

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Melanoma: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica**

**Patrícia Gomes Varandas Ribeiro André**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria de Fátima Pinela da Silva Mousinho de Palhares Falcão, Professora Auxiliar Convidada e coorientada pela Dra Érica Rodrigues Viegas, Assistente Convidada.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Melanoma: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica**

**Patrícia Gomes Varandas Ribeiro André**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria de Fátima Pinela da Silva Mousinho de Palhares Falcão, Professora Auxiliar Convidada e coorientada pela Dra Érica Rodrigues Viegas, Assistente Convidada.

**2021**



## Resumo

O melanoma cutâneo é o principal responsável pela mortalidade atribuída a cancro da pele, e embora não seja o que apresenta maior incidência, esta tem aumentado de forma constante nos últimos anos. De entre os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do melanoma destaca-se a exposição à radiação ultravioleta que é o principal foco da prevenção primária desta doença.

O melanoma resulta da proliferação anormal de melanócitos e a sua progressão engloba diferentes lesões, desde o nevo melanocítico benigno até ao melanoma metastático, constituindo um processo complexo que não segue uma via de evolução única. De acordo com o local anatómico, aspeto morfológico, padrão de crescimento, e mutações o melanoma pode ser classificado em quatro subtipos principais: melanoma de extensão superficial, lentigo maligno, acrolentiginoso e nodular. A identificação das vias de sinalização implicadas no desenvolvimento e progressão do melanoma é fundamental para auxiliar decisões terapêuticas e a investigação de possíveis alvos moleculares, sendo de destacar o papel da via MAPK e PI3K-AKT. O diagnóstico baseia-se na inspeção visual de lesões pigmentadas que pode ser auxiliada pela dermatoscopia e é confirmado pela realização de uma biópsia excisional/completa.

Na última década verificou-se uma mudança na abordagem terapêutica do melanoma com a aprovação de fármacos inibidores dos checkpoints imunitários (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) e terapia dirigida com inibidores tirosina cinase BRAF e MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib) que melhoraram significativamente a sobrevivência destes doentes face ao tratamento padrão até então com dacarbazina. Como tal, atualmente estes fármacos constituem opções terapêuticas de primeira linha no tratamento adjuvante aliado à excisão cirúrgica, bem como no tratamento sistémico da doença avançada ou metastática. A sua introdução na prática clínica é acompanhada de desafios, nomeadamente os possíveis eventos adversos que em muito diferem dos associados à quimioterapia, os custos e o surgimento de resistência primária e adquirida que torna fundamental a investigação de biomarcadores de modo a identificar os melhores padrões de tratamento para cada doente tendo em vista a medicina personalizada.

**Palavras-chave:** melanoma; fisiopatologia; imunoterapia; inibidores dos checkpoints imunitários; terapia dirigida

# Abstract

Cutaneous melanoma is the main responsible for the mortality attributed to skin cancer, and although it is not the one with the highest incidence, it has increased steadily in recent years. Among the risk factors that contribute to the development of melanoma, exposure to ultraviolet radiation stands out, and constitutes the main focus of melanoma primary prevention.

Melanoma results from the abnormal proliferation of melanocytes and its progression encompasses different lesions, from benign melanocytic nevus to metastatic melanoma, constituting a complex process that does not follow a single path of evolution. According to the anatomical site, morphological aspect, growth pattern, and mutations, melanoma can be classified into four main subtypes: superficial spreading, lentigo maligna, acral lentiginous and nodular melanoma. The identification of the signaling pathways involved in the development and progression of melanoma is essential to support therapeutic decisions and the investigation of possible molecular targets, with emphasis being made on the role of the MAPK and PI3K-AKT pathways. The diagnosis is based on visual inspection of pigmented lesions that can be assisted by dermoscopy and is confirmed by an excisional/complete biopsy.

In the last decade, there has been a change in the therapeutic approach to melanoma with the approval of immune checkpoint inhibitors (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) and targeted therapy with BRAF and MEK tyrosine kinase inhibitors (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib) that significantly improved the survival of these patients compared to standard treatment with dacarbazine. Currently, these drugs constitute first-line therapeutic options in adjuvant treatment after surgical excision, as well as in the systemic treatment of advanced or metastatic disease. Its introduction into clinical practice is accompanied by challenges, such as the possible adverse events that differ greatly from those associated with chemotherapy, the costs and the emergence of primary and acquired resistance that makes the investigation of biomarkers essential so as to identify the best treatment standards for each patient in order to achieve personalized medicine.

**Keywords:** melanoma; pathophysiology, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors; targeted therapy

# **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Fátima Falcão, bem como à minha coorientadora Dra. Érica Viegas por todo o acompanhamento, orientação e disponibilidade ao longo destes meses, indispensáveis para a concretização da presente monografia.

Agradeço à minha família e em especial aos meus pais pelo amor e apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso e por toda a força e motivação que me transmitiram de modo a conseguir superar os obstáculos e alcançar os meus sonhos.

Por último, agradeço aos meus amigos que me acompanharam ao longo destes últimos cinco anos, que tantos momentos bons partilharam comigo e contribuíram para tornar esta etapa da minha vida inesquecível. Por todo o apoio, amizade e confiança que depositaram em mim que alimenta a minha vontade de continuar e ser melhor.

# Abreviaturas

ACT: terapia celular adotiva

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALM: melanoma acrolentiginoso

APCC: Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo

AUC: área sob a curva

CSD: dano solar cumulativo

CT: tomografia computadorizada

ctDNA: DNA tumoral circulante

CTLA-4: antígeno 4 do linfócito T citotóxico

DC: células dendríticas

DFS: sobrevivência livre de doença (*disease-free survival*)

DMFS: sobrevivência livre de metástases à distância (*distant metastasis-free survival*)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EMT: transição epitelial para mesenquimal

ESMO: Sociedade Europeia de Oncologia Médica

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HR: *hazard ratio*

IARC: *International Association for Research on Cancer*

IC: intervalo de confiança

IDO: indoleamina 2,3-dioxigenase

IFN- $\alpha$ : interferão-alfa

IFN- $\gamma$ : interferão-gama

IL-2: interleucina-2

IPRES: assinatura de resistência anti-PD-1 inata

IV: intravenosa

JAK 1/2: janus cinases 1 e 2

LDH: lactato desidrogenase

LMM: melanoma lentigo maligno

MC1R: recetor melanocortina-1

MDSCs: células supressoras derivadas das células mieloides

MHC classe I: complexo major de histocompatibilidade classe I

MRI: ressonância magnética

MSH: hormona estimuladora de melanócitos

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NK: linfócitos *natural killer*

NM: melanoma nodular

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORR: taxa de resposta objetiva (*objective response rate*)

OS: sobrevivência global (*overall survival*)

PD-1: recetor da proteína de morte programada-1

PD-L1: ligando da proteína da morte celular programada 1

PET: tomografia de emissão de positrões

PFS: sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*)

RFS: sobrevivência livre de recorrência (*relapse-free survival*)

ROS: espécies reativas de oxigénio

RTK: recetor tirosina cinase

SLNB: biópsia do gânglio sentinela

SNC: sistema nervoso central

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SPDV: Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

SSM: melanoma de extensão superficial

TIL: linfócitos infiltrantes no tumor

TLR: recetor Toll-*like*

TNFRSF: membro da superfamília de recetores do fator de necrose tumoral

Treg: linfócitos T reguladores

T-VEC: talimogene laherparepvec

UV: ultravioleta

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

WT: *wild-type*

## Índice:

1	Introdução .....	13
2	Objetivos .....	15
3	Materiais e Métodos .....	16
4	Epidemiologia .....	17
4.1	Incidência, Mortalidade e Sobrevivência .....	17
4.2	Fatores de Risco.....	18
4.2.1	Radiação UV.....	18
4.2.2	Nevos Melanocíticos e Predisposição Fenotípica.....	18
4.2.3	Suscetibilidade Genética .....	19
4.3	Prevenção .....	19
5	Fisiopatologia .....	20
5.1	Do Nevo Benigno ao Melanoma Metastático .....	20
5.1.1	Nevo Melanocítico .....	21
5.1.2	Lesão Intermediária (Nevo Displásico).....	21
5.1.3	Fase de Crescimento Radial (Melanoma <i>in situ</i> ).....	22
5.1.4	Fase de Crescimento Vertical (Melanoma Invasivo).....	22
5.1.5	Melanoma Metastático .....	23
5.2	Vias de Sinalização na Evolução do Melanoma.....	23
5.2.1	Via MAPK.....	24
5.2.2	Via PI3K-AKT.....	24
5.2.3	Outras Vias no Desenvolvimento e Progressão do Melanoma.....	25
5.2.3.1	CDKN2A .....	25
5.2.3.2	Via de sinalização WNT.....	25
5.2.3.3	Exossomas, Transição Metabólica e Transição Epitelial para Mesenquimal .....	26
5.3	Classificação do Melanoma.....	27
5.3.1	Melanoma de Extensão Superficial (SSM) / Melanoma Baixo-CSD.....	28
5.3.2	Melanoma Lentigo Maligno (LMM) / Melanoma Alto-CSD .....	28
5.3.3	Melanoma Acrolentiginoso (ALM) .....	28
5.3.4	Melanoma Nodular (NM).....	29
6	Diagnóstico .....	30
7	Estadiamento .....	32
8	Terapêutica.....	35
8.1	Orientações Terapêuticas para o Tratamento do Melanoma Cutâneo .....	35
8.1.1	Doença Localizada .....	35
8.1.2	Doença Locoregional .....	36
8.1.2.1	Tratamento Adjuvante .....	36
8.1.3	Doença Avançada ou Metastática.....	40
8.1.3.1	Tratamento Sistêmico.....	40
8.2	Inibidores dos Checkpoints Imunitários na Doença Avançada ou Metastática.....	43
8.2.1	Mecanismo de Ação.....	43
8.2.2	Eficácia e Segurança .....	44
8.2.2.1	Anticorpos Anti-CTLA-4 .....	44
8.2.2.2	Anticorpos Anti-PD-1 .....	45
8.2.2.3	Eventos Adversos Associados a Terapia com Inibidores dos Checkpoints Imunitários .....	46
8.2.3	Custo-efetividade .....	47
8.2.4	Resistência .....	48

8.3	Terapia Dirigida com Inibidores BRAF e MEK na Doença Avançada ou Metastática .....	50
8.3.1	Mecanismo de Ação .....	50
8.3.2	Eficácia e Segurança .....	50
8.3.3	Custo-efetividade .....	53
8.3.4	Resistência .....	53
8.4	Biomarcadores no Melanoma .....	54
8.5	Novas Terapêuticas para o Melanoma .....	56
9	Conclusões .....	59
	Referências Bibliográficas .....	62
	Anexos .....	80
A1.	Estadiamento do Melanoma (Oitava Edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC)) .....	80
A2.	Resultados dos Ensaio Clínicos do Tratamento Adjuvante do Melanoma .....	84
A3.	Resultados dos Ensaio Clínicos do Tratamento do Melanoma Avançado com Inibidores dos Checkpoints Imunitários e Inibidores BRAF e MEK .....	85
A4.	Gestão da Toxicidade com Terapêutica com Inibidores dos Checkpoints Imunitários .....	87
A5.	Gestão da Toxicidade com Terapêutica com Inibidores BRAF e MEK .....	91

### Índice de Figuras:

Figura 1	Características morfológicas, arquitetônicas e histológicas das lesões na progressão do melanoma .....	20
Figura 2	Vias de sinalização envolvidas na evolução do melanoma .....	24
Figura 3	Esquema da via de sinalização PI3K-AKT .....	25
Figura 4	Esquema da via de sinalização WNT canônica dependente da $\beta$ -catenina ...	26
Figura 5	Classificação dos tumores melanocíticos da OMS de 2018 .....	27
Figura 6	Mecanismo de atuação dos inibidores CTLA-4 e PD-1 .....	44

### Índice de Tabelas:

Tabela 1	Orientações terapêuticas para o tratamento do melanoma cutâneo (doença localizada – estágio 0 a II) .....	36
Tabela 2	Orientações terapêuticas para o tratamento do melanoma cutâneo (doença locoregional) .....	39
Tabela 3	Orientações terapêuticas para o tratamento do melanoma cutâneo (doença avançada ou metastática) .....	42
Tabela 4	Possíveis mecanismos de resistência primária de acordo com a fase do ciclo imunitário do cancro .....	49

# 1 Introdução

O cancro da pele pode ser subdividido em cancro da pele não melanoma como o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, que representam as formas de cancro mais comuns; e no melanoma, que resulta da transformação maligna dos melanócitos. (1–3)

A incidência do melanoma cutâneo tem aumentado de forma constante nos últimos anos, sendo responsável de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) por cerca de 324.635 novos casos e 57.043 mortes mundialmente no ano de 2020. (4–6) Apesar de o melanoma representar menos de 5% de todos os casos de cancro da pele, é o mais agressivo e mortal, sendo a doença metastática a que apresenta pior prognóstico com uma taxa de sobrevivência média de 6 a 9 meses. (3,7–11)

A primeira terapêutica a ser aprovada, em 1974 pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento do melanoma metastático consistia na quimioterapia com dacarbazina, um agente alquilante pouco eficaz em termos de melhoria de sobrevivência, que não demonstrou benefício em termos de sobrevivência global (OS – *overall survival*) em comparação com o placebo, e com uma taxa de resposta objetiva (ORR – *objective response rate*) de 10 – 20%. Esta permaneceu como terapêutica padrão no tratamento do melanoma metastático até 2011. (3,9,12,13)

No final dos anos 90, surgiu outra opção terapêutica, a imunoterapia, que tem por base o conceito de que o cancro e o sistema imunitário estão relacionados, sendo o sistema imunitário capaz de reconhecer antígenos específicos tumorais e destruir as células tumorais que os expressam. (9) O melanoma é um cancro com um microambiente tumoral de imunogenicidade elevada devido à carga mutacional alta com a produção de proteínas mutadas que constituem antígenos específicos do tumor (neoantígenos) e podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário. (12–14) Assim, a imunoterapia, que tem como objetivo potenciar ou restabelecer a capacidade do sistema imunitário de eliminar as células tumorais, pode constituir uma abordagem terapêutica eficaz e promissora no melanoma. (12,15)

Neste contexto, foi aprovado em 1995 pela FDA o interferão-alfa (IFN- $\alpha$ ) no tratamento adjuvante da doença locoregional com alto risco de recorrência. O IFN- $\alpha$  é uma citocina que inibe a proliferação das células tumorais ao ter efeito estimulador da expressão do

complexo major de histocompatibilidade classe I (MHC I) nas células do melanoma e células imunitárias. (9,12–14) Posteriormente, em 1998, a FDA aprovou a interleucina-2 (IL-2) para o tratamento do melanoma metastático, uma citocina que ativa a proliferação de linfócitos T, linfócitos B e células *natural killer* (NK), que demonstrou ter efeitos limitados em termos de resposta e toxicidade considerável. (3,9,12–14)

A partir de 2011, começaram a ser aprovados fármacos inibidores dos checkpoints imunitários como o ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab, e associação de inibidores tirosina cinase BRAF e MEK como o dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib e encorafenib/binimetinib que vieram revolucionar o tratamento do melanoma metastático com aumento do tempo de sobrevivência médio destes doentes para pelo menos 24 meses. (9,12,16)

Tendo em conta as novas terapêuticas aprovadas para o tratamento do melanoma, estima-se que os custos associados ao tratamento aumentem consideravelmente, sendo esta uma doença que já apresentava custos diretos e indiretos associados à sua gestão elevados. (7) Nos Estados Unidos da América (EUA) verificou-se um aumento dos custos anuais do tratamento do melanoma de 288% entre 2002 a 2011, sendo que dos 8.1 biliões de dólares atribuíveis a custos anuais diretos do tratamento de cancro da pele, 3.3 biliões de dólares correspondem ao melanoma. (7,17,18) Na Holanda, entre 2007 e 2017, verificou-se um aumento dos custos associados a fármacos para o tratamento do melanoma de 0.7 milhões de euros para 121 milhões de euros, sendo que do total, 118 milhões de euros corresponderam aos novos fármacos aprovados. (19)

Os custos indiretos relacionados com a mortalidade, morbidade e perda de produtividade podem chegar aos 3.5 biliões de dólares por ano nos EUA. Assim, a prevenção torna-se crucial no sentido de diminuir a incidência do melanoma e com isso contribuir para a redução dos custos, podendo contribuir para uma redução de 2.1 biliões de dólares anuais. (7)

Tendo em conta a relevância destes dados relativos ao impacto da doença e das novas abordagens terapêuticas, ao longo da presente monografia pretende-se aprofundar a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas atuais do melanoma.

