



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o melanoma maligno cutâneo no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à [Consulta Pública SAS/MS no 7, de 03 de agosto de 2012](#); e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e do Departamento de Atenção Especializada (DAE/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo desta Portaria, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Melanoma Maligno Cutâneo.

Parágrafo único. As Diretrizes, objeto desta Portaria, que contêm o conceito geral de melanoma maligno cutâneo, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



Ministério da Saúde

Secretaria de Atenção à Saúde

Art. 2º É obrigatória a cientificação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizado para o tratamento do melanoma maligno cutâneo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS MELANOMA MALIGNO CUTÂNEO

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 10/10/2012.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Melanoma/drug therapy" [Mesh] OR "Melanoma/immunology" [Mesh] OR "Melanoma/radiotherapy" [Mesh] OR "Melanoma/surgery" [Mesh] OR "Melanoma/therapy" [Mesh], restringindo-se para estudos em humanos, em inglês, e utilizando-se os filtros "Meta-Analysis", "Randomized Controlled Trial" e "Clinical Trial, Phase III Trial", foram obtidos 611 estudos. Quando restrito somente para meta-análises, restaram 51 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'melanoma'/ exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta-analysis]/lim OR



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

[randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim AND ('meta-analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'systematic review'/de) AND 'melanoma'/ de AND ('meta-analysis'/de OR 'systematic review'/de), foram encontrados 277 estudos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo "melanoma", foram localizadas 3 revisões sistemáticas.

Títulos e resumos dos estudos identificados a partir da estratégia de pesquisa foram selecionados por dois revisores para avaliar a elegibilidade. Os estudos de interesse foram meta-análises e revisões sistemáticas relacionadas com os diagnóstico e tratamento de melanoma maligno. O artigo completo de todos os estudos elegíveis foi obtido para avaliação da qualidade e extração de dados. A bibliografia dos artigos revisados foi usada para buscar ensaios clínicos randomizados (ECR) ou outros artigos que fossem de relevância clínica e científica para a elaboração destas Diretrizes.

A qualidade de todos os estudos individuais foi avaliada de forma independente por dois revisores utilizando o texto completo.

Após filtragem, foram avaliados 315 estudos clínicos pelos termos da busca. Um total de 51 artigos foi selecionado para uma avaliação completa, contemplando artigos relacionados com diagnóstico, tratamento cirúrgico e tratamento adjuvante bem como os relacionados com o tratamento sistêmico de doença avançada. Foram ainda selecionados ECRs de relevância clínica. Quando havia mais de uma meta-análise ou revisões sistemáticas sobre o mesmo tema, somente as mais recentes foram consideradas para a elaboração do texto.

Após a consulta pública, foram incorporados os artigos relevantes e que contribuíram para a finalização destas Diretrizes.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

2 INTRODUÇÃO

O melanoma maligno, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes (1). Seu desenvolvimento é 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 cromossomas.

O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e, portanto, não tratado no início, o tumor 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 representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide (1-3). 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, afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos (4) e acomete ambos os sexos em igual proporção, sendo no homem mais comum no dorso e, na mulher, nos membros inferiores (1).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear (5,6). Outros fatores de risco são presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância) (5-9), uso de camas de bronzamento e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60%-90% para essa neoplasia (1).

Tem-se observado atualmente um expressivo crescimento das taxas de incidência de melanoma nas populações de fototipos claros em todo o mundo (8, 10) - provavelmente em função da interação de fatores ambientais, comportamentais e fenotípicos (11-14). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, para 2012 foram estimados 6.230 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil, sendo 3.170 em homens e 3.060 em mulheres (3). O número de mortes registrado em 2008 foi de 1.311, sendo 754 homens e 557 mulheres ([http:// tabnet. datasus. gov. br/ cgi/ tabcgi. exe?sim/cnv/obt10uf.df](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.df)).

Os esforços para reduzir a incidência de melanoma cutâneo têm se focado na identificação de indivíduos de alto risco para desenvolver essa neoplasia e na proteção solar. Pessoas com fototipos claros, facilidade de se queimar, cabelos ruivos ou loiros ou olhos verdes ou azuis têm um risco aumentado para melanoma cutâneo quando comparadas com a população geral. Como para os demais tipos de câncer de pele, a prevenção constitui-se basicamente na proteção solar, seja com cuidados de horário (evitando exposição solar entre 10-16 horas), seja, principalmente, com o uso de barreiras físicas, como chapéu, guarda-sol e camiseta. Para a redução da incidência de melanoma cutâneo e diminuição da mortalidade (15-17), o uso de filtros solares



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

permanece ainda controverso. O diagnóstico precoce desempenha importante papel. O INCA estimula o autoexame periódico da pele à procura de lesões suspeitas e orienta sobre sinais de alerta que devem estimular o indivíduo a procurar orientação médica (8,13,18-20).

Nos últimos anos, principalmente devido à detecção precoce, houve uma grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento (3,10). O melanoma geralmente tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estágio inicial, razão por que a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

O principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura), da existência de comprometimento linfonodal e de metástases à distância (7). Outros fatores reconhecidos por exame histopatológico também são importantes fatores prognósticos independentes, como ulceração (1), ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, alta taxa mitótica (número de mitoses por mm²) e invasão vascular (21,22).

