj, Chang Mn, Itri Lm: Phase ii trials of recombinant leukocyte a interferon in disseminated malignant melanoma: Results in 96 patients. *Cancer Treat Rep* 70(5), 619-624 (1986).
52. Schwartzentruer Dj, Lawson Dh, Richards Jm et al.: Gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 364(22), 2119-2127 (2011).
53. Eggermont Am: Immunotherapy: Vaccine trials in melanoma -- time for reflection. *Nat Rev Clin Oncol* 6(5), 256-258 (2009).

54. Beguerie Jr, Xingzhong J, Valdez Rp: Tamoxifen vs. Non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: A meta-analysis. *Int J Dermatol* 49(10), 1194-1202 (2010).
55. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P et al.: Multicenter phase iii randomized trial of polychemotherapy (cvd regimen) versus the same chemotherapy (ct) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 17(4), 571-577 (2006).
56. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M et al.: Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: Results from an italian multicenter phase iii randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 20(6), 1600-1607 (2002).
57. Huncharek M, Caubet Jf, MCGarry R: Single-agent dtic versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: A meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 11(1), 75-81 (2001).
58. Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle Pk, Einarson Tr: Treatments for metastatic melanoma: Synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 33(8), 665-680 (2007).
59. Ives Nj, Stowe Rl, Lorigan P, Wheatley K: Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 25(34), 5426-5434 (2007).
60. Sasse Ad, Sasse Ec, Clark Lg, Ulloa L, Clark Oa: Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD005413 (2007).
61. Pak BJ, Lee J, Thai BL, Fuchs SY, Shaked Y, Ronai Z, Kerbel RS, Ben-David Y: Radiation resistance of human melanoma analysed by retroviral insertional mutagenesis reveals a possible role for dopachrome tautomerase. *Oncogene*.23(1):30-8 (2011).
62. 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* 4, 137-148 (2011).
63. 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* 80(3), 645-654 (2011).
64. National Cancer Institute: Common toxicity criteria adverse events version 4.0 (CTCAVv4.0). Disponível em: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE> . Último acesso em: 2011(11/11/2011).