## 2 Objetivos

O trabalho proposto tem como objetivo a revisão da literatura publicada no âmbito da fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica do melanoma cutâneo.

Como tal pretende-se:

- Compreender a epidemiologia do melanoma cutâneo, nomeadamente a sua incidência, mortalidade e os principais fatores de risco;
- Reconhecer a importância do diagnóstico precoce e da prevenção no melanoma;
- Definir o melanoma cutâneo e descrever as principais lesões e fases de crescimento que podem estar associadas ao desenvolvimento do mesmo;
- Conhecer as principais vias de sinalização implicadas no desenvolvimento do melanoma;
- Descrever os principais subtipos de melanoma e as suas diferenças;
- Conhecer as principais técnicas de diagnóstico do melanoma cutâneo;
- Identificar as categorias de estadiamento do melanoma cutâneo e quais os fatores que contribuem para a sua definição;
- Com base na evidência científica disponível, identificar os melhores padrões de tratamento para o melanoma cutâneo;
- Compreender a importância do conhecimento da fisiopatologia do melanoma de modo a definir biomarcadores que auxiliem a decisão terapêutica e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que permitam ultrapassar os mecanismos de resistência associados aos inibidores dos checkpoints imunitários e inibidores BRAF/MEK.

### 3 Materiais e Métodos

A elaboração da presente monografia teve por base a pesquisa bibliográfica no banco de dados PubMed que constituiu a principal fonte de informação, complementada pela pesquisa noutros bancos de dados como o b-on, Elsevier, Science Direct e Google Scholar, e ainda o recurso a fontes oficiais da OMS e INFARMED.

As palavras-chave de pesquisa incluíram: “melanoma [Mesh]”, “melanoma/epidemiology”, “melanoma/risk factors”, “melanoma/prevention”, “melanoma/pathogenesis”, “melanoma/subtypes”, “melanoma/diagnosis”, “melanoma/detection”, “melanoma/therapy”, “melanoma/immune checkpoint inhibitors”, “melanoma/targeted therapy”, “melanoma/guidelines”, “melanoma/lymph node biopsy”.

Os critérios de inclusão considerados para a seleção de artigos foram o idioma português, inglês ou espanhol, e as datas de publicação referentes aos últimos 5 anos, sendo ainda incluídos artigos com datas de publicação anteriores com informação de interesse para a elaboração da monografia. A seleção dos artigos teve ainda em conta o título, credibilidade da fonte e resumo.

## 4 Epidemiologia

### 4.1 Incidência, Mortalidade e Sobrevivência

Atualmente, as doenças não-transmissíveis são as doenças com maior impacto na mortalidade a nível global, sendo o cancro a segunda causa principal com um número estimado de 9,9 milhões de mortes e cerca de 19,2 milhões de novos casos em 2020. (20–22) De acordo com a OMS, o melanoma cutâneo é responsável por cerca de 324.635 novos casos e 57.043 mortes mundialmente no ano de 2020, sendo em Portugal responsável por 1.071 novos casos. (6,23)

A taxa de incidência padronizada por idade (por 100.000 pessoas-ano) estimada em 2020 foi maior na Austrália e Nova Zelândia (35,8), seguida da Europa Ocidental (18,9), Norte da Europa (17,8), e América do Norte (16,1). (6) A incidência do melanoma cutâneo tem aumentado de forma constante nos últimos anos, com uma tendência de estabilização da mortalidade. (4,5,24) Apesar de não ser o tipo mais comum de cancro da pele (menos de 5%), é o mais agressivo e mortal. (7,9,10)

A taxa de mortalidade padronizada por idade estimada em 2020 foi maior na Austrália e Nova Zelândia (2,7 por 100.000 pessoas-ano). (6) Em Portugal, em 2017, a taxa de mortalidade padronizada por idade foi 1,6 por 100.000 pessoas-ano, com um total de 266 mortes por melanoma cutâneo, representando 0,2% da mortalidade no país. (25)

O melanoma afeta todas as faixas etárias, constituindo um dos cancros mais comuns nos jovens adultos (20 – 29 anos), afetando também mais idosos ( $\geq 80$  anos), e de acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) tem um pico de incidência aos 65 anos. (24,26,27) Afeta ambos os géneros, sendo de um modo geral 1,5 vezes mais provável de ocorrer no homem. A incidência difere com a faixa etária, sendo mais frequente em mulheres jovens, enquanto que nos homens é mais comum a partir dos 75 anos. (27,28)

O surgimento de estratégias terapêuticas para o melanoma metastático, nomeadamente os inibidores da via das proteínas cinases ativadas por mitogénio (MAPK) e inibidores dos checkpoints imunitários veio alterar a sobrevivência dos doentes. (10,16) Inicialmente, a terapêutica padrão consistia na quimioterapia com dacarbazina, à qual correspondia uma sobrevivência média de 6 a 10 meses; atualmente, com as novas terapêuticas, este aumentou para pelo menos 24 meses. (16)

## **4.2 Fatores de Risco**

Os fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma incluem fatores ambientais como a exposição à radiação solar ultravioleta (UV), e fatores intrínsecos como o número e tipo de nevos melanocíticos, predisposição fenotípica, história pessoal (câncer; comorbidades; imunossupressão: transplante, infecção pelo HIV e xeroderma pigmentosum), suscetibilidade genética e história familiar. (26,28–32)

### **4.2.1 Radiação UV**

A exposição à radiação UV constitui o principal fator de risco, tendo sido classificada como carcinogênica para os humanos (grupo 1) pela *International Association for Research on Cancer* (IARC). (24,29,33) Tem como consequência o aparecimento de mutações, principalmente transições C→T, estando associado a uma alta taxa de mutações por megabase. (24,30,33) A exposição intermitente ao sol, que inclui as queimaduras solares, mostra uma associação causal com o aumento de risco de melanoma, enquanto que uma exposição crônica ou ocupacional apresenta uma associação mais fraca, nula ou negativa, possivelmente devido à promoção do espessamento epitelial e ao efeito bronzeador da pele. (29,33,34)

Adicionalmente, a exposição à radiação UV por fontes artificiais, nomeadamente a utilização de solários, tem uma associação causal positiva com o risco de desenvolvimento de melanoma, sendo o risco maior quanto mais precoce a idade de início de utilização e quanto maior o número de sessões. (26,28,29)

### **4.2.2 Nevos Melanocíticos e Predisposição Fenotípica**

O número e tipo de nevos melanocíticos, proliferações benignas de melanócitos, são importantes fatores de risco. Um aumento do número está associado a um risco cerca de 7 vezes maior em indivíduos com mais de 100 nevos normais do que os que têm menos nevos ( $\leq 15$ ). Nevos com diâmetro  $> 2,0$  mm também estão relacionados com aumento do risco. Outro fator de risco é a presença de nevos displásicos, que têm tamanho superior a 5 mm e pelo menos duas das seguintes características: variação na pigmentação, assimetria, contornos irregulares ou mal definidos. (29,35)

Características fenotípicas como o cabelo ruivo ou loiro, olhos azuis ou verdes, pele clara, bem como a reação da pele ao sol com tendência a desenvolver sardas, sofrer queimaduras solares e/ou incapacidade de bronzear (Fitzpatrick tipo I) estão associadas

a maior risco de desenvolver a doença. (29,31,32) Este fenótipo está relacionado com variantes do recetor melanocortina-1 (MC1R) com uma razão feomelanina/eumelanina dominante. A eumelanina é o pigmento preto/castanho da melanina enquanto que a feomelanina é o pigmento ruivo/loiro e a responsável pela produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) aquando da exposição à radiação UV que ao não ser contrabalançada pode contribuir para a mutagénese. (35)

#### **4.2.3 Suscetibilidade Genética**

O primeiro gene de suscetibilidade ao melanoma identificado foi o CDKN2A, que codifica duas proteínas envolvidas no controlo do ciclo celular, supressão tumoral e senescência dos melanócitos. Mutações no gene CDK4, embora mais raras, também foram associadas a risco de melanoma. Estas mutações estão presentes em doentes com o síndrome familiar dos múltiplos nevos atípicos-melanoma. (28,29,36)

Variantes do gene MITF, envolvido na regulação do desenvolvimento, diferenciação, sobrevivência, ciclo celular e produção de pigmento nos melanócitos, foram associados a aumento de risco de melanoma, bem como de múltiplos melanomas primários. (29,36)

Foram ainda identificados novos *loci* de suscetibilidade a melanoma de baixo risco, em genes associados à pigmentação, e em genes que não atuam pelas vias de pigmentação (por exemplo os genes ATM, MX2, CASP8 e PLA2G6). No caso de o indivíduo ser portador de várias variantes, o risco de melanoma aumenta significativamente. (29,36)

### **4.3 Prevenção**

A prevenção é essencial no sentido de diminuir a incidência do cancro da pele. Inclui a prevenção primária através da utilização de protetor solar e campanhas de saúde pública, bem como a prevenção secundária tendo em vista a deteção precoce destas doenças através da implementação de programas de rastreio para doentes de alto risco de melanoma. (18)

Em Portugal, desde 2000 que a Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo (APCC) em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV) organiza o “Dia do Euromelanoma” no mês de maio, em linha com a iniciativa europeia de divulgação de cartazes e folhetos, com o objetivo de sensibilização para os cuidados a ter, fatores de risco e importância do autoexame. Esta iniciativa inclui ainda um rastreio gratuito de cancro da pele realizado por dermatologistas. (37)

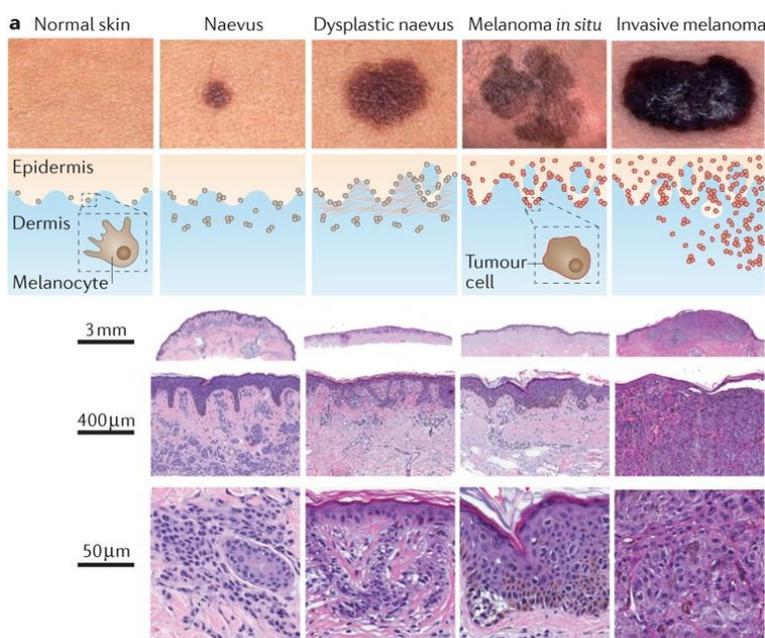
## 5 Fisiopatologia

O melanoma tem origem nos melanócitos que são células derivadas da crista neural, localizados na epiderme, olhos, meninges e superfícies mucosas, e responsáveis pela produção de melanina. (2,26,35,38,39) A exposição à radiação UV resulta no dano do DNA dos queratinócitos, e como resposta ocorre a liberação da hormona estimuladora de melanócitos (MSH) que se liga ao recetor MC1R dos melanócitos, estimulando a síntese de melanina que assume uma função protetora contra dano adicional. (26,35)

### 5.1 Do Nevo Benigno ao Melanoma Metastático

A progressão do melanoma é um processo complexo, que não segue apenas uma via de evolução. (35) Embora cerca de 30 a 50% dos melanomas possam surgir em associação a um nevo melanocítico precursor, há casos em que não é possível identificar um estado precursor benigno. (40,41)

Foram identificadas as seguintes lesões na progressão do melanoma: nevo melanocítico comum adquirido, nevo melanocítico lentiginoso, nevo displásico, fase de crescimento radial (melanoma *in situ*), fase de crescimento vertical (melanoma invasivo) e melanoma metastático. (42,43) A Figura 1 apresenta as diferentes lesões que podem ser identificadas na progressão do melanoma, destacando as características morfológicas, arquitetónicas e histológicas de cada lesão.