O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Para os com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e sítio de acometimento das metástases. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6-9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática. Pacientes com acometimento metastático cutâneo ou linfonodal exclusivo, descritos no estadiamento como M1a, têm a melhor sobrevida. A seguir, encontram-se os pacientes com metástases pulmonares, classificados como M1b. O pior prognóstico é reservado aos pacientes com metástases viscerais



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

(extrapulmonares) ou com elevação de DHL (desidrogenase láctica), classificados com M1c (23,24). Apesar dos avanços da quimioterapia, inclusive da imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado.

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 Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 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



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- 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

4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E ESTADIAMENTO

4.1 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 de modificações de tamanho, forma ou cor de um nevo melanocítico pré-existente. Assimetria (A), bordas irregulares ou mal definidas (B), coloração mista (C), diâmetro de mais de 5 mm (D) e evolução da lesão com o surgimento de alterações, como aumento de tamanho ou



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

sangramento (E), chamados critérios ABCDE, são achados reconhecidamente suspeitos quando presentes em lesões melanocíticas e já podem ser detectados nas fases iniciais de desenvolvimento do tumor (7).

A dermatoscopia, integrante do exame físico, é um método não invasivo que permite visualizar in vivo a distribuição da melanina na epiderme e na derme superficial e analisar mais detalhadamente lesões pigmentares, permitindo diferenciar, muitas vezes, outras doenças clinicamente confundidas com melanoma, como carcinomas basocelulares pigmentados e ceratoses seborreicas. Esse método é de grande utilidade quando empregado por profissional experiente (19). Estudos demonstram 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 (1,25).

Biópsia excisional da lesão com margens de 1-2 mm de pele normal deve ser realizada em pacientes com lesões suspeitas de melanoma, sendo o diagnóstico confirmado por exame histopatológico da lesão. Biópsia incisional somente é aceitável se a excisional não puder ser realizada devido ao tamanho ou à localização da lesão.

Nesses 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 contraindicadas como métodos para biópsia porque impossibilitam a avaliação de toda a espessura tumoral e a realização do diagnóstico definitivo e do estadiamento por exame histopatológico (7).

Devem ser descritos no exame anatomopatológico os seguintes achados: diagnóstico e subtipo de melanoma, margens, presença de crescimento radial (somente) ou vertical associado, espessura tumoral (índice de Breslow e nível de Clark), presença de



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ulceração, invasão vascular ou perineural, regressão, infiltrado inflamatório e índice mitótico (1,13).

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 (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 (6,13):

Nível I: o tumor envolve somente a epiderme;

Nível II: o tumor envolve a epiderme e parte da derme papilar

Nível III: o tumor preenche a derme papilar;

Nível IV: o tumor envolve a derme reticular; e

Nível V: o tumor invade as camadas de gordura da pele - a hipoderme.

4.2 ESTADIAMENTO

A extensão do tumor na pele e além dela (estadiamento clínico) é dado pelos exames clínico e histopatológico e é que definirá o tratamento e o prognóstico dos pacientes. O estadiamento clínico permitirá a definição dos seguintes critérios: tamanho do tumor em relação à profundidade na derme (T, definido patologicamente de pT1 a pT4), acometimento linfonodal (N0 a N3) e ausência (M0) ou presença (M1) de metástase(s) à distância, adotando-se as seguintes categorias e subcategorias (20,26):

TUMOR (T) - definido pelo exame histopatológico:



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

pTx - o tumor primário não pode ser avaliado (shaving e melanoma em regressão)

pT0 - sem evidência de tumor primário

pTis - melanoma in situ

pT1 - tumor com até 1 mm de espessura

pT1a: sem ulceração e mitose com menos de 1/mm²

pT1b: com ulceração e mitose com 1/mm² ou mais

pT2 - tumor com 1,01-2 mm de espessura

pT2a: sem ulceração

pT2b: com ulceração

pT3 - tumor com 2,01-4 mm de espessura

pT3a: sem ulceração

pT3b: com ulceração

pT4 - tumor com com mais de 4 mm de espessura

pT4a: sem ulceração

pT4b: com ulceração

LINFONODOS REGIONAIS (N) - definidos pelo exame físico e diagnóstico por imagem:

NX - os linfonodos regionais não podem ser avaliados



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

N0 sem evidência de metástase em linfonodos regionais

N1 - acometimento de 1 linfonodo regional

N1a: micrometástases

N1b: macrometástases

N2 - acometimento de 2-3 linfonodos regionais

N2a: micrometástases

N2b: macrometástases

N2c: metástases in trânsito/satélites sem linfonodo regional metastático

N3 - acometimento de 4 ou mais linfonodos metastáticos, ou coalescentes, metástases in trânsito/satélites com linfonodo(s) regional(ais) metastático(s)

METÁSTASE (M) - definida pelo exame físico e diagnóstico por imagem:

M0 - sem evidência de metástase à distância M1 - presença de metástase à distância

M1a - metástases para pele à distância, subcutânea ou linfonodal não regional

M1b - metástase(s) pulmonar(es)

M1c metástases para outra(s) víscera(s) ou qualquer local com DHL elevado.

GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS CLÍNICOS (EC)

Estádio 0 pTis (*) N0 M0



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

Estádio I

Estádio IA pT1a NO M0

Estádio IB pT1b NO M0

pT2a NO NO

Estádio II

Estádio IIA pT2b NO M0

pT3a NO M0

Estádio IIB pT3b NO M0

pT4a NO M0

Estádio IIC pT4b NO M0

Estádio III

Estádio IIIA pT1a-4a N1a, 2a M0

Estádio IIIB pT1a-4a N1b, 2b, M0
2c

pT1b-4b N1a, 2a, M0
2c

Estádio IIIC pT1b-4b N1b, 2b M0

Qualquer pT N3 M0

Estádio IV Qualquer pT Qualquer N M1

(*) pTis - tumor in situ



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Recomendações quanto aos exames de estadiamento e decisões terapêuticas Estádios clínicos I e II com índice de Breslow de menos de 4 mm sem ulceração: realizar radiografia simples de tórax e provas de função hepática;

Estádios clínicos I e II com índice de Breslow de mais de 4 mm ou com ulceração: realizar hemograma, provas de função hepática e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen/pelve;

Estádios III e IV: realizar hemograma, provas de função hepática, dosagem de DHL e TC de tórax e abdômen/pelve.

NOTA: Pacientes com lesões em pescoço, face ou couro cabeludo necessitam de TC de pescoço.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário (10,18,27).

5.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Ampliação de margens

Após o diagnóstico e o estadiamento, quando o tumor não for metastático, é realizada excisão local para ampliação das margens, pois excisão com margens estreitas é acompanhada geralmente por recidiva local, já que lesões satélites são bastante comuns (7,13). A definição da margem a ser ampliada é definida pela espessura tumoral.

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2011 (28) mostra que não existe diferença significativa para a sobrevida livre de doença ou sobrevida global



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

entre a realização de ampliação de margens amplas (com mais de 4-5 cm) ou reduzidas.

Esse estudo corrobora meta-análises anteriores (29-32) e recomenda as seguintes margens:

- melanoma in situ: ampliar 0,5 cm de margem;
- melanoma com espessura de menos de 1 mm: ampliar 1 cm de margem;
- melanoma com espessura de 1 mm ou mais ou com ulceração: ampliar 1,0 cm de margem e realizar biópsia de linfonodo sentinela;
- melanoma com espessura entre 1,01-2,0 mm: ampliar 1,0- 2,0 cm de margem e realizar biópsia de linfonodo sentinela;
- melanoma com espessura entre 2,01-4,00 mm: ampliar margem de 2,0 cm ou mais e realizar biópsia de linfonodo sentinela.

Investigação de linfonodo sentinela

No passado, a dissecação eletiva dos linfonodos da cadeia de drenagem da área topográfica do melanoma era tema controverso. Como 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 ocorra doença metastática naquela cadeia. A retirada de amostra do LS poupa os pacientes da morbidade associada a dissecações linfáticas extensas e, por vezes, desnecessárias (28).

A indicação de biópsia do LS é assunto amplamente discutido.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Para o Grupo Brasileiro de Melanoma - GBM (www.gbm.org.br), o procedimento deve ser realizado se as lesões apresentarem índice de Breslow 0,76 cm ou mais, sem evidências clínicas, radiológicas ou histopatológicas de metástase, ou índice com menos de 0,76 cm, associadas a ulceração ou regressão tumoral.

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. Após, é feita a biópsia do LS (determinado pela linfocintilografia) e procedido o exame patológico. Caso haja LS positivo, linfadenectomia deve ser realizada (33). Quando há ausência de metástase linfática, o paciente é acompanhado clinicamente e com exames periódicos; quando há linfonodo acometido pelo melanoma, indica-se linfadenectomia seletiva.

Apenas a retirada dos linfonodos regionais metastáticos não aumenta comprovadamente a sobrevida dos pacientes, mas diminui a recorrência local e auxilia na identificação dos que podem ser beneficiados pela terapia adjuvante

- tratamento complementar à ressecção do tumor primário (27,34). Esvaziamento linfático e ressecção

Pacientes com linfonodos palpáveis ou com biópsia positiva para LS devem ser submetidos à dissecação de todos os linfonodos da respectiva cadeia de drenagem, embora não se tenha na literatura registro de um benefício claro de sobrevida global com esta conduta. A presença de metástases linfáticas pode significar doença sistêmica, o que confere ao paciente um prognóstico pior e uma sobrevida em torno de 40% em 5 anos (7,27).

Ressecção de metástase à distância



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Se, após os exames de estadiamento, houver suspeita de doença visceral, podem ser realizadas 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, devem-se considerar as opções terapêuticas a seguir:

- 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 ou terapia sistêmica.

A ressecção de metástases à distância pode ser recomendada para 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 os não operados (35). Existem também relatos de casos de pacientes submetidos à ressecção de metástase isolada tardia com longa sobrevida e mesmo cura. 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 possibilitem ressecção de menor morbimortalidade. Não há, porém, estudos de fase III que sustentem tal prática.

5.2 TRATAMENTO ADJUVANTE SISTÊMICO

A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se, por ocasião do diagnóstico, com a neoplasia em estádios iniciais I e IIA (tumor localizado ou com menos de 4 mm de espessura sem ulceração ou com até 2 mm de espessura com



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ulceração) tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos (1,7,10). Nesses pacientes, a cirurgia é curativa em 70%-90% dos casos. Em comparação, os pacientes com tumores 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 III (acometimento linfático regional) têm um risco de 30%-80% de recorrência. Esses grupos de alto risco constituem o foco principal dos estudos que avaliaram a eficácia da terapia adjuvante (10,13).