**Figura 1 Características morfológicas, arquitetónicas e histológicas das lesões na progressão do melanoma (Adaptado de: (35))**

### 5.1.1 Nevo Melanocítico

O nevo melanocítico corresponde a uma proliferação benigna de melanócitos, com baixa probabilidade de progressão para melanoma e tendência a regredir a partir dos sessenta anos. (35,41) Em termos histológicos, o nevo melanocítico pode ser:

- Juncional quando os melanócitos se encontram na junção dermoepidérmica;
- Dérmico quando estão localizados na derme e a pigmentação é menor;
- Composto quando estão presentes tanto na derme como epiderme. (35,40,42,44)

A maioria dos melanócitos que constituem os nevos encontram-se num estado de senescência. (35,40) Existe a hipótese de a ativação da via MAPK nos melanócitos destes nevos resultar numa senescência induzida por oncogene, na qual mutações BRAF não são suficientes para o desenvolvimento do melanoma, resultando antes num fenótipo de paragem do crescimento devido à indução da expressão do p16<sup>INK4A</sup>. Quando estes mecanismos falham podem atuar outros mecanismos de senescência com maior latência de modo a controlar o crescimento das lesões. (39,40,44)

Estas lesões benignas apresentam mutações BRAF<sup>V600E</sup> clonais, o que suporta a hipótese de este ser um evento iniciador da formação do nevo. (35,40,42) A origem da mutação BRAF<sup>V600E</sup> nos nevos melanocíticos é um assunto frequentemente debatido visto que é uma transversão T→A e não uma lesão típica de exposição UV direta (transversões C→T ou CC→TT). Existem várias teorias para o aparecimento da mutação BRAF<sup>V600E</sup>, nomeadamente: ser um subproduto direto minoritário da radiação UV, resultar de erros ocasionais nas DNA polimerases após exposição à radiação UV, ou de dano indireto mediado por ROS, ou mesmo ser outro mutagénico ambiental o responsável pela mutação que ainda não terá sido identificado. (35,44)

### 5.1.2 Lesão Intermediária (Nevo Displásico)

Os nevos displásicos representam lesões com características histopatológicas intermediárias. (35,42) A maioria permanece estável ou tende a regredir com o tempo. (40,42) Este tipo de lesões apresenta um maior espectro de mutações e carga mutacional do que as lesões benignas e menor do que as malignas. Foram identificadas mutações na via MAPK, nomeadamente mutações BRAF ou NRAS, mutações no promotor TERT e lesões homozigóticas do CDKN2A. (35,42)

### 5.1.3 Fase de Crescimento Radial (Melanoma *in situ*)

Na fase de crescimento radial a lesão expande ao longo de raios de um círculo imperfeito até formar uma mancha ou placa pigmentada na pele. Esta fase tem um bom prognóstico, com baixa probabilidade de metastização. (41,42) Pode ser associada ao melanoma *in situ* em que ocorre uma proliferação de melanócitos com núcleo grande, de acordo com um padrão irregular apenas na epiderme. (35,38)

Apresenta maior frequência de mutações do que as lesões intermediárias, nomeadamente mutações BRAF, NF1 e NRAS, mutações no promotor TERT e alterações heterozigóticas CDKN2A. (35,42) São lesões que podem persistir durante anos antes de progredirem para melanoma invasivo o que sugere que são requeridas mutações adicionais, bem como a capacidade de escapar à vigilância imunitária. (35)

### 5.1.4 Fase de Crescimento Vertical (Melanoma Invasivo)

Na fase de crescimento vertical que se verifica no melanoma invasivo, a direção de crescimento inclui o eixo vertical podendo infiltrar e proliferar no tecido mesenquimal subjacente (a derme) ou elevar a epiderme. (35,41,42) Estas lesões têm potencial de metastização que aumenta quando estão presentes outros fatores de mau prognóstico como aumento da espessura, ulceração, taxa mitótica, resposta dos linfócitos infiltrantes no tumor (TIL) baixa ou ausente, invasão linfovascular e microssatélites. (41,42) A maioria surge a partir do melanoma *in situ* e apresentam características diferentes consoante o tipo de melanoma. (35)

Foram identificados alguns marcadores de progressão neste tipo de lesões que poderão ser úteis para o diagnóstico do melanoma, nomeadamente o marcador do ciclo celular Ki-67, perda de expressão do HMB45 e perda de expressão do p16. (42) Outro mecanismo associado à progressão vertical é o *switch* da E-caderina para N-caderina que resulta na perda da regulação pelos queratinócitos, bem como promoção da migração celular e da interação com fibroblastos e células endoteliais vasculares o que contribui para a invasão e metastização. (45)

Apresentam a maior carga mutacional, sendo mais prevalente as alterações no número de cópias. (35,42) Verifica-se elevada frequência de perda homozigótica CDKN2A, e ainda deleções do PTEN, mutações BRAF, ampliações MDM2, TERT, YAP1 e mutações no complexo remodelador da cromatina SWI/SNF (nomeadamente o ARID2 e ARID1A). (35,42)

### 5.1.5 Melanoma Metastático

O melanoma metastático corresponde à fase final de progressão tumoral, em que as células tumorais se disseminam e invadem outros tecidos para além do tumor primário.

(35) As metástases podem ser:

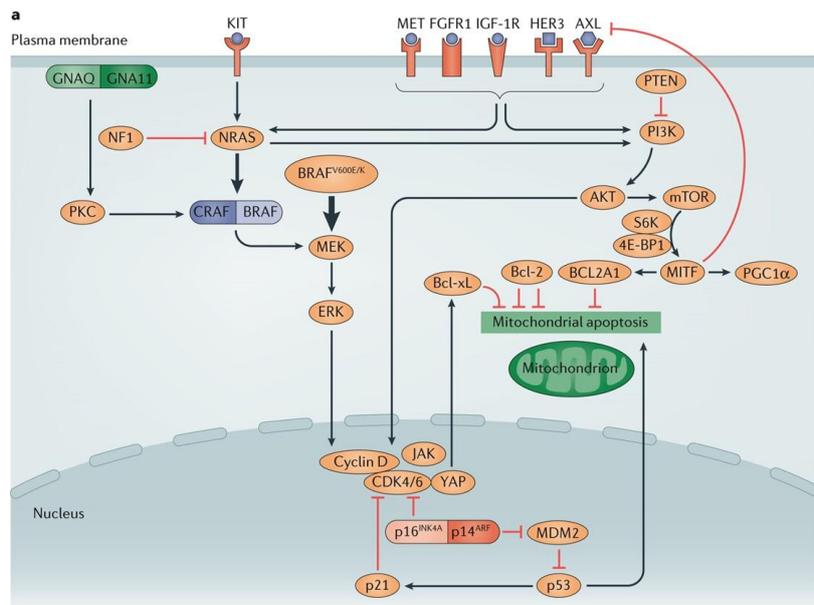
- Locoregionais, classificadas como satélites ou em trânsito;
- Regionais quando incluem metástases nos nódulos linfáticos;
- Distantes quando envolvem zonas viscerais como pulmões, cérebro ou outros locais. (35,42,46)

É o estadió com maior índice de proliferação e o responsável pela letalidade do melanoma na maioria dos casos. (35,42) Foram identificadas mutações somáticas BRAF, NRAS, CDKN2A, e EPHA3, bem como mutações em supressores tumorais como o TP53, RB1 e PTEN, e em fosfatases e genes remodeladores da cromatina. (42) Estas mutações apresentam assinatura UV predominante, e embora tenham menor heterogeneidade genética, é possível identificar subclones dos tumores metastáticos cujas mutações podem contribuir para a resistência a terapias dirigidas. (35,42)

## 5.2 Vias de Sinalização na Evolução do Melanoma

A evolução do melanoma tem início em mutações com ganho de função ou em fusões de genes envolvidos no crescimento celular, nomeadamente mutações somáticas em oncogenes como BRAF, NRAS, GNAQ e GNA11, sendo o mais evidente a mutação BRAF<sup>V600E</sup> na formação do nevo melanocítico benigno. (30,41,47,48) Posteriormente, ocorre ativação da telomerase com mutações no promotor TERT e disrupção do checkpoint G1-S com perda homozigótica do CDKN2A que é possível encontrar nas lesões intermediárias. (30,41,47) Outras alterações surgem posteriormente, nomeadamente mutações nos genes ARID1A, ARID1B e ARID2 que codificam as subunidades SWI/SNF, mutações PTEN e TP53. (30,47)

A Figura 2 sumariza as principais vias de sinalização envolvidas na evolução do melanoma e que serão detalhadas em seguida.



**Figura 2 Vias de sinalização envolvidas na evolução do melanoma (49)**

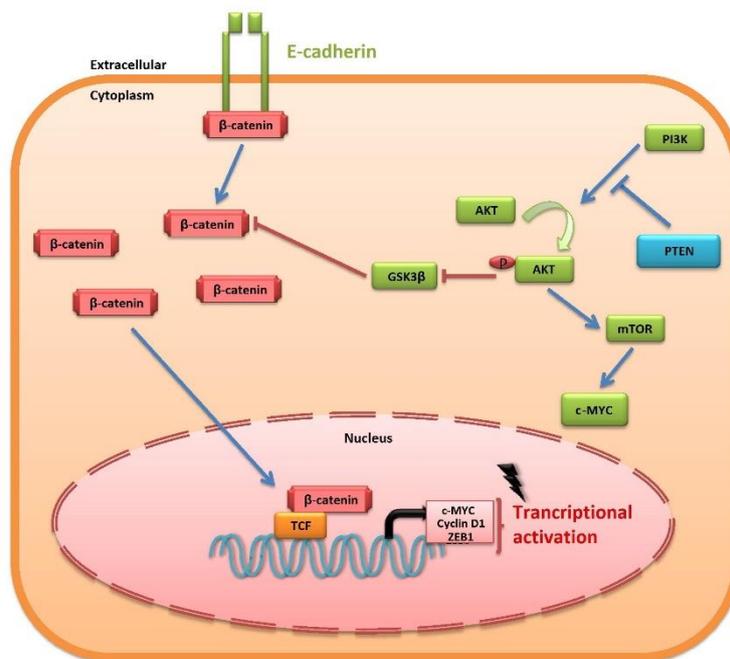
### 5.2.1 Via MAPK

A via MAPK ou RAS/RAF/MEK/ERK está envolvida na proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Tem um papel crucial na patogênese do melanoma em que se encontra ativada até 90% dos casos. (26,39,50) É ativada pela ligação de fatores de crescimento a receptores tirosina cinase (RTKs), com a ativação sequencial do RAS, do RAF, do MEK1/2 e de seguida do ERK1/2 que sofre translocação para o núcleo onde ativa fatores de transcrição como o c-FOS, MYC e CREB. (39,50,51)

As mutações que resultam na ativação constitutiva da via MAPK mais comuns são as mutações BRAF ocorrendo em cerca de 40 a 60% dos casos. A mutação V600E é a mais frequente (80 a 90%); seguida da V600K (5 a 12%) e V600D ou V600R (< 5%). (26,39,45,50) As mutações NRAS ocorrem em 15 a 30% dos casos e raramente coexiste com a mutação BRAF. (26,45,50) Por fim, em 10 a 15% dos casos ocorrem mutações NF1, um gene supressor de tumor envolvido na conversão da forma ativa do RAS na forma inativa, pelo que a sua mutação resulta numa sobreativação do NRAS. (26)

### 5.2.2 Via PI3K-AKT

A via PI3K-AKT tem um papel na proliferação, sobrevivência e metabolismo celular. (39,45,50) Quando é ativada, o PI3K ativa o AKT que fosforila várias proteínas alvo, contribuindo nomeadamente para a inibição da GSK3 $\beta$  com conseqüente acumulação de  $\beta$ -catenina que regula a expressão de oncogenes como o c-MYC e ciclina D1, contribuindo assim para a progressão tumoral (Figura 3). (39,50)



**Figura 3 Esquema da via de sinalização PI3K-AKT (Adaptado de: (39))**

No melanoma é frequente a sobreativação da via PI3K-AKT pela deleção ou inativação do PTEN, que é uma fosfatase lipídica envolvida na inativação desta via através da desfosforilação do PIP3 e diminuição dos níveis de AKT. (39,45,50) Adicionalmente, a mutação NRAS está implicada tanto na ativação da via MAPK como da PI3K-AKT, tendo-se verificado a ocorrência desta mutação em exclusividade enquanto que mutações BRAF e PTEN ocorrem no mesmo tumor, o que sugere a importância da ativação dupla das vias MAPK e PI3K no desenvolvimento do melanoma. (39,45,50)

### 5.2.3 Outras Vias no Desenvolvimento e Progressão do Melanoma

#### 5.2.3.1 CDKN2A

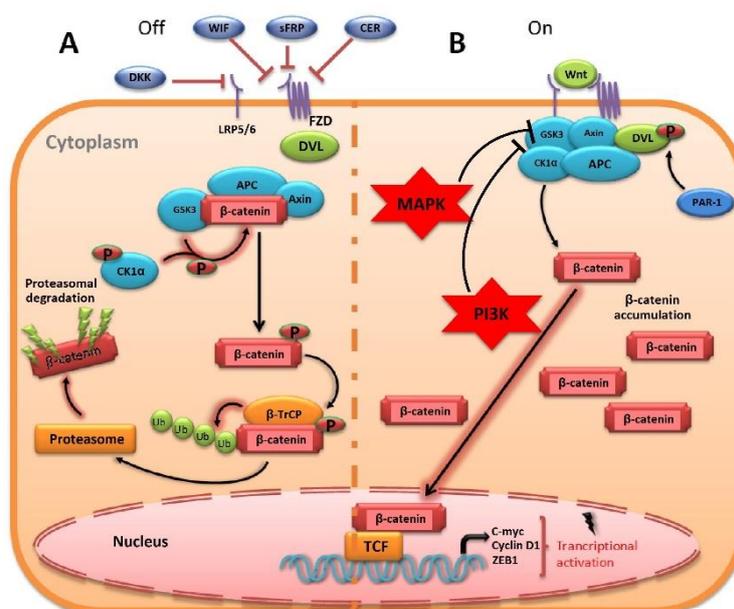
A deleção ou mutação inativadora do *locus* CDKN2A, que codifica dois supressores tumorais, o p16<sup>INK4A</sup> e o p14<sup>ARF</sup>, é frequente no melanoma. (39) O p16<sup>INK4A</sup> está envolvido no controlo da progressão do ciclo celular e atua por inibição do CDK4, evitando a fosforilação do Rb o que resulta na paragem da progressão do ciclo celular no checkpoint G<sub>1</sub>-S. (39,48,50). Assim, tanto a inativação do CDKN2A como mutações CKD4 resultam numa proliferação celular descontrolada. (39,50)

#### 5.2.3.2 Via de sinalização WNT

A via WNT está envolvida na polaridade, proliferação e migração celular, e compreende a via canónica dependente da β-catenina, a via não canónica independente

da  $\beta$ -catenina, e a via dependente da proteína cinase C. A via canônica parece estar relacionada com o desenvolvimento do melanoma, e atua de modo sinérgico com a via MAPK. A via não canônica está envolvida na metastização. (39)

A ativação da via WNT resulta na libertação da  $\beta$ -catenina com translocação para o núcleo onde ativa fatores de transcrição responsáveis pela regulação de genes como o c-MYC, ciclina D1 e ZEB-1, envolvidos na promoção da proliferação, progressão do ciclo celular e inibição da expressão de E-caderina (Figura 4). (39)



**Figura 4** Esquema da via de sinalização WNT canônica dependente da  $\beta$ -catenina (Adaptado de: (39))

### 5.2.3.3 Exossomas, Transição Metabólica e Transição Epitelial para Mesenquimal

Outros processos envolvidos no desenvolvimento e progressão do melanoma incluem:

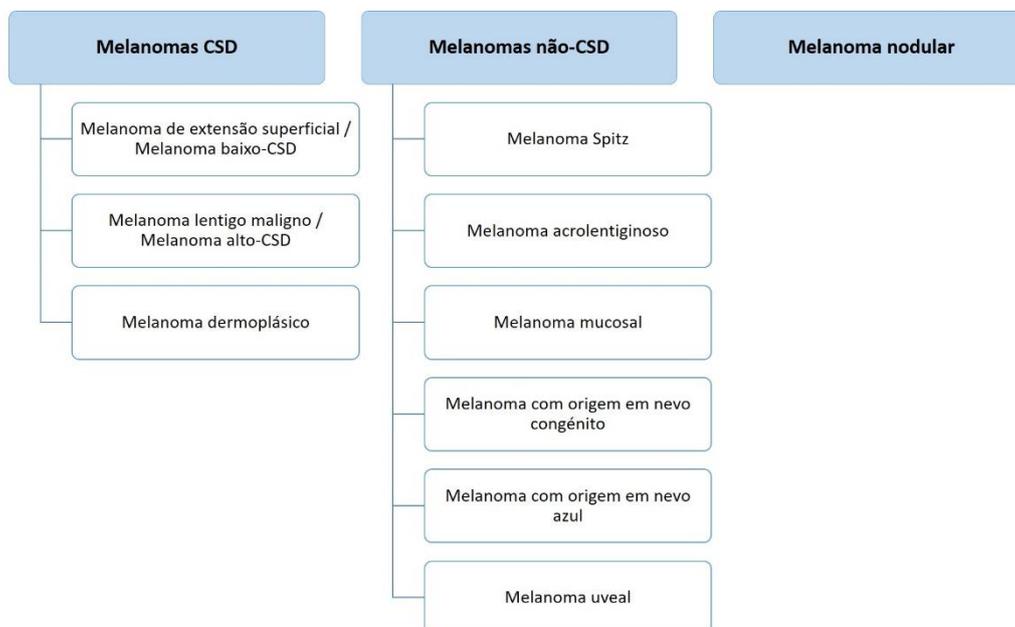
- A libertação de exossomas das células tumorais com fatores pró-angiogénicos, imunossupressores e oncogenes que podem contribuir para a promoção do crescimento e metastização. (39)
- A transição metabólica de fosforilação oxidativa para glicólise aeróbia (efeito Warburg) para uma produção mais rápida de ATP nas células em proliferação rápida, nomeadamente as células invasivas e metastáticas que conseguem sobreviver melhor em condições hipoglicémicas do que as células normais. (39)

- A transição epitelial para mesenquimal com fenótipo tipo-EMT em que ocorrem alterações nas moléculas de adesão célula-célula, citoesqueleto e polaridade das células, que adquirem características mesenquimais, o que permite a migração para outros locais onde reverterem para o fenótipo original, promovendo deste modo a invasão e metastização. (39,45) Este processo está associado ao *switch* da E-caderina para N-caderina o que facilita a migração celular e invasão, encontrando-se ainda envolvidas as metaloproteinases matriz que contribuem para a perda de aderência. (39,45)

### 5.3 Classificação do Melanoma

O melanoma cutâneo pode ser dividido em quatro subtipos principais, que incluem o melanoma de extensão superficial (SSM), lentigo maligno (LMM), acrolentiginoso (ALM) e nodular (NM). (8,38,40,45,52)

A classificação dos tumores melanocíticos da OMS de 2018 (Figura 5), divide ainda os subtipos de melanoma com base na exposição ao sol, ou seja, no grau histopatológico de dano solar cumulativo (CSD) da pele circundante evidenciado pela elastose solar, que resulta da degeneração das fibras elásticas da derme. Aos diferentes subtipos de melanoma correspondem diferentes locais anatómicos, aspeto morfológico, padrão de crescimento, idade de incidência, *drivers* oncogénicos e carga mutacional. (8,26,35,41)



**Figura 5 Classificação dos tumores melanocíticos da OMS de 2018 (Adaptado de: (41))**

### **5.3.1 Melanoma de Extensão Superficial (SSM) / Melanoma Baixo-CSD**

O melanoma de extensão superficial é o subtipo mais comum, afetando principalmente doentes mais jovens, e encontra-se associado à exposição intermitente ao sol na pele com ausência de elastose solar marcada sendo, por isso, mais frequente no tronco nos homens e extremidades inferiores nas mulheres. (38,40,41,52,53)

Começa como uma mácula na fase de crescimento radial intraepidérmico do tipo pagetoide, ou seja, com ninhos de células tumorais em vez de células individuais, que evolui para a fase de crescimento vertical com formação de placas elevadas ou nódulos. (8,38,40,41,52) Evolui gradualmente apresentando as características clínicas “ABCDE”, nomeadamente superfície assimétrica, bordos irregulares, cor heterogênea incluindo áreas de regressão pálidas ou rosa, e com pápulas ou nódulos. (8,41,52,53)

A mutação mais comum neste subtipo de melanoma é a mutação BRAF, nomeadamente a mutação BRAF<sup>V600E</sup>. (8,40,41)

### **5.3.2 Melanoma Lentigo Maligno (LMM) / Melanoma Alto-CSD**

O melanoma lentigo maligno não é tão comum quanto o SSM e ocorre em doentes mais velhos e áreas do corpo com exposição crónica ao sol com evidência de dano solar cumulativo (elastose solar), como a região da cabeça e pescoço. (8,35,38,40,41,52,53)

O padrão de crescimento é lentiginoso, ou seja, ocorre proliferação dos melanócitos como células individuais ao longo da junção dermoepidérmica. (8,38,40,41,52,53) A progressão é mais lenta do que o SSM, e apresenta bom prognóstico, no entanto, tem potencial para recorrência local. (38,41,52) Apresenta-se como uma mácula com variação de cor de castanho a preto, assimétrica e com bordos irregulares. (52,53)

Verificam-se mutações inativadoras NF1, mutações NRAS, KIT e aumento do número de cópias do CCND1. As mutações BRAF são menos frequentes, e dentro destas é mais comum mutações BRAF<sup>Fnã-V600E</sup> como a BRAF<sup>V600K</sup>. Tem carga mutacional muito elevada e com assinatura UV predominante. (40,41)

### **5.3.3 Melanoma Acrolentiginoso (ALM)**

O melanoma acrolentiginoso é o subtipo menos comum, afetando mais indivíduos asiáticos ou negros, e ocorre na pele glabra, ou seja, na pele sem pêlo como as palmas das mãos, plantas dos pés e zonas subungueais. (8,38,41,52,53) A etiologia não está relacionada com a exposição à radiação UV, visto que surge em regiões protegidas do

sol e não apresenta um nível elevado de mutações de assinatura UV, pelo que surgiu a hipótese de as lesões serem induzidas por trauma. (40,41)

Tem um padrão de proliferação lentiginoso dos melanócitos individuais na camada basal do epitélio e posterior invasão da derme. (8,38,40,41) Está associado a um mau prognóstico por ser diagnosticado num estadio mais avançado. (38,41) Surge como uma mácula assimétrica com cor heterogénea e bordos irregulares. (52)

Estudos sugerem que inicialmente ocorrem mutações ativadoras KIT, seguido de amplificações do CCND1 e do hTERT ao mesmo tempo que a população de células neoplásicas sofre um aumento significativo. (40) Assim, o melanoma acrolentiginoso apresenta mutações KIT e NRAS, e ainda elevada frequência de amplificações genéticas do CCND1, hTERT, CDK4, RICTOR e PDGFRA. (8,38,40,41,52)

#### **5.3.4 Melanoma Nodular (NM)**

No melanoma nodular não existe uma fase de crescimento radial identificável, mas sim uma fase de crescimento vertical associada a uma maior taxa mitótica e propensão para metastização. É diagnosticado num estadio mais avançado já com uma espessura significativa (cerca de 3 mm), visto que muitas vezes não exibe as características clínicas “ABCDE”, sendo comum a ulceração das lesões. (38,41,52,53) Assim, este é o subtipo de melanoma com pior prognóstico. (41)

No início, apresenta-se como um nódulo assimétrico azul ou preto com bordos regulares, embora se possa apresentar amelanótico com cor rosa ou vermelha, e com diâmetro pequeno o que dificulta o diagnóstico como melanoma. (52,53) Este subtipo de melanoma partilha as alterações genéticas de outros tipos de melanomas que tenham uma origem semelhante, nomeadamente os melanomas CSD. (41)

## 6 Diagnóstico

O diagnóstico do melanoma cutâneo baseia-se na inspeção visual de lesões pigmentadas, com análise da presença de: características ABCDE típicas de uma lesão suspeita, ou seja, assimetria, bordos irregulares, coloração heterogénea, diâmetro superior a 5 mm e evolução das lesões (cor, tamanho, elevação); e alguma lesão que seja diferente das outras lesões do doente (sinal patinho feio). (8,24,54)

A dermatoscopia constitui uma técnica não invasiva que permite observar características que não seria possível a olho nu, pelo que pode ser utilizada para auxiliar o diagnóstico e melhorar a sua precisão, bem como direcionar qual o melhor local de amostragem no caso de lesões muito grandes ou áreas sensíveis. (8,24,54–56)

Outras técnicas como o mapeamento corporal total com recurso a fotografia e a dermatoscopia digital sequencial podem contribuir para a deteção precoce do melanoma, principalmente nos indivíduos de alto risco com contagem de nevos alta, múltiplos nevos atípicos e/ou história pessoal ou familiar de melanoma. (8,56)

Novos métodos não invasivos a ser estudados para a deteção do melanoma, que ainda não fazem parte da prática clínica incluem: microscopia confocal de refletância, tomografia de coerência ótica, análise com inteligência artificial, imagiologia do corpo tridimensional, análise de informação genética, entre outros. (54,55)

A microscopia confocal de refletância permite analisar a epiderme e camadas superiores da derme com resolução celular, e pode ser útil na avaliação de lesões difíceis de diagnosticar, nomeadamente, lesões na cabeça e pescoço, em zonas da pele danificada pela exposição crónica ao sol, lesões em regressão e melanoma amelanótico. (8,56)

Adicionalmente, foram desenvolvidos instrumentos automatizados com o objetivo de auxiliar na decisão do clínico relativamente à realização, ou não, da biópsia da lesão, de que é exemplo o MelaFind que utiliza luz visível e infravermelha para visualizar as lesões até 2,5 mm de profundidade. (48,56)

Para o diagnóstico definitivo do melanoma é necessário realizar uma biópsia excisional/completa de modo a abranger toda a extensão da lesão e com uma margem periférica estreita de 1 a 3 mm em redor da lesão cutânea. (31,55) No caso de lesões grandes ou localizadas no rosto ou superfícies acrais poder-se-á recorrer a uma biópsia

incisional/parcial da porção dermatoscópica e/ou clinicamente mais atípica, apesar desta poder não ser representativa. (55)

No relatório histopatológico deve constar informação acerca da espessura Breslow máxima do tumor, medida em milímetros desde o topo da camada granular da epiderme até ao ponto mais profundo da invasão, ulceração e taxa mitótica; bem como, a presença de microssatélites, estado das margens laterais e profundas, o nível de invasão anatómica do tumor (nível Clark) no caso de lesões não ulceradas de tamanho  $\leq 1,0$  mm em que não seja possível avaliar a taxa mitótica, local anatómico, subtipo de melanoma, presença de fase de crescimento vertical, regressão, presença de TIL e invasão perineural, vascular e linfática. (8,24,31,55)

Por fim, relativamente à caracterização molecular, o teste da mutação BRAF deve ser realizado nos doentes em estadios III ou IV, sendo ainda recomendado para doentes no estadios IIC de alto risco. (24) É também recomendado o registo da expressão do ligando da proteína da morte celular programada 1 (PD-L1). (24) A avaliação do perfil da expressão genética pode ajudar a identificar alterações genéticas que auxiliem a decisão terapêutica, como mutações NRAS, NF-1 e KIT, no entanto ainda não é recomendado como teste de diagnóstico de rotina. (8,55)

## 7 Estadiamento

A oitava edição do sistema de estadiamento do melanoma do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) que segue a classificação baseada no tumor (T), nódulos linfáticos (N) e metástases (M), é a atualmente utilizada como referência para o estadiamento do melanoma (Anexo A1). (24,57,58)

### **Categoria T**

Os doentes com melanoma primário e sem evidência de metástases regionais ou distantes podem ser estratificados em 8 subcategorias T (T1a a T4b), sendo os principais critérios para a classificação a espessura Breslow (espessura máxima do tumor em milímetros) e a ulceração, que constituem importantes fatores de prognóstico. (57,58)

A espessura de Breslow deve ser medida com aproximação de 0,1 mm. (57,58) São classificados como T1a os melanomas com espessura < 0,8 mm e sem ulceração, e T1b os melanomas com espessura entre 0,8 e 1,0 mm independentemente da ulceração, e melanomas de espessura < 0,8 mm com ulceração. (54,55,57,58) A ulceração corresponde à ausência de epiderme intacta acima de qualquer zona do tumor primário com uma resposta do hospedeiro associada. A presença ou ausência de ulceração corresponde a subcategoria T “a” ou “b”, respetivamente. (58)

Por fim, apesar de já não constituir um critério para a classificação do melanoma, a taxa mitótica, definida como o número de mitoses/mm<sup>2</sup> continua a ser um importante fator de prognóstico que deve ser registado para todos os doentes. (54,57,58)

### **Categoria N**

O número e extensão de metástases nos nódulos linfáticos regionais, e a extensão de metástases regionais não nodais (microsatélites, satélites e em trânsito) são os determinantes desta categoria. (57,58)

As metástases regionais podem ser clinicamente ocultas quando são detetadas por biópsia do gânglio sentinela (SLNB) mas sem evidência clínica ou radiográfica, ou clinicamente detetáveis quando são identificadas por exame clínico, radiografia ou ultrassonografia. (54,57,58) Consoante estejam presentes metástases clinicamente ocultas ou detetáveis, é atribuída a subcategoria “a” ou “b”, respetivamente, visto que doentes com metástases clinicamente ocultas têm melhor sobrevivência. (57,58)

As metástases locoregionais não nodais refletem a disseminação do tumor e estão associadas a um pior prognóstico. Incluem: microssatélites, ou seja, metástases microscópicas cutâneas e/ou subcutâneas adjacentes e descontínuas do tumor primário; metástases satélite cutâneas e/ou subcutâneas clinicamente evidentes localizadas até 2 cm do tumor primário; e metástases em trânsito, quando a uma distância superior a 2 cm do tumor primário, entre a região do tumor primário e o primeiro gânglio linfático regional. (57,58) No caso de estarem presentes, o tumor é classificado como subcategoria “c”, e consoante o número de nódulos linfáticos regionais afetados seja 0, 1 ou  $\geq 2$ , assim é classificado como N1c, N2c ou N3c, respetivamente. (58)