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 quimioterapia adjuvante com antineoplásicos (dacarbazina), ou agentes com ação autoimune e vacinas (vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) e Corynebacterium parvum), ou levamisol e agentes hormonais (acetato de megestrol). Apesar de resultados iniciais promissores, nenhum desses agentes isoladamente ou em combinação provou benefício quando comparado a qualquer observação ou placebo em ECRs (6,13).

Os resultados mais promissores foram relatados com o uso de alfa-interferona (α -IFN), que se tornou uma opção de tratamento na Europa e nos EUA para pacientes com melanoma ressecado com linfonodo positivo (estádio clínico III) e é considerado para pacientes com linfonodos negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30%-40% ou mais (estádio IIB e IIC) (6,13,27).

Todos os ECRs com doses altas de IFN adjuvante (indução de 20 milhões UI/m²/dia de D1-D5, durante 4 semanas, seguida de dose de manutenção de 10 milhões UI/m², 3 vezes por semana, durante 11 meses - ECOG 1684) mostraram melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de recidiva. No entanto, os resultados em termos de sobrevida global têm sido conflitantes (36-40). Vários ECRs avaliaram doses mais baixas (indução de 10 milhões UI/m²/dia de D1-D5, durante 4 semanas,



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

seguida de dose de manutenção de 5 milhões UI/m², 3 vezes por semana, durante 2 anos - EORTC 18952) de IFN 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 sobrevida livre de recidiva para o braço IFN em relação ao placebo, principalmente em pacientes com melanomas de 1,5-4 mm de espessura, esse benefício foi perdido assim que o tratamento foi interrompido, levantando a hipótese de que o tratamento prolongado pode ser necessário (41-43). Globalmente, os ECRs com doses intermediárias ou baixas demonstraram menos benefícios do que os observados com doses altas de IFN adjuvante em termos de sobrevida global.

O estudo EORTC 18952 (44) com IFN 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% na 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) (45) não demonstrou aumento de sobrevida global (HR 0,90; IC95% 0,77-1,06; $p = 0,2$). Eggermont e colaboradores (46), em uma análise combinada desses dois estudos, não demonstraram benefícios sobre a sobrevida global, porém com alta toxicidade.

Wheatley e colaboradores (47) realizaram a primeira importante meta-análise da literatura baseada em estudos randomizados de IFN 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 (HR para recidiva 0,83; IC 95% 0,77-0,90; [p abaixo de 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; IC 95% 0,85-1,02; [p abaixo de 0,1]). Posteriormente, uma série de autores publicou diversas meta-análises sugerindo um benefício conflitante ou apenas



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

modesto em termos de sobrevida global para IFN adjuvante, particularmente em pacientes de alto risco e com tumores ulcerados (48-50).

Recentemente, uma meta-análise (51) com base em 14 estudos randomizados com pacientes de alto risco, publicados entre 1990 e 2008, demonstrou aumento de sobrevida global (HR 0,89; IC 95% 0,83-0,96), contudo não foi capaz de identificar um esquema terapêutico ideal de duração mais adequada. Garbe e colaboradores (52) também publicaram uma revisão sistemática recentemente, demonstrando que a sobrevida global de pacientes com melanoma melhorou com o uso de IFN adjuvante em comparação com o grupo controle (OR 0,88; IC 95% 0,79-0,99; $p = 0,03$), independentemente da dose ou pegulação do IFN (52), embora os dados que suportam o uso de doses intermediárias não sigam uma padronização e estudos importantes publicados antes de 2002 tenham sido restringidos. Adicionalmente, uma meta-análise recente não revelou melhora na sobrevida global de pacientes que receberam INF em doses altas, mostrando que ainda existe uma discordância na literatura quanto à melhor conduta para esse grupo (53).

Embora o impacto na sobrevida seja pequeno, algumas metaanálises demonstram um benefício em termos de mortalidade na faixa de 3%-5% em 5 anos. 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 comorbidades. ECRs que explorem outras terapias para essa população ainda são necessários, devendo o uso de IFN adjuvante ser discutido com os pacientes no que diz respeito ao seu risco-benefício.

É importante salientar que o tratamento com IFN tem impacto negativo na qualidade de vida e que os efeitos colaterais limitam seu uso prolongado, principalmente com doses mais altas. No Brasil, a partir da deliberação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC, foi aprovado o uso de doses



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

intermediárias de IFN para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III.

5.3 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, o tempo mediano de sobrevida estimado é em torno de 8 meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico (54). A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses pacientes, porém a palição de sintomas, as respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e acabam por beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados. Os quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são dacarbazina, temozolomida (análogo da imidazotetrazina estrutural e funcionalmente semelhante a dacarbazina), nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (alcaloides da vinca e taxanos). As taxas de resposta são semelhantes, e os efeitos colaterais e a tolerância ao tratamento variam de acordo com o medicamento escolhido (52).

A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático (55). Foi originalmente relatado, em estudos de fase II mais antigos que este fármaco produziria respostas objetivas em até um quarto dos pacientes; porém, em estudos atuais, as taxas de resposta situam-se em torno de 5%-12% (56- 57). Infelizmente, a maioria das respostas, tanto de dacarbazina como de seu análogo oral, a temozolamida, é transitória, e apenas 1%-2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia (58). A fotemustina, em estudo comparativo com a dacarbazina, mostrou-se equivalente (se não superior, mas o estudo tem poder estatístico reduzido) em termos de eficácia e sobrevida (56). Alguns pacientes obtêm melhora dos sintomas, mas não há um único ECR que mostre melhores resultados em termos de sobrevida global. Muitos agentes quimioterápicos foram testados sozinhos



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ou em combinação em ECR de fase III (por exemplo, o esquema Dartmouth: cisplatina, carmustina e tamoxifeno vs dacarbazina), mas seus autores também não conseguiram demonstrar um benefício de sobrevida global em comparação com dacarbazina como agente único (57).

Uma taxa de resposta objetiva em torno de 16% foi observada com o uso de IL-2 no conjunto de estudos de fase II em pacientes com melanoma metastático. O tratamento administrado utilizou um esquema de doses altas (por exemplo, 14 doses de 600.000 UI/Kg, de 8/8 horas, durante 2 dias, com intervalos de 2 semanas, esquema repetido por 4 ciclos a cada 6 semanas se houver resposta ao tratamento inicial) e 5% dos pacientes obtiveram respostas completas em longo prazo. No entanto, a terapia com IL-2 não demonstrou ter aumentado a sobrevida global na população pesquisada (59).

Petrella e colaboradores (60) publicaram uma revisão sistemática sobre o uso da IL-2 como agente único no tratamento do melanoma metastático, na qual analisaram 19 publicações, sendo 1 revisão sistemática, 5 estudos randomizados, 12 estudos de fase II de braço único e 1 relatório sobre qualidade de vida. Nenhum dos ECRs controlados comparou IL-2 com terapia padrão ou com placebo.

Os estudos randomizados empregaram uma série de esquemas de dosagem e diferentes esquemas de tratamento combinando IL-2 com outros agentes. Os dados de três estudos randomizados controlados demonstraram que o agente único IL-2, quando administrado em doses altas, promoveu taxas de resposta objetiva variando de 5%- 27%, com taxas de resposta completa variando de 0%-4%. Os estudos de fase II não comparativos mostraram consistentemente que IL-2 em doses altas promoveu taxas de resposta objetiva de 10%-33%, com as taxas de resposta completa variando de 0%-15%. Os pacientes respondedores nesses estudos de fase II apresentaram respostas de longo prazo variando de 1,5 mês a 148 meses (mediana de 70 meses).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Essa revisão sistemática sugere que pacientes com melanoma metastático com bom status de desempenho (performance status/PS, ECOG 0-1), com níveis normais de LDH, menos de três órgãos acometidos ou metástases cutâneas ou subcutâneas têm uma probabilidade mais alta de atingir uma resposta completa duradoura. Esse subgrupo de pacientes cuidadosamente selecionados poderia ser considerado para o tratamento com doses altas de IL-2 (60-66). Doses baixas de IL-2 e vias alternativas de administração têm sido estudadas como forma de reduzir seus efeitos colaterais, pois, apesar da taxa de resposta global, essa terapia está associada a toxicidade grave, o que limita ainda mais sua indicação. Há ainda a questão da experiência com a referida terapia. Existe uma curva de aprendizado que diz respeito aos médicos e aos centros que pretendem utilizá-la. Recentemente, um estudo brasileiro mostrou atividade de IL-2 em doses altas em segunda linha após falha de bioquimioterapia (67). Por fim, não há uma estimativa da população que seria candidata ao uso de IL-2, mas é indubitavelmente uma minoria de pacientes (60-66).

A primeira citocina recombinante utilizada no tratamento do melanoma metastático foi a IFN. A incorporação de uma molécula de polietilenoglicol a IFN (alfapeginterferona - PEG-IFN), que aumenta a meia-vida do IFN e permite sua administração menos frequentemente, parece ser também eficaz e segura (68). Estudos iniciais com IFN tiveram uma taxa de resposta objetiva de 16%, e cerca de 1/3 das respostas foram completas (69). 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 monoterapia em pacientes com melanoma metastático é limitada uma vez que as respostas do tumor têm sido largamente confinadas a pacientes com pequenos volumes de doença no tecido cutâneo e a duração média da resposta é de apenas 4 meses (70). Algumas vacinas têm sido estudadas na esperança de aumentar o reconhecimento imunológico e as respostas antitumorais por meio da apresentação de antígenos e de melhorar a capacidade de



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

resposta de memória das células T. O maior conhecimento dos epítomos antigênicos que são relevantes e capazes de induzir imunidade antitumoral levou a uma variedade de condutas com a utilização de vacinas. Embora bem toleradas, as vacinas raramente têm sido monitorizadas com métodos suficientemente críticos para detectar se induziram ou não uma resposta imune. ECRs com pacientes metastáticos não conseguiram mostrar melhora da eficácia do tratamento, particularmente no que diz respeito à sobrevida global e, atualmente, o uso de vacinas não é recomendado fora de estudos clínicos (37,71,72). Um trabalho recente avaliou a combinação de IL-2 com vacina de peptídeo gp100 e revelou melhora apenas marginal na sobrevida global ($p = 0,06$), não sendo ainda recomendado seu uso combinado no contexto de doença avançada fora de estudos clínicos (71).