### **Categoria M**

Os critérios mais importantes incluem o local anatómico das metástases e o nível sérico de lactato desidrogenase (LDH). (57,58) Assim, existem 4 subcategorias M: M1a quando se situam na pele, tecido subcutâneo, músculo ou nódulos linfáticos distantes; M1b no caso de metástases no pulmão; M1c para metástases noutras locais viscerais que não o sistema nervoso central (SNC); e M1d para metástases no SNC. (57,58) O nível sérico de LDH um fator de prognóstico importante e foram adicionados descritores “[0]” e “[1]” para níveis não elevados e elevados, respetivamente. (58)

Os diferentes estadios estão associados a um prognóstico diferente. Assim, a sobrevivência específica aos 10 anos é de: 75 – 95% no melanoma primário sem evidência de metástases (90% dos casos diagnosticados); 69 – 75% no caso de ocorrência de micrometástases; 30 – 50% se estiverem presentes metástases locoregionais; e 40 – 60% no caso de metástases clinicamente detetáveis nos nódulos linfáticos. Doentes com melanoma metastático são os que têm pior prognóstico, com um tempo de sobrevivência médio de 6 a 9 meses para a doença não tratada. (8)

O estadiamento do melanoma tem por base o exame físico de todo o corpo de modo a avaliar as lesões pigmentadas suspeitas, presença de metástases satélite e em trânsito, os nódulos linfáticos, e metástases sistémicas. (8,24) Para doentes no estadio clínico IB ou superior, pode ser realizada ultrassonografia dos nódulos linfáticos locoregionais e considerar efetuar a biópsia do gânglio sentinela (SLNB). (8,24,31,55)

A SLNB é um procedimento minimamente invasivo que tem por objetivo identificar metástases clinicamente ocultas. (24,31,55,59,60) Baseia-se no conceito de que a drenagem linfática das células do melanoma ocorre de um modo previsível e

organizado, sendo o gânglio sentinela o que recebe diretamente as células tumorais provenientes do tumor primário, pelo que o estado deste pode prever o estado dos outros gânglios da cadeia. (7,59,61)

Realiza-se no mesmo tempo cirúrgico e antes da excisão do tumor primário. Consiste na administração de um colóide radioativo no local do tumor primário ou da biópsia excisional seguida de linfocintigrafia dinâmica pré-operatória para identificar os gânglios linfáticos com maior risco de apresentarem metástases. Segue-se a deteção do gânglio sentinela intraoperatória com recurso a sonda gama, que pode ser auxiliada pela administração de corante azul. (31,55,61)

Esta técnica permite a identificação de 20% dos doentes com metástases clinicamente ocultas e veio limitar a utilização do esvaziamento ganglionar eletivo nestes doentes, que era um procedimento mais invasivo com a remoção profilática de todos os gânglios linfáticos regionais e que expunha os doentes a riscos desnecessários. (61)

Assim, a SLNB é um fator de prognóstico importante e uma ferramenta de estadiamento fundamental que pode auxiliar as decisões terapêuticas. (8,24,31,55,59,60,62). Não é considerado um procedimento terapêutico visto que, de acordo com o ensaio MSLT-1 não demonstrou benefício inequívoco a nível da sobrevivência, embora a sobrevivência livre de doença (DFS – *disease-free survival*) tenha sido significativamente maior (melhoria de 6,6% no grupo de espessura intermédia e de 10.2% no grupo de grande espessura) bem como o benefício em termos de sobrevivência com a remoção precoce de metástases ganglionares no caso de melanoma de espessura intermédia (*hazard ratio* - HR 0.56; intervalo de confiança - IC 95%, 0.37 – 0.84; P = 0.006). (31,55,62,63)

A espessura de Breslow do tumor é o principal fator preditivo de SLNB positivo. Outros fatores como a taxa mitótica  $> 2/\text{mm}^2$ , idade jovem e invasão linfovascular podem aumentar a probabilidade de SLNB positivo, devendo ser discutida a sua realização no caso de tumores pT1a que apresentem algumas destas características. (31,55)

Nos doentes no estadio clínico III ou superior, são recomendados exames imagiológicos para a deteção de metástases distantes, como a tomografia computadorizada (CT), tomografia de emissão de positrões (PET), ou ressonância magnética (MRI) para deteção de metástases cerebrais. (8,24,31) No estadio IV deve ainda ser avaliado o nível sérico de LDH. (8,31)

## 8 Terapêutica

### 8.1 Orientações Terapêuticas para o Tratamento do Melanoma Cutâneo

No contexto da presente monografia foram consideradas como orientações terapêuticas de referência para o tratamento do melanoma cutâneo as elaboradas pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), cujas principais recomendações de acordo com o estadió da doença se encontram sumarizadas na Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3.

#### 8.1.1 Doença Localizada

No caso de doença localizada (estadió 0 até II) o procedimento recomendado é cirúrgico e consiste na excisão ampla local do tumor primário para a remoção completa de todas as células malignas. (24,31,55,60) As margens periféricas de segurança recomendadas variam de acordo com a espessura do melanoma, sendo que margens superiores a 2 cm não são recomendadas, por não resultarem numa diferença significativa em termos da sobrevivência dos doentes em comparação com margens de 2 ou 1 cm. (31,55,60)

Nenhum ensaio clínico randomizado avaliou qual a profundidade de excisão mais adequada, sendo o recomendado a remoção do tecido até à fáscia muscular, exceto no caso de esta se encontrar envolvida pelo tumor em que terá também de ser removida. (31,55,64) Os estudos publicados apresentam como limitações a não inclusão de melanoma em zonas como a cabeça e o pescoço e a não inclusão do melanoma acrolentiginoso. (31,55) Nestes casos poderá ser necessário recorrer a margens menores do que as recomendadas com vista à manutenção funcional, e utilizar a técnica micrográfica de Mohs como auxílio. (24,31,55,60)

Nem sempre a remoção cirúrgica é possível devido a comorbilidades do doente, morbidade da excisão ou à localização anatômica. (24,31) Neste caso pode ser considerada a radioterapia do tumor primário, apesar de esta não apresentar uma ação curativa neste contexto, sendo apenas utilizada com intenção curativa no caso do LMM. (24,60)

**Tabela 1 Orientações terapêuticas para o tratamento do melanoma cutâneo (doença localizada – estadios 0 a II)**

Recomendação	Nível de evidência	
	ESMO	NCCN
<p>Recomendada excisão ampla local do tumor primário. (24,31,55,60) As margens periféricas de segurança recomendadas são:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Para o melanoma <i>in situ</i> - 0,5 cm, (24,60) ou 0,5 a 1,0 cm, (31,55,64) tendo em consideração que o subtipo LMM pode apresentar extensão microscópica subclínica de melanócitos juncionais atípicos. (31,55,60,64)</li> <li>– Para melanoma espessura &lt; 2 mm - 1 cm, (24,60) ou 1 a 2 cm no caso de tumores com espessura superior a 1 até 2 mm. (31,55,64)</li> <li>– Para melanoma espessura &gt; 2 mm - 2 cm. (24,31,55,60,64)</li> </ul>	II, B	1

### 8.1.2 Doença Locoregional

No caso de metástases nos nódulos linfáticos clinicamente detetáveis isoladas, a abordagem recomendada é a disseção terapêutica dos nódulos linfáticos. (24,31) Esta poderá ser complementada com tratamento adjuvante sistémico ou locoregional, ou apenas com observação dependendo do risco de recorrência do doente e do risco de toxicidade do tratamento. (31)

Para o melanoma em que são detetados satélites ou metástases em trânsito, caso a doença seja limitada e ressecável, a abordagem é cirúrgica com a excisão completa com margens negativas e poderá ser considerado tratamento adjuvante. No caso de doença não ressecável existem opções terapêuticas com ação localizada como o talimogene laherparepvec (T-VEC), injeção intralesional com IL-2, imiquimod tópico, radioterapia ou perfusão isolada do membro com melfalano, que devem ser ponderadas face às opções de tratamento sistémico. (24,31)

#### 8.1.2.1 Tratamento Adjuvante

O principal objetivo do tratamento adjuvante é diminuir o risco de recorrência após cirurgia no melanoma de alto risco. (65)

A radioterapia não é recomendada como tratamento adjuvante de rotina, visto que um estudo randomizado prospetivo ANZMTG 01.02/TROG 02.01 concluiu não haver impacto ao nível da sobrevivência livre de recorrência (RFS – *relapse-free survival*) nem na OS, sendo os principais efeitos secundários a fibrose da pele e tecido

subcutâneo, dor, e linfedema dos membros inferiores. (24,31,66) Assim, esta opção terapêutica deve ser ponderada em situações específicas, nomeadamente no controlo local da recorrência de melanoma de alto risco na cabeça ou pescoço, tendo em conta os potenciais benefícios e toxicidade desta abordagem. (24,31)

A primeira opção terapêutica a surgir no contexto da terapêutica sistémica adjuvante foi a utilização de IFN- $\alpha$ , com alguns ensaios, entre eles o ECOG1684, a demonstrarem melhoria na DFS (HR 0.82) e OS (HR 0.89), no entanto, tendo em conta a sua toxicidade e o surgimento de novas opções terapêuticas como os inibidores dos checkpoints imunitários e os inibidores BRAF/MEK, esta deixou de ser recomendada como primeira linha. (24,31,60,66,67)

Um dos anticorpos anti-antígeno 4 do linfócito T citotóxico (anti-CTLA-4) avaliado no contexto da terapêutica adjuvante é o ipilimumab. No ensaio EORTC 18071, com um esquema de perfusão intravenosa (IV) de 10 mg/kg a cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de 10 mg/kg a cada 12 semanas até 3 anos versus placebo, o ipilimumab mostrou melhoria na RFS, sobrevivência livre de metástases à distância (DMFS – *distant metastasis-free survival*) e OS, verificando-se, no entanto, uma elevada taxa de eventos adversos graves de grau 3 e 4. (24,31,66–69) Este fármaco foi apenas aprovado pela FDA no contexto adjuvante, e com o surgimento de novas opções terapêuticas deixou de ser recomendado como primeira linha. (24,31,60,66,67)

Os dois anticorpos anti-recetor da proteína de morte programada-1 (PD-1) estudados no contexto de terapêutica adjuvante incluem o nivolumab e o pembrolizumab. (24,31)

O ensaio clínico CheckMate 238 avaliou o nivolumab (perfusão IV, 3 mg/kg a cada 2 semanas) versus ipilimumab (perfusão IV, 10 mg/kg a cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de 10 mg/kg a cada 12 semanas), e verificou melhoria significativa na RFS e menos eventos adversos de grau 3 e 4 associados ao nivolumab, sendo a eficácia independente da expressão de PD-L1. (24,66,67,70,71) Foi aprovado como tratamento adjuvante pela FDA e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). (24,31,66)

O pembrolizumab (perfusão IV, 200 mg a cada 3 semanas) foi avaliado no ensaio KEYNOTE 054 versus placebo, em que demonstrou melhoria significativa na RFS, independente da expressão da PD-L1, e uma taxa de eventos adversos semelhantes aos observados com o nivolumab no ensaio CheckMate 238. (24,66,67,72,73) Foi aprovado como tratamento adjuvante pela FDA e pela EMA. (24,31,66)

No melanoma com mutação BRAF foi avaliada a possibilidade de recorrer a terapia dirigida adjuvante com inibidores BRAF isoladamente (ensaio BRIM8), ou com a associação inibidor BRAF/MEK (ensaio COMBI-AD).

O ensaio BRIM8 com o vemurafenib (*per os*, 960 mg duas vezes ao dia) versus placebo, não alcançou o *endpoint* primário que avaliava a DFS, pelo que o vemurafenib em monoterapia não é recomendado. (24,60,66,67,74) No ensaio COMBI-AD foi avaliada a terapêutica com dabrafenib juntamente com trametinib (*per os*, 150 mg duas vezes ao dia, e 2 mg uma vez ao dia, respetivamente) versus placebo, e verificou-se melhoria significativa na RFS, tendo sido aprovado pela FDA e pela EMA no contexto de tratamento adjuvante. (24,31,60,66,67,75)

No Anexo A2 da presente monografia encontram-se sumarizados os resultados dos principais ensaios clínicos relativos ao tratamento adjuvante do melanoma com inibidores dos checkpoints imunitários e inibidores BRAF e MEK.

Em suma, no caso de doentes com melanoma no estadio III BRAF *wild-type* (WT) a imunoterapia com bloqueio PD-1 é a opção terapêutica adjuvante recomendada. (24) No melanoma BRAF mutado existem duas abordagens terapêuticas possíveis, com inibidores dos checkpoints imunitários ou associação inibidores BRAF/MEK, sendo a decisão de tratamento individualizada e tendo em conta o perfil de toxicidade de cada esquema terapêutico, ponderando a relação benefício/risco. (24,60)

A avaliação do financiamento público do medicamento nivolumab para o tratamento adjuvante do melanoma em doentes adultos com envolvimento de gânglios linfáticos, concluiu haver valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao comparador não tratamento, visto resultar numa maior sobrevivência livre de doença e apresentar toxicidade aceitável, e considerou aceitáveis os valores custo-efetividade incrementais associados à sua introdução, pelo que foi aprovada a sua utilização em meio hospitalar. (76) O mesmo se aplica ao pembrolizumab para tratamento adjuvante do melanoma em doentes adultos no estadio III com base na superioridade em termos de sobrevida livre de recorrência face ao comparador não tratamento, embora o financiamento esteja condicional a dados adicionais de sobrevivência global. (77) Também a avaliação de financiamento público dos medicamentos dabrafenib e trametinib foi deferida, sendo aprovada a sua utilização em meio hospitalar para o tratamento adjuvante do melanoma estadio III com mutação BRAF V600. (78)

**Tabela 2 Orientações terapêuticas para o tratamento do melanoma cutâneo (doença locoregional)**

Recomendação	Nível de evidência	
	ESMO	NCCN
No melanoma com metástases clinicamente ocultas o recomendado é a observação do gânglio linfático com ultrassons. A prática de rotina do esvaziamento ganglionar eletivo não é recomendada. (24,31,60,62)	I, E	
No melanoma com metástases clinicamente detetáveis isoladas é recomendado disseção terapêutica dos nódulos linfáticos, que pode ser complementada com tratamento adjuvante sistêmico ou locoregional. (24,31)	III, C	
No melanoma com metástases satélite ou em trânsito é recomendado a excisão cirúrgica completa com margens negativas complementada com tratamento adjuvante. (24,31) Nas situações em que não é possível remoção cirúrgica existem as seguintes opções terapêuticas de ação localizada que devem ser ponderadas face às opções de tratamento sistêmico: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Talimogene laherparepvec (T-VEC);</li> <li>– Injeção intralesional com IL-2, imiquimod tópico, radioterapia;</li> <li>– Perfusão isolada do membro com melfalano. (24,31)</li> </ul>	I, B  III, C	1 2B
A radioterapia não é recomendada como tratamento adjuvante de rotina, sendo apenas ponderada a sua utilização em situações como o melanoma de alto risco na cabeça ou pescoço, tendo em conta a relação benefício/risco. (24,31,66)	III, D	2B
A terapêutica adjuvante com interferão alfa (IFN- $\alpha$ ) ou com ipilimumab como primeira linha não é recomendada. (24,31,60,66,67)	I, A	
Para o melanoma estadio III BRAF <i>wild-type</i> (WT) o tratamento adjuvante recomendado é com inibidores dos checkpoints imunitários PD-1 nivolumab e pembrolizumab. (24)	I, A	1*
Para o melanoma estadio III com mutação BRAF o tratamento adjuvante de primeira linha inclui inibidores dos checkpoints imunitários PD-1 nivolumab e pembrolizumab ou terapia dirigida com inibidores BRAF/MEK dabrafenib/trametinib. (24,60)	I, A	1**

\* Nivolumab - categoria 1 no caso de melanoma estadio IIIB/C com metástases nos nódulos linfáticos de acordo com a classificação AJCC 7.<sup>a</sup> edição; pembrolizumab – categoria 1 para melanoma com metástases regionais clinicamente detetáveis e para melanoma com metástases regionais clinicamente ocultas estadio IIIA com pelo menos uma metástase > 1 mm, ou estadio IIIB/C de acordo com a classificação AJCC 7.<sup>a</sup> edição. \*\* Categoria 1 para melanoma com metástases regionais clinicamente detetáveis e para melanoma com metástases regionais clinicamente ocultas estadio IIIA com pelo menos uma metástase > 1 mm, ou estadio IIIB/C de acordo com a classificação AJCC 7.<sup>a</sup> edição.