A utilização de agentes hormonais, particularmente tamoxifeno, pode trazer benefício para alguns pacientes com melanoma metastático. Uma meta-análise comparando quimioterapia com tamoxifeno como agente único ou em combinação com outras modalidades de tratamento versus o não uso de tamoxifeno foi recentemente publicada (73). Nove ECRs foram selecionados, e o grupo que utilizou tamoxifeno teve uma maior probabilidade de resposta com risco relativo de 1,36 (IC 95%; 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 tamoxifeno, e análises de subgrupo mostraram que pacientes do sexo feminino tinham mais chance de responder. A associação de outros quimioterápicos com 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 IFN ou IL-2, aumenta as taxas de resposta, mas ainda não altera significativamente a sobrevida global em comparação com a quimioterapia sozinha, segundo ECRs de fases II e III (74,75). Duas revisões



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

sistemáticas anteriores a 2004, uma avaliando 41 ECRs e outra avaliando 20 ECRs utilizando vários esquemas de tratamento, incluindo esses esquemas quimioterápicos, não evidenciaram melhora na sobrevida sem progressão ou na sobrevida global dos pacientes; apenas observaram melhora nas taxas de resposta objetiva (58,76). Metaanálises publicadas posteriormente confirmaram as informações anteriores de que a associação de quimioterápicos com IFN e IL-2, a chamada bioquimioterapia, não traz benefício em termos de sobrevida global, mas somente aumento das taxas de resposta objetiva ao custo de uma maior toxicidade, embora se observe um subgrupo de pacientes com resposta completa ou duradoura (77).

No Brasil, os centros que adotam tal estratégia utilizam o esquema de cisplatina, dacarbazina, vimblastina, IL-2 e IFN. São descritas taxas de resposta da ordem de até 50% e sobrevida prolongada em cerca de 6% dos pacientes, em especial entre os que obtiveram resposta completa. Novamente, se trata de uma terapêutica de elevada complexidade aplicável somente a pacientes cuidadosamente selecionados em centros com experiência. Vale ressaltar que as meta-análises publicadas incluíram estudos com esquemas completamente distintos e sem a capacidade de detectar benefício real e um estudo randomizado de fase III, negativo, com redução imprópria das dosagens no curso do tratamento. Na prática clínica, sobretudo em pacientes com excelente performance, mas com elevada carga de doença que necessitam de repostas rápidas, o uso da bioquimioterapia em centros especializados permanece aceita por muitos autores, principalmente pela falta de medicamentos efetivos contra essa doença agressiva e resistente (74,78,79).

Desta forma, nenhum medicamento ou combinação de medicamentos comercializados no Brasil comprovadamente aumentaram as taxas de sobrevida global por melanoma metastático, embora a palição de sintomas com respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência possam ser atingidos. Dos medicamentos disponíveis, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custoefetivo em ECRs ou em meta-



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

análises do que a dacarbazina (250 mg/m² de D1-D5 ou 1.000 mg/m² no D1 a cada 3 semanas, por via intravenosa, por 4-6 ciclos), recomendando-se, portanto, nestas Diretrizes, seu uso em pacientes com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico. A temozolamida, na dose de 200mg/m²/dia, por cinco dias, a cada quatro semanas (80), mostrou-se igualmente eficaz à dacarbazina. Porém, como o seu custo é muito superior ao da dacarbazina, o Ministério da Saúde não recomenda o uso da temozolamida para o melanoma metastático.

O uso de IL-2 em doses altas pode ser considerado, sob a responsabilidade institucional, para pacientes cuidadosamente selecionados em centros com experiência e logística para sua administração.

O perfil de toxicidade da IL-2 limita os pacientes que podem tolerar com segurança seu uso. Consideram-se somente pacientes sem sintomas relacionados à doença e sem comorbidades significativas, ou o risco de morte decorrente do tratamento passa a ser um limitante. Os candidatos ao tratamento são os com baixo volume de doença não visceral (por exemplo, linfonodos ou partes moles), ou com menos de três órgãos acometidos sem metástases cerebrais, quando não indicado o uso de dacarbazina como primeira linha de tratamento.

A IFN ou a bioquimioterapia não têm impacto em termos de sobrevida global e não oferecem vantagens significativas em relação ao tratamento padrão recomendado por estas Diretrizes, não sendo, portanto, recomendados. Fica a critério e responsabilidade da conduta institucional a utilização de IFN ou bioquimioterapia para pacientes selecionados fora desse contexto após ampla discussão sobre riscos e benefícios do tratamento. O uso de vacinas ou hormônios em monoterapia ou em combinação não é reconhecido, e o tratamento de segunda linha ou de manutenção também não é



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

recomendado nestas Diretrizes por falta de ECR que mostre claro benefício na diminuição da mortalidade.

A conduta para pacientes com doença disseminada é um problema difícil. Novas abordagens terapêuticas estão sendo pesquisados, principalmente alvos moleculares específicos que têm sido identificados em melanomas. Até hoje, várias vias foram avaliadas em estudos de fases I, II e III com diversos alvos moleculares, como os proto-oncogene c-KIT, receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR), fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), inibidores da tirosinoquinase e outros. No entanto, os resultados não apresentam um claro benefício global em termos de sobrevida, embora possa haver um aumento de sobrevida livre de doença ou respostas promissoras. A dificuldade encontra-se em selecionar marcadores preditivos de resposta terapêutica.

Visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida, o Ministério da Saúde não recomenda o uso do vemurafenibe (inibidor da tirosinoquinase contra BRAF) (81) e do ipilimumabe (anticorpo monoclonal anti-CTLA-4) (82, 83) para pacientes com melanoma disseminado. Quando houver mais evidências a serem analisadas, estes medicamentos deverão ser submetidos à CONITEC.