### **8.1.3 Doença Avançada ou Metastática**

No caso de melanoma estadio IV ressecável pode ser considerada a remoção cirúrgica ou radioterapia estereotáxica de metástases locoregionais ou de metástases distantes isoladas. Em alguns doentes pode ser considerada a remoção cirúrgica completa acompanhada de tratamento adjuvante. (24,31)

No caso de melanoma estadio III ou IV irressecável a abordagem terapêutica preferencial é tratamento sistémico, podendo ser considerado T-VEC intralesional no caso de lesões extracranianas ou ressecção e/ou radioterapia paliativa na doença extracraniana sintomática. (24,31)

#### **8.1.3.1 Tratamento Sistémico**

A primeira linha de tratamento para melanoma BRAF WT é a imunoterapia anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab), ou combinação do bloqueio PD-1 com o bloqueio CTLA-4 (nivolumab/ipilimumab). (24,31) No caso do melanoma com mutação BRAF V600 existe ainda a opção de primeira linha da terapia dirigida com inibidores BRAF e MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib). (24,31,49,79)

As orientações terapêuticas da ESMO recomendam a imunoterapia anti-PD-1 como primeira linha para todos os doentes, independentemente do estado da mutação BRAF, visto ter sido demonstrada a superioridade do nivolumab em relação à dacarbazina no ensaio CheckMate 066, em doentes com melanoma BRAF WT, e ainda a superioridade da terapia anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) em relação à terapia anti-CLTA-4 (ipilimumab) nos ensaios CheckMate 067 e KEYNOTE 006. (24)

A decisão entre a monoterapia anti-PD1 ou a terapia combinada anti-PD1 e anti-CTLA-4 deve ser individualizada. No ensaio clínico CheckMate 067 verificou-se que a combinação nivolumab/ipilimumab tem melhor taxa e duração de resposta, tempo para terapia subsequente, sobrevivência livre de progressão (PFS – *progression-free survival*) e OS, embora com eventos adversos mais frequentes e graves. (11,24,31,65)

No caso do melanoma com mutação BRAF encontra-se disponível, como opção terapêutica de primeira linha, a combinação de inibidores BRAF e MEK, que demonstrou ser superior à monoterapia com inibidor BRAF no que concerne a taxa de resposta, PFS e OS, e ainda uma redução de efeitos secundários dermatológicos. A monoterapia deve ser considerada apenas nos casos de contraindicação ou intolerância

a inibidores MEK, e quando os inibidores dos checkpoints imunitários não são uma opção terapêutica a considerar (por exemplo, doença autoimune ativa, transplante de órgão, tratamento imunossupressor). (24,31,79)

A decisão entre imunoterapia ou terapia dirigida como primeira linha está a ser investigada em ensaios como SECOMBIT (NCT02631447) que avalia a combinação ipilimumab com nivolumab seguida da combinação encorafenib com binimetinib e vice-versa. (12,24) As meta-análises publicadas sugerem que a imunoterapia tem resultados mais duradouros com melhor sobrevivência após 1 ano. Em doentes cujos tumores não exibam uma rápida progressão ou que não comprometam diretamente um órgão ou função orgânica, pode ser considerada a utilização de imunoterapia e reservar a associação inibidores BRAF/MEK para linhas subsequentes. (24)

No caso do melanoma com mutação NRAS, cKIT ou NF1 a opção de primeira linha é a imunoterapia devido à eficácia limitada dos inibidores MEK. (24)

A segunda linha de tratamento depende de qual a estratégia terapêutica selecionada como primeira linha e do estado mutacional da doença. No caso do melanoma BRAF WT as opções são limitadas ao ipilimumab ou combinação ipilimumab/nivolumab no caso de a terapêutica prévia ter sido anti-PD-1 em monoterapia; e em alguns casos quimioterapia com dacarbazina ou temozolomida. (24)

No caso do melanoma BRAF mutado há ainda a opção de utilização de inibidores BRAF/MEK, que não devem ser utilizados em doentes com pior prognóstico que tenham presentes fatores preditivos negativos de resposta (como LDH, estado de performance ECOG e número de locais metastáticos). No caso do melanoma NRAS mutado pode ser considerada a terapêutica com inibidores MEK como o binimetinib, e no caso de mutação cKIT a terapêutica com inibidores KIT como o imatinib ou nilotinib. (24)

As linhas terapêuticas subsequentes incluem ensaios clínicos ou *rechallenge* com imunoterapia ou terapia dirigida, ou, nalguns casos, considerar tratamento com dacarbazina ou temozolomida como terapia paliativa. (24,31)

**Tabela 3 Orientações terapêuticas para o tratamento do melanoma cutâneo (doença avançada ou metastática)**

Recomendação	Nível de evidência	
	ESMO	NCCN
Na doença estadio IV ressecável pode ser considerada a remoção cirúrgica ou radioterapia estereotáxica de metástases locoregionais ou de metástases distantes isolada. A remoção cirúrgica pode ser acompanhada de tratamento adjuvante com: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivolumab;</li> <li>- Pembrolizumab. (24,31)</li> </ul>	III, C	1 2A
Na doença estadio III ou IV irressecável é recomendado tratamento sistêmico. (24,31)	-	-
No melanoma BRAF WT a primeira linha inclui: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imunoterapia anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab);</li> <li>- Imunoterapia combinada anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (nivolumab/ipilimumab). (24,31)</li> </ul>	I, A II, B	1
No melanoma com mutação BRAF a primeira linha inclui: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imunoterapia anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab);</li> <li>- Imunoterapia combinada anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (nivolumab/ipilimumab);</li> <li>- Terapia dirigida com inibidores BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib). (24,31,49,79)</li> </ul>	I, A II, B I, A	1
No melanoma com mutação NRAS, cKIT ou NF1 a primeira linha é imunoterapia (nivolumab, pembrolizumab ou nivolumab/ipilimumab) dada a eficácia limitada dos inibidores MEK. (24)	I, A	-
Como segunda linha para o melanoma BRAF WT as opções terapêuticas incluem: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imunoterapia anti-CTLA-4 (ipilimumab);</li> <li>- Imunoterapia combinada anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (nivolumab/ipilimumab);</li> <li>- Dacarbazina ou temozolomida. (24)</li> </ul>	II, B IV, B -	-
Como segunda linha para o melanoma BRAF mutado as opções terapêuticas incluem, dependendo da escolha de primeira linha: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imunoterapia anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab);</li> <li>- Imunoterapia anti-CTLA-4 (ipilimumab);</li> <li>- Imunoterapia combinada anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (nivolumab/ipilimumab);</li> <li>- Terapia dirigida com inibidores BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib). (24)</li> </ul>	I, A	-

Recomendação	Nível de evidência	
	ESMO	NCCN
No caso de melanoma com mutação NRAS a segunda linha terapêutica pode ser inibidor MEK (binimetinib) e no caso de mutação cKIT inibidor KIT (imatinib, nilotinib). (24)	-	-
Para as linhas terapêuticas subsequentes o recomendado é inclusão em ensaios clínicos ou <i>rechallenge</i> com imunoterapia ou terapia dirigida, ou considerar tratamento com dacarbazina ou temozolomida como tratamento paliativo. (24,31)	II, C	-

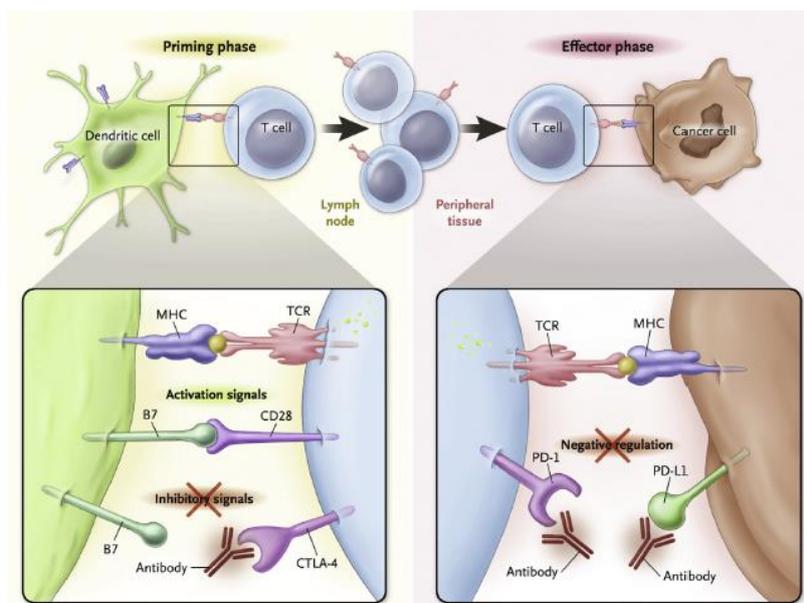
## 8.2 Inibidores dos Checkpoints Imunitários na Doença Avançada ou Metastática

### 8.2.1 Mecanismo de Ação

A ativação dos linfócitos T através do recetor dos linfócitos T é regulada pela expressão de sinais co-estimuladores ou co-inibidores (checkpoints imunitários), pelo que uma das estratégias terapêuticas que tem como objetivo a ativação do sistema imunitário é a modulação destes alvos, nomeadamente através do recurso a anticorpos monoclonais que bloqueiam os checkpoints imunitários (Figura 6). (14,15)

Um destes alvos é o CTLA-4, um checkpoint imunitário expresso nos linfócitos T que regula a sua ativação nas fases mais precoces da resposta imunitária. O CTLA-4 compete com o recetor co-estimulador dos linfócitos T CD28 pelos mesmos ligandos, o CD80 (ou B7-1) e CD86 (ou B7-2), apresentando maior afinidade para estes, o que resulta numa diminuição da ativação dos linfócitos T e bloqueio da libertação de IL-2. (11,12,15,66)

O outro alvo é o PD-1, expresso nos linfócitos T ativados, linfócitos B, monócitos e linfócitos NK, que tem como ligandos o PD-L1 e PD-L2 expressos em células apresentadoras de antígenos e nas células tumorais. Este é um checkpoint imunitário que regula a ativação dos linfócitos T nas fases mais tardias da resposta imunitária nos tecidos periféricos. (11,12,15,66)



**Figura 6 Mecanismo de atuação dos inibidores CTLA-4 e PD-1 (11)**

## 8.2.2 Eficácia e Segurança

No Anexo A3 da presente monografia encontram-se sumarizados os resultados dos principais ensaios clínicos relativos ao tratamento do melanoma avançado com inibidores dos checkpoints imunitários e inibidores BRAF e MEK.

### 8.2.2.1 Anticorpos Anti-CTLA-4

Os dois anticorpos anti-CTLA-4 que têm sido testados no tratamento do melanoma incluem o ipilimumab e o tremelimumab. (9,11) O tremelimumab não apresentou resultados promissores nos ensaios clínicos de fase III em termos de benefício na sobrevivência quando comparado com a quimioterapia, o que pode ser explicado pelo facto de ter menos afinidade na ligação ao recetor Fc $\gamma$ R. (11,80) O ipilimumab é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 IgG1 totalmente humano aprovado para o tratamento do melanoma avançado pela EMA e pela FDA. (11,12,65,81)

O ensaio de fase III MDX01020 comparou a utilização de ipilimumab em monoterapia versus tratamento com vacina péptido gp100 versus a combinação ipilimumab com a vacina péptido gp100, em doentes com diagnóstico de melanoma previamente tratados. Concluiu que a OS nos regimes terapêuticos que continham ipilimumab (combinação ou monoterapia) foi significativamente maior. (11,65,81,82) Outro ensaio de fase III em doentes com melanoma metastático não previamente tratado, comparou o tratamento com a combinação ipilimumab com dacarbazina versus combinação

dacarbazina com placebo, e verificou-se que no regime em que o ipilimumab estava incluído a OS foi superior, embora com maior toxicidade grau 3 e 4. (11,65)

Em termos da segurança, ocorreram eventos adversos em 60 a 85% dos doentes a serem tratados com ipilimumab, sendo que cerca de 10 a 27% correspondem a eventos de grau 3 ou 4. Normalmente surgem nas primeiras 8 a 12 semanas após início do tratamento e são dose-dependentes. A toxicidade na pele é a primeira a surgir sendo outros eventos adversos comuns a enterocolite, hepatite, hipofisite e tiroidite. (11,83)

#### **8.2.2.2 Anticorpos Anti-PD-1**

Os dois anticorpos anti-PD-1 aprovados pela EMA e FDA para o tratamento do melanoma avançado são o nivolumab e o pembrolizumab. (11,12)

##### **Nivolumab**

O nivolumab é um anticorpo monoclonal anti-PD-1 IgG4 humano aprovado para o tratamento do melanoma avançado tanto em monoterapia como em combinação com o ipilimumab. (65,84)

O ensaio de fase III (CheckMate 037), em doentes com melanoma avançado tratados previamente com ipilimumab ou com inibidor BRAF (no caso de mutação BRAF V600), comparou o tratamento com nivolumab (3 mg/kg a cada 2 semanas) ou dacarbazina (1000 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas) ou carboplatina e paclitaxel (área sob a curva (AUC) 6 a cada 3 semanas, e 175 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, respetivamente). Concluiu que o nivolumab apresenta melhor ORR e perfil de efeitos adversos em relação ao regime de quimioterapia. (11,84,85) No entanto, resultados do seguimento de 2 anos mostraram que tal não se refletiu em melhoria a nível da PFS ou OS. (31,86)

Posteriormente, no ensaio clínico de fase III (CheckMate 066) em doentes com melanoma avançado BRAF WT sem tratamento prévio, os doentes foram tratados com nivolumab (3 mg/kg a cada 2 semanas), ou dacarbazina (1000 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas). Foi observada melhor OS com o nivolumab, independente dos níveis de PD-L1, bem como um benefício significativo a nível da PFS e ORR. O perfil de eventos adversos foi mais favorável do que com a dacarbazina, sendo os mais comuns fadiga, prurido e náuseas. (11,65,84,87) O mesmo foi observado no ensaio clínico CheckMate 067, em que o nivolumab em monoterapia demonstrou melhor OS, PFS e taxa de resposta em comparação com o ipilimumab. (88,89)

## **Pembrolizumab**

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal anti-PD-1 IgG4 humanizado aprovado em monoterapia para o tratamento do melanoma avançado. (65,90)

No ensaio de fase II KEYNOTE 002 em doentes previamente tratados com ipilimumab ou com inibidor BRAF/MEK (no caso de mutação BRAF V600), foi comparado o tratamento com pembrolizumab 2 mg/kg ou pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas versus quimioterapia (dacarbazina, ou temozolomida, ou carboplatina ou paclitaxel ou carboplatina com paclitaxel). Verificou-se uma PFS significativamente maior nos regimes terapêuticos que incluíam pembrolizumab em comparação com a quimioterapia, independente da dose de pembrolizumab. (11,65,90–92)

No ensaio de fase III KEYNOTE 006 foi comparado o tratamento com pembrolizumab (10 mg/kg a cada 2 semanas ou a cada 3 semanas) versus o ipilimumab (3 mg/kg a cada 3 semanas), sendo que a maioria dos doentes não teve tratamento prévio. A PFS e a OS foram significativamente maiores no tratamento com pembrolizumab, apresentando ainda um melhor perfil de toxicidade comparável ao do nivolumab, com eventos adversos menos frequentes e menos graves, sendo os principais a fadiga, diarreia, distúrbios endócrinos, *rash* e prurido. (11,65,90,93,94)

### **8.2.2.3 Eventos Adversos Associados a Terapia com Inibidores dos Checkpoints Imunitários**

Os eventos adversos associados a terapêutica com inibidores dos checkpoints imunitários diferem dos associados a terapêutica com quimioterapia, visto estarem relacionados com o mecanismo de ação que resulta na ativação do sistema imunitário e reação autoimune e inflamatória, enquanto que no caso da quimioterapia são secundários à imunossupressão. (12,95) A deteção precoce, identificação correta e tratamento destes eventos adversos é fundamental de modo a prevenir agravamento do mesmo que coloca em causa a segurança do tratamento e o impacto negativo na eficácia do mesmo e na qualidade de vida do doente. (83) No Anexo A4 encontram-se sumarizadas as principais recomendações relativas à gestão da toxicidade com terapêutica com inibidores dos checkpoints imunitários.

Estes eventos adversos podem ser dermatológicos, endócrinos, hepáticos, gastrointestinais, pulmonares, e ainda, mais raramente, neurológicos, cardiovasculares, reumatológicos, renais, oculares e hematológicos. (12,83) Surgem até 3 meses após

início da terapêutica, sendo importante a avaliação dos doentes relativamente à sua suscetibilidade de os desenvolver antes de iniciar o tratamento. (83)

De um modo geral, os eventos adversos dermatológicos são os mais frequentes e incluem *rash*, prurido e vitiligo, (12,83) sendo o regime terapêutico nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas o que apresentou menor risco destes eventos adversos. (96)

As endocrinopatias incluem: distúrbios da tiroide como o hipotireoidismo e hipertireoidismo, que afeta até 21% dos doentes, sendo mais frequente em doentes a receber tratamento com combinação de anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1; hipofisite principalmente com o tratamento anti-CTLA-4; e diabetes mellitus com inibidores PD-1, sendo recomendada monitorização regular dos níveis de glicémia nestes doentes. (83) O regime ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas foi o associado a menor risco de hipotireoidismo, e o nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas foi o que apresentou menor risco de hipofisite. (96)

A nível gastrointestinal, o mais frequente é a colite e a diarreia, sendo mais comum nos doentes tratados com anticorpos anti-CTLA-4, (12,83) e a hepatite pode ocorrer em 5 a 10% dos doentes em tratamento com inibidores dos checkpoints imunitários. (83) O regime nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas foi o que apresentou menor risco de diarreia e colite, enquanto que o regime ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas foi o associado a menor risco de eventos adversos hepáticos. (96)

A pneumonia é mais frequente com inibidores PD-1 do que com o ipilimumab, sendo que o regime de combinação aumenta significativamente o risco, e normalmente ocorre alguns meses após início do tratamento. (12,83) O regime pembrolizumab 10 mg/kg a cada 2 semanas foi o associado a menor risco de pneumonia. (96)

Assim, os regimes terapêuticos com inibidores de checkpoints imunitários associados a menor risco de eventos adversos e melhor perfil de segurança foram o nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas, pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas e pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas. (96)

### **8.2.3 Custo-efetividade**

A avaliação prévia do financiamento público dos medicamentos ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab concluiu que estes demonstram valor terapêutico acrescentado face ao comparador dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado, sendo que no caso dos medicamentos nivolumab e

pembrolizumab a decisão é relativa a doentes BRAF WT, com bom estado de performance (ECOG 0 ou 1) e sem metástases cerebrais ativas; os valores custo-efetividade incrementais associados à sua introdução foram considerados aceitáveis, pelo que foi aprovada a utilização destes medicamentos nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS). (97–99)

No que concerne a terapia combinada com nivolumab e ipilimumab para tratamento do melanoma avançado, a avaliação prévia do financiamento público concluiu não haver dados adequados para considerar que apresenta benefício adicional, pelo que este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS. (100)

#### **8.2.4 Resistência**

A resistência é classificada como primária no caso dos doentes que não respondem à terapia inicial, ou adquirida no caso de doentes que apresentaram uma resposta inicial à terapêutica, mas que depois progridem. (101,102) Apesar da terapêutica com inibidores dos checkpoints imunitários ter revolucionado o tratamento do melanoma avançado, cerca de 40 a 65% dos doentes tem resposta mínima ou ausente a inibidores PD-1, e cerca de 43% dos doentes que inicialmente respondem à terapêutica, desenvolvem resistência adquirida ao fim de 3 anos. (101)

A resistência primária ocorre em cerca de 40 a 65% de doentes a receber tratamento com inibidores PD-1, e mais de 70% dos a receber tratamento com inibidores CTLA-4. Alguns dos fatores que podem estar associados a esta resistência incluem: níveis basais elevados de LDH sérico, aumento da carga tumoral, perda de expressão PD-L1, baixa infiltração por linfócitos T, ausência de linfócitos T PD-1 ou macrófagos PD-L1, ausência de neoantígenos, carga mutacional baixa e presença da assinatura de resistência anti-PD-1 inata (IPRES). (101) Os possíveis mecanismos de resistência primária por fase do ciclo imunitário do cancro encontram-se resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4 Possíveis mecanismos de resistência primária de acordo com a fase do ciclo imunitário do cancro.**

Fase	Mecanismo de resistência	
Apresentação de antígenos e ativação dos linfócitos T	Baixa imunogenicidade	Falta de apresentação de antígenos específicos ou associados ao tumor, por ausência destes antígenos ou por diminuição da expressão de MHC classe I (101,102)
	Comprometimento da maturação de células dendríticas (DC)	A interleucina 37b diminui a expressão CD80 e CD86 impedindo a maturação das DC. O fator de transcrição STAT3 está envolvido no “ <i>cross-talk</i> ” entre as células tumorais e do sistema imunitário e na expressão de fatores imunossupressores como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), IL-10, linfócitos T reguladores (Treg) e TGF- $\beta$ . O resultado é a diminuição da ativação dos linfócitos T. (101)
Infiltração de linfócitos T no tumor	Diminuição de quimiocinas	Expressão de STAT3 pode contribuir para a inibição da produção do ligando da quimiocina CXCR3, CXCL10, o que tem como consequência a diminuição do recrutamento de linfócitos T. (101) Alterações epigenéticas como a metilação do DNA ou modificações nas histonas podem ter impacto na expressão de quimiocinas. (101)
	Sobreexpressão VEGF	O VEGF é um fator pró-angiogénico que suprime as moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1 das células endoteliais, estando associado ao crescimento e progressão do melanoma. (101)
Atuação dos linfócitos T no microambiente tumoral	Expressão constitutiva de PD-L1	Perda do PTEN resulta na ativação da via PI3K-AKT que pode estar relacionada com a expressão constitutiva de PD-L1 que inibe a resposta dos linfócitos T. (101)
	Indução do IDO	A indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) é uma enzima que metaboliza o triptofano e suprime a atividade dos linfócitos T através da depleção de triptofano e recrutamento de células supressoras derivadas das células mieloides (MDSCs), implicadas na promoção da angiogénese, invasão e metastização. (101,102)
	Tregs	O aumento de Tregs que expressam FOXP3, resulta na inibição da atividade dos linfócitos T por contato direto célula-célula ou pela secreção de citocinas inibidoras como o IL-10 e TGF- $\beta$ . (101,102)
	Ativação da via CD73/adenosina	O aumento da expressão de CD73 está associado a aumento de adenosina que inibe a proliferação dos linfócitos T e a sua função, promovendo a metastização do tumor. (101,102)
	Assinatura IPRES	Transição mesenquimal, cicatrização e angiogénese. (101,102)
	Mutações JAK 1/2	Mutações perda de função das janus cinases 1 e 2 (JAK1/2) contribuem para perda de expressão PD-L1 por incapacidade de responder à sinalização interferão-gama (IFN- $\gamma$ ). (101,102)

A resistência adquirida ocorre entre um quarto a um terço dos doentes com melanoma metastático que inicialmente responde à terapia com inibidores dos checkpoints imunitários. (102) Pode resultar de alguns mecanismos semelhantes aos da resistência primária e ainda de: seleção de subpopulações de células tumorais com perda de expressão da beta-2-microglobulina e consequente perda da expressão de MHC classe I e diminuição do reconhecimento pelos linfócitos T; mutações JAK1/2 que diminuem o efeito anti-proliferativo do IFN- $\gamma$ ; alteração da expressão genética das células tumorais (ex.: aumento da expressão de PD-L1 em resposta a citocinas como IFN- $\gamma$ ); aumento da expressão de alguns checkpoints imunitários como o LAG-3 e TIM-3 que interferem com a atividade dos linfócitos T. (101,102)

### **8.3 Terapia Dirigida com Inibidores BRAF e MEK na Doença Avançada ou Metastática**

#### **8.3.1 Mecanismo de Ação**

Uma das principais vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento do melanoma é a via MAPK. As mutações BRAF são as mais comuns ocorrendo em cerca de 40 a 60% dos casos de melanoma e resultam na ativação constitutiva desta via. (26,39,45,49,79,103) Assim, uma das estratégias terapêuticas no melanoma consiste na utilização de pequenas moléculas que inibem seletivamente alvos terapêuticos específicos, nomeadamente as isoformas BRAF mutadas, em combinação com inibidores MEK. (10,79,103)

#### **8.3.2 Eficácia e Segurança**

O primeiro inibidor seletivo BRAF a ser desenvolvido foi o vemurafenib. No ensaio de fase III BRIM3 em doentes com melanoma avançado com mutação BRAF V600, que comparou o tratamento com vemurafenib versus dacarbazina, o vemurafenib demonstrou ter uma ORR de 48% versus 5% da dacarbazina, e ainda ter maior OS e PFS. (10,49,79,104,105) O dabrafenib surgiu de seguida com benefício clínico semelhante ao do vemurafenib, tendo demonstrado uma ORR de 50% versus 6% com dacarbazina e também uma maior PFS. (10,49)

Apesar da terapêutica com inibidores BRAF ter resultados significativos em termos de resposta na maioria dos doentes, os seus benefícios são contrariados pelo desenvolvimento de resistência em 5 a 7 meses e pela toxicidade dermatológica com

desenvolvimento secundário de carcinoma das células escamosas resultante da ativação paradoxal da via MAPK nas células normais. (79) A combinação com pequenas moléculas inibidoras das proteínas MEK1/2 atrasa o desenvolvimento da resistência e diminui a toxicidade associada à monoterapia com inibidores BRAF, principalmente no que concerne a toxicidade dermatológica. (10,49,79)

Relativamente à segurança, os eventos adversos mais comuns com tratamento com inibidores BRAF incluem toxicidade dermatológica (*rash*, alopecia, pele seca, hiperqueratose, papilomas, eritrodisestesia palmo-plantar, carcinoma das células escamosas, prurido, fotossensibilidade), pirexia, fadiga, cefaleias, artralgia e toxicidade gastrointestinal. A pirexia é mais comum com o dabrafenib, e a fotossensibilidade e agravamento dos testes de função hepática é mais frequente com o vemurafenib. Os efeitos adversos mais comuns com tratamento com inibidores MEK, nomeadamente com trametinib em monoterapia, incluem *rash*, diarreia, fadiga, edema periférico e dermatite acneiforme, sendo que alterações oculares são consideradas um efeito de classe. (106) No Anexo A5 encontram-se sumarizadas as principais recomendações relativas à gestão da toxicidade com terapêutica com inibidores BRAF e MEK.

### **Dabrafenib/Trametinib**

A combinação dabrafenib/trametinib foi avaliada nos ensaios clínicos internacionais de fase III COMBI-d e COMBI-v.