5.4 RADIOTERAPIA

O melanoma tem sido considerado historicamente um tumor resistente à radioterapia quando comparado a outros tipos de câncer.

Embora o tratamento curativo seja a cirurgia de ressecção completa da lesão primária, a radioterapia mantém-se útil para casos selecionados de tumores irresssecáveis, quando o resultado cosmético da cirurgia for desfavorável, principalmente em estruturas da região da face, da cabeça e do pescoço. A radioterapia permanece como



Ministério da Saúde

Secretaria de Atenção à Saúde

uma modalidade de tratamento paliativo, principalmente no sistema nervoso central, na coluna vertebral e nos ossos. O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida global. Pode ser considerada para 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 de sua utilização. Novas modalidades terapêuticas e técnicas de radioterapia ainda estão sendo consolidadas para avaliação da melhor eficácia clínica, contudo não é o objetivo detalhá-las nestas Diretrizes (84-86).

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Pacientes sob quimioterapia devem ser monitorizados para resposta terapêutica nos sítios de doença com exames de imagem (TC preferencialmente) a cada 6 semanas ou após 2 ciclos de tratamento.

Em caso de resposta ou doença estável, recomenda-se um total de 4- 6 ciclos conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado. Alguns autores sugerem a manutenção do tratamento enquanto houver benefício, respeitando-se a toxicidade.

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à quimioterapia (graus 3 e 4, de acordo com a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versão 4 (87)) ou intolerância considerada grave devem ter a dose reduzida após avaliação médica. Será retomado o tratamento apenas quando a toxicidade retornar para os graus 1 ou 2. Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

suspensão. Essa conduta simplificada deve levar em conta o medicamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O exame periódico dos pacientes com melanoma tem o intuito de detectar a recorrência da doença e o desenvolvimento de um segundo tumor primário. Os padrões de seguimento são baseados na frequência de recorrência para cada categoria de espessura do melanoma.

Assim, os pacientes com tumores mais espessos, particularmente com mais de 1,5 mm, requerem observação de perto nos primeiros 2 anos de seguimento. Os tumores menos espessos (com menos de 0,76 mm) podem ser seguidos menos frequentemente porque o risco do retorno é de aproximadamente 1% ao ano.

Recomendações quanto ao acompanhamento clínico EC I e II

- Exame físico a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após, a cada 6 meses até o quinto ano.

- Radiografia simples de tórax e dosagem de DHL a cada 6 meses nos primeiros 2 anos; após, anualmente até 5 anos - Após o quinto ano, apenas exame físico anual. EC III

- Exame físico, provas de função hepática e dosagem de DHL a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após, a cada 6 meses até o quinto ano.

- Radiografia simples de tórax a cada 6 meses nos 2 primeiros anos; após, anualmente, até 5 anos. - Após o quinto ano, apenas exame físico anual.

No geral, após 5 anos, todos os pacientes devem ser seguidos em um programa anual - a menos que tenham nevos displásicos, casos que recomendam consultas a cada 6



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

meses. O risco de um segundo tumor primário aumenta significativamente nos pacientes com nevos displásicos e história familiar de melanoma. O exame anual deve continuar por pelo menos 10 anos (mas provavelmente para toda a vida) porque as recidivas tardias surgem em aproximadamente 3% dos pacientes. O seguimento contínuo é recomendado também para pacientes com nevos displásicos (1).

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de melanoma maligno devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle dos efeitos adversos das diversas modalidades terapêuticas, eles dispõem de 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, manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); autorização prévia dos procedimentos;

monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); 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).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, existência e observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); compatibilidade da cobrança com os serviços executados; abrangência e integralidade assistenciais; grau de satisfação dos pacientes.

Excetuando-se talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo, pelo mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas estão indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no 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 a prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID para a respectiva neoplasia maligna, no



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento dessa Tabela ([http:// sigtap. datasus. gov. br/ tabela- unificada/ app/ sec/ inicio. js p](http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.js)), com versão mensalmente disponibilizada.

Os procedimentos da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia do melanoma maligno são os seguintes:

Quimioterapia paliativa - adulto

03.04.02.023-0 - Quimioterapia paliativa do melanoma maligno avançado (metastático/ recidivado/inoperável) Quimioterapia adjuvante - adulto

03.04.05.032-6 - Quimioterapia adjuvante de melanoma cutâneo operado em estágio III Quimioterapia de tumores de crianças e adolescentes

03.04.07.001-7 - Quimioterapia de câncer na infância e adolescência - primeira linha

03.04.07.002-5 - Quimioterapia de câncer na infância e adolescência - segunda linha (primeira recidiva)

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
2. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa- 2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2008;26(35):5748-54.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da Incidência de Câncer no Brasil - 2012. Rio de Janeiro. INCA, 2011. 118p.
4. Sampaio S, Rivitti E. Dermatologia. 2 ed. Sao Paulo: Artes Medicas; 2001.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. 2005;41(1):45-60.
6. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet. 2005;365(9460):687-701.
7. Doherty, GM, Way, L. Cirurgia - diagnóstico e tratamento. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
8. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhacke CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. Int J Dermatol. 2002;41(9):557-62.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer. 2005;41(14):2040-59.
10. Boyle P, Maisonneuve P, Dore JF. Epidemiology of malignant melanoma. Br Med Bull. 1995;51(3):523-47.
11. Mendes GL, Koifman RJ, Koifman S. Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980-2005. J Toxicol Environ Health A. 2010;73(13-14):850-7.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

12. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(2):118-12.
13. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 2004;351(10):998-1012.
14. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin.* 2012;30(3):355-61.
15. Robinson JK, Bigby M. Prevention of melanoma with regular sunscreen use. *JAMA.* 2011;306(3):302-3.
16. Lebwohl M. ACP journal club. Regular sunscreen use reduces invasive but not overall melanoma in white adults. *Ann Intern Med.* 2011;154(10):JC5-12.
17. Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:24-30.
18. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3(3):159-65.
19. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1997;9:140.
20. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Pele Melanoma. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma. Acesso em: 10 Out 2012.
21. Massi D, Borgognoni L, Franchi A, Martini L, Reali UM, Santucci M. Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res.* 2000;10(2):153-64.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

22. Payette MJ, Katz M 3rd, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol.* 2009;27(1):53-74.

23. Weide B, Elsasser M, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer.* 2012;107(3):422-8.

24. Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16(3): 1103- 11.

25. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):669-76.

26. União Internacional Contra o Câncer. TNM - Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. xxv, 325p. (7ª Edição).

27. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012;48(15):2375-90.

28. Wright F, Spithoff K, Eason A, Murray C, Tøye J, Mc-Cready D, et al. Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative melanoma of the trunk or extremities. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(9):572-8.

29. Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2007;142(9):885-91; discussion 91-3.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

30. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004835.

31. 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.* 2002;137(10):1101-5.

32. Haigh PI, DiFronzo LA, McCreedy DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2003;46(6):419-26.

33. Thompson JF, Uren RF. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2005; 6(11): 877- 85.

34. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ 3rd. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(7):927-32.

35. Wong SL, Coit DG. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2004;16(2):155-60.

36. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa- 2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2444-58.

37. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, 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



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol. 2001;19(9):2370-80.

38.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. 2004;10(5):1670-7.

39.Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of highrisk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol. 1996;14(1):7-17.

40.Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, Skarlos D, Polyzos A, Tsoutsos 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. 2009;27(6):939-44.

41.Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. 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. 1998;351(9120):1905-10.

42.Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol. 1998;16(4):1425-9.

43.Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, Linse R, Berking C, Bottjer J, et al. 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. 2010;28(5):841-6.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

44.Eggermont AM, Suci S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, 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*. 2005; 366(9492): 1189- 96.

45.Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, 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*. 2008; 372(9633): 117- 26.

46.Eggermont AM, Suci S, Testori A, Patel A, Spatz A; EORTC Melanoma Group. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2,644 patients. *J Clin Oncol*. 2009;27:462s.

47.Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(4):241-52.

48.Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*. 2004;208(1):43-8.

49.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*. 2006;106(7):1431-42.

50.Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood JM, Cascinelli N, Markovic SN, et al. Interferon-Alfa as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol*. 2007;25(18s):8526.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

51.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.* 2010;102(7):493-501.

52.Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16(1):5-24.

53.Petrella T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, McCreedy D; Melanoma Disease Site Group. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(6):413-23.

54.Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206. 55.Lens MB, Eisen TG. Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(12): 2205- 11.

56.Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1118-25.

57.Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Brocker EB, 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.* 2006;17(4):563-70.

58.Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol.* 2003;4(12):748-59.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

59. 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.* 1997;3 Suppl 1:S22-8.

60. Petrella T, Quirt I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(5):484-96.

61. Kammula US, White DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer.* 1998;83(4):797-805.

62. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2105-16.

63. Atkins MB. Cytokine-based therapy and biochemotherapy for advanced melanoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7 Pt 2):2353s- 8s.

64. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3477- 82.

65. O'Day SJ, Atkins MB, Boasberg P, Wang HJ, Thompson JA, Anderson CM, et al. Phase II multicenter trial of maintenance biotherapy after induction concurrent Biochemotherapy for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6207-12.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

66.Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother.* 2001;24(4):287-93.

67.Buzaid AC, Schmerling RA, Vieira Guedes RA, de Freitas D, William WN Jr. High-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma whose disease progressed after biochemotherapy. *Melanoma Res.* 2011;21(4):370-5.

68.Dummer R, Garbe C, Thompson JA, Eggermont AM, Yoo K, Maier T, et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1188-94.

69.Agarwala SS, Kirkwood JM. Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol.* 1996;8(2):167-74.

70. 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.* 1986;70(5):619-24.

71.Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin- 2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364(22): 2119- 27.

72.Eggermont AM. Immunotherapy: Vaccine trials in melanoma -- time for reflection. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(5):256-8.

73.Beguerie JR, Xingzhong J, Valdez RP. Tamoxifen vs. non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2010;49(10):1194-202.

74.Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, Fusi A, Daponte A, Sertoli MR, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2006;17(4):571-7.

75.Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, Romanini A, Labianca R, Freschi A, 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.* 2002;20(6):1600-7.

76.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.* 2001;11(1):75-81.

77.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.* 2007;33(8):665- 80.

78.Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2045-52.

79.Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1752-9.

80.Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):158-66.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

81.Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011; 364(26): 2507- 16.

82.Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

83.Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M JW, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-26.

84.Khan MK, Khan N, Almasan A, Macklis R. Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. Onco Targets Ther. 2011;4:137-48.

85.Khan N, Khan MK, Almasan A, Singh AD, Macklis R. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(3):645- 54.

86.Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13(6):589-97.

87.National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v4.0. Disponível em: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/>. Acesso em: 10 Out 2012.