No ensaio COMBI-d, doentes com melanoma avançado com mutação BRAF V600E/K foram tratados com combinação dabrafenib/trametinib (150 mg *per os* duas vezes ao dia e 2 mg *per os* uma vez ao dia, respetivamente) versus dabrafenib/placebo e verificou-se maior PFS bem como taxa de resposta global (ORR) e duração de resposta com a combinação em relação à monoterapia. (49,79,107–110) No ensaio COMBI-v a combinação dabrafenib/trametinib foi comparada com a monoterapia com vemurafenib, tendo a terapia combinada apresentado uma ORR de 64% versus 51% com vemurafenib em monoterapia, uma PFS de 11,4 meses versus 7,3 meses e uma OS média a 1 ano de 72% versus 65%. (49,79,111)

Um estudo que avaliou os resultados de eficácia a longo termo destes ensaios clínicos concluiu que o tratamento com dabrafenib/trametinib resultou numa sobrevivência aos 5 anos em cerca de um terço dos doentes com melanoma avançado e mutação BRAF V600E/K. Foi ainda estimada uma PFS de 19% e uma OS aos 5 anos de 34%, sendo

que no caso de doentes com resposta completa objetiva esta foi de 71%, e para doentes com nível LDH normal e menos de três locais metastáticos foi de 55%. (79,112)

Os eventos adversos mais comuns incluem pirexia, arrepios, fadiga, cefaleias, náuseas, diarreia, artralgia, *rash* e hipertensão. Eventos adversos associados a inibidores MEK como edema periférico, diminuição da fração de ejeção e dermatite acneiforme, ocorreram com maior frequência com a terapia combinada em comparação com a monoterapia com dabrafenib. A frequência e gravidade da pirexia foi superior com a terapia combinada e foi a principal razão de modificação do tratamento (interrupção de dose ou diminuição da dose) e descontinuação. (106)

### **Vemurafenib/Cobimetinib**

A combinação vemurafenib/cobimetinib foi avaliada no ensaio de fase III coBRIM em comparação com monoterapia com vemurafenib, e verificou-se que a PFS média com a combinação foi superior, bem como a OS. (49,79,113,114) Os eventos adversos mais comuns foram eventos gastrointestinais (como diarreia, náuseas e vômitos), e ainda *rash*, fadiga, pirexia, artralgia, fotossensibilidade e agravamento dos testes de função hepática. Os eventos gastrointestinais, fotossensibilidade e agravamento dos testes de função hepática ocorreram com maior frequência com a combinação em comparação com a monoterapia, bem como eventos adversos associados a terapia com inibidores MEK como creatina cinase elevada e alterações oculares. (106)

### **Encorafenib/Binimetinib**

O encorafenib é um inibidor BRAF com uma semi-vida de dissociação cerca de 10 vezes superior (> 30h) do que o dabrafenib ou vemurafenib, o que permite uma inibição do alvo sustentada e pode reduzir a ativação paradoxal da via MAPK em células normais. (115)

A combinação encorafenib/binimetinib foi avaliada no ensaio de fase III COLUMBUS em doentes com melanoma avançado com mutação BRAF V600E/K, que foi dividido em duas partes. Na parte 1 os doentes foram randomizados para receber encorafenib (450 mg *per os* uma vez ao dia) e binimetinib (45 mg *per os* duas vezes ao dia), encorafenib em monoterapia (300 mg *per os* uma vez ao dia) ou vemurafenib (960 mg *per os* duas vezes ao dia). Na parte 2 pretendeu-se avaliar o contributo isolado do binimetinib através da comparação da combinação encorafenib (300 mg uma vez ao

dia) e binimetinib (45 mg duas vezes ao dia) ou o tratamento com encorafenib (300 mg uma vez ao dia) em monoterapia. (115,116)

Na parte 1 do ensaio, verificou-se que a PFS foi significativamente superior com o grupo do tratamento combinado encorafenib/binimetinib em relação aos grupos de monoterapia com encorafenib ou vemurafenib. O perfil de tolerabilidade e de efeitos adversos com a combinação encorafenib/binimetinib foi melhor do que com monoterapia com vemurafenib ou encorafenib. (115) Os eventos adversos mais comuns com o encorafenib/binimetinib foram eventos gastrointestinais (como diarreia, náuseas e vômitos), fadiga, aumento da creatina fosfocinase sérica e cefaleias. (106)

A escolha do regime terapêutico para cada doente depende do perfil de toxicidade previsto e de características relacionadas com o doente, nomeadamente a capacidade de tolerar a febre ou eventos adversos cutâneos ou gastrointestinais, e da preferência do médico e doente. (49,79)

### **8.3.3 Custo-efetividade**

A avaliação prévia do financiamento público do medicamento dabrafenib em associação com o trametinib, e do vemurafenib em associação com o cobimetinib para o tratamento do melanoma avançado com mutação BRAF V600, concluiu haver valor terapêutico acrescentado face à monoterapia. Os valores custo-efetividade incrementais associados à sua introdução foram considerados aceitáveis, pelo que foi aprovada a utilização destes medicamentos pelos hospitais e entidades do SNS. (117,118)

A avaliação do financiamento público do medicamento encorafenib em associação com o binimetinib para o tratamento do melanoma avançado com mutação BRAF V600, concluiu haver comparabilidade em relação ao comparador dabrafenib em associação com trametinib e valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao comparador vemurafenib em associação com cobimetinib. Considerou ainda aceitáveis os valores custo-efetividade incrementais e de minimização de custo associados à sua introdução, pelo que foi aprovada a sua utilização em meio hospitalar. (119)

### **8.3.4 Resistência**

Na terapêutica com inibidores dos checkpoints imunitários é mais comum a resistência primária do que a resistência adquirida, enquanto que no caso dos inibidores BRAF e MEK, a taxa de doentes com melanoma com mutação BRAF V600 com resistência

primária é muito baixa, cerca de 15%, e cerca de metade dos doentes desenvolve resistência adquirida os primeiros 9 a 12 meses de terapêutica. (10,103,120)

Os mecanismos que podem estar envolvidos na resistência primária ou intrínseca incluem a perda do PTEN com consequente ativação da via PI3K-AKT, amplificação da ciclina D1 que acelera a resistência e mutação CDK4 concomitante, perda de NF1 com ativação do RAS e vias MAPK e PI3K-AKT, e mutações no RAC1 que conferem resistência à terapia com inibidores BRAF. (10)

A resistência adquirida pode estar relacionada com ativação de componentes da via MAPK (mutações NRAS, mutações no MEK1/2 ou RAS), mecanismos que ativam a via MAPK como o aumento da sinalização de RTKs (PDGFR, MET, IGF-1R), ativação da via PI3K-AKT através de alterações epigenéticas no EGFR, mutações PTEN ou aumento da expressão de fatores de transcrição como o STAT3 e PAX3. (10,49,103)

#### **8.4 Biomarcadores no Melanoma**

Compreender os mecanismos de resistência do melanoma à imunoterapia e terapia dirigida é fundamental para caminhar no sentido da medicina personalizada com a utilização de biomarcadores preditivos de resposta que auxiliem na decisão de qual o melhor tratamento para um determinado doente, de modo a alcançar a melhor resposta e poupar a toxicidade e custos desnecessários. (120) Atualmente, o único biomarcador preditivo validado é a mutação BRAF para a terapia dirigida. (120,121)

Um dos biomarcadores mais estudado é a expressão do PD-L1, que poderá estar associada à resposta a tratamento com inibidores PD-1 e terapia combinada com ipilimumab e nivolumab, apesar de também ter sido observada resposta em doentes com tumores PD-L1 negativos, o que limita a sua utilização como biomarcador absoluto. (120–122) Algumas limitações relativamente a este biomarcador incluem a possibilidade da sua expressão ser heterogênea e uma biópsia apenas não caracterizar de forma apropriada o estado geral da expressão PD-L1 no melanoma metastático; a expressão dinâmica; e as limitações dos ensaios imunohistoquímicos utilizados para a sua determinação que diferem entre ensaios e apresentam diferentes limiares para os quais é definida positividade PD-L1. (12,49,120,122)

A carga mutacional elevada com produção de neoantígenos específicos do tumor pode estar associada a maior resposta à terapêutica quer com inibidores dos checkpoints, como com terapia dirigida. Também mutações BRCA2 e infiltração com linfócitos T

foram associados a resposta a terapia anti-PD-1. Pelo contrário, o fenótipo IPRES foi associado a resistência primária. (120–122)

Adicionalmente, a composição da microbiota intestinal parece influenciar a resposta imunitária, visto terem sido encontradas diferenças na composição e diversidade do microbioma intestinal entre os doentes com melanoma que responderam e os que não responderam a terapia com inibidores dos checkpoints imunitários. (120,122)

De modo a individualizar o tratamento e decidir qual o mais adequado para cada doente, surgiu o conceito de imunograma do cancro que é constituído por um conjunto de 7 biomarcadores, nomeadamente, a carga mutacional, a contagem de linfócitos, a infiltração tumoral de linfócitos T, a sensibilidade tumoral a células efectoras do sistema imunitário (expressão MHC ou IFN- $\gamma$ ), a expressão de checkpoints imunitários como o PD-L1, ausência de inibidores solúveis como o IL-6 e proteína C reativa, e a ausência do metabolismo inibitório tumoral (níveis LDH, depleção glucose). (120,123)

Para além dos biomarcadores referidos pode ainda ser útil a utilização de biomarcadores que permitam a monitorização da resposta ao longo do tratamento de modo a perceber se está a ser desenvolvida alguma resistência. (120)

A biópsia líquida é um procedimento minimamente invasivo e fiável que permite obter um melhor perfil da carga tumoral do doente, com menos viés, e monitorizar a progressão da doença, evolução de subclones e resposta à terapêutica. (120,124) Apesar de ainda não estar disponível para utilização na prática clínica nos doentes com melanoma pela falta de evidência robusta que suporte a sua utilização, constitui uma área interessante de investigação. (120,125)

O DNA tumoral circulante (ctDNA) que corresponde a fragmentos de DNA libertados para a circulação sanguínea pelas células tumorais, está relacionado com o estadio da doença, sendo que níveis elevados podem ser o resultado de maior carga tumoral e pior prognóstico. (120,124) A monitorização longitudinal do ctDNA permite avaliar a resposta à terapêutica e a progressão tumoral antes da progressão clínica pelo que poderá ser útil como marcador precoce de progressão. (120) A deteção de mutações BRAF e NRAS no ctDNA também apresentou valor preditivo da resposta ao tratamento no melanoma. (124)

## 8.5 Novas Terapêuticas para o Melanoma

Novos alvos moleculares e estratégias terapêuticas têm sido identificados e investigados em ensaios clínicos para o tratamento do melanoma.

**Terapia combinada inibidores dos checkpoints imunitários e inibidores da via MAPK** – A combinação de inibidores dos checkpoints imunitários com inibidores da via MAPK está a ser avaliada, embora não seja consensual o racional por detrás destes ensaios visto que um dos mecanismos de resistência ao tratamento com inibidores dos checkpoints imunitários é a assinatura IPRES que é semelhante ao induzido pela inibição BRAF e BRAF/MEK, pelo que a utilização destes fármacos pode contribuir para a resistência a inibidores PD-1. (14)

**Terapia celular adotiva (ACT)** – É uma estratégia terapêutica que utiliza linfócitos T autólogos derivados do tumor do doente. Num ensaio em doentes com melanoma metastático, este tratamento obteve uma ORR de 51% e duração de resposta média de  $11.5 \pm 2.2$  meses. Diferentes abordagens têm sido desenvolvidas e testadas para melhorar a eficácia e o perfil de toxicidade, entre elas a utilização da terapia com células CAR-T. (65)

**Inibidores IDO** – Um dos mecanismos de resistência primária é a indução de IDO que inibe a atividade dos linfócitos T. (101,102) O ensaio clínico que avaliou o inibidor seletivo IDO epacadostat em combinação com o pembrolizumab não demonstrou benefício clínico, sendo necessário mais estudos de modo a identificar que subpopulação de doentes poderá beneficiar desta terapêutica. (12,14,65)

**Inibidores LAG-3** – Outro mecanismo de resistência é o aumento de expressão de LAG-3, um checkpoint imunitário que regula negativamente a proliferação e ativação de linfócitos T. (101,102) Ensaios clínicos estão a decorrer para avaliar a eficácia da terapia anti-LAG-3 em combinação com outras imunoterapias de modo a estimular de forma sinérgica a resposta dos linfócitos T e diminuir a carga tumoral. (14,65) Um ensaio de fase I/II, em doentes com melanoma que apresentou progressão com terapia anti-PD-1/PD-L1, avaliou a combinação relatlimab com nivolumab e concluiu existir uma ORR de 11,5% e boa tolerância ao tratamento. (14,65)

**Inibidores TIM-3** – O TIM-3 é um recetor co-inibidor cuja expressão se encontra aumentada em alguns doentes com melanoma avançado. O bloqueio simultâneo do TIM-3 e PD-1 pode ter um efeito sinérgico de modo a reverter a disfunção dos linfócitos

T, pelo que a combinação de antagonistas TIM-3 e PD-1/PD-L1 tem sido estudada em ensaios clínicos. (65)

**Agonistas OX40 e 4-1BB** – A estimulação do ligando do OX40, membro da superfamília de recetores do fator de necrose tumoral (TNFRSF), pode resultar na proliferação e aumento da sobrevivência dos linfócitos T. Ensaios clínicos que avaliam agonistas OX40 em combinação com inibidores PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) e CTLA-4 (tremelimumab) estão a decorrer. (65) Um ensaio clínico de fase I/II em doentes com melanoma avançado está a avaliar a combinação do agonista 4-1BB, outro membro da TNFRSF, urelumab com o nivolumab. (14,65)

**Agonista recetor Toll-like (TLR)** – A expressão tumoral de TLR contribui para a proliferação e invasão tumoral, bem como resistência à apoptose. Estão a decorrer estudos para avaliar se a utilização de agonistas TLR aumenta a eficácia da imunoterapia anti-CTLA-4 e anti-PD-1. (14,65)

**NKTR-214** – É um agonista CD122 e pró-fármaco que ativa o recetor beta da IL-2, promove a proliferação de linfócitos T e NK, e aumenta a expressão PD-1. Um ensaio em doentes com melanoma avançado ou metastático, avaliou o NKTR-214 em combinação com nivolumab, obtendo uma ORR de 50% para melanoma naive a imunoterapia. Outros ensaios estão a avaliar a combinação com pembrolizumab ou atezolizumab. (14,65)

**Inibidores AXL** – A sobreexpressão AXL constitui um mecanismo de resistência a terapias dirigidas com inibidores BRAF com evasão ao sistema imunitário e progressão tumoral. (10) Um ensaio clínico de fase I/II avaliou o BGB-324 (bemcentinib) em combinação com dabrafenib/trametinib ou pembrolizumab em doentes com melanoma avançado irressecável e concluiu que o tratamento era bem tolerado. Foi iniciado um ensaio de fase I/II a avaliar a combinação cabozantinib e pembrolizumab em doentes com melanoma metastático ou avançado. Adicionalmente, um ensaio de fase I/II pretende avaliar o conjugado anticorpo-fármaco enapotamab vendotin (anticorpo anti-AXL conjugado com o fármaco monometil auristatina E) em doentes com tumores sólidos, nomeadamente com melanoma. É sugerido que esta terapêutica previne a resistência a inibidores BRAF e potencia a eficácia de inibidores BRAF e MEK. (10)

**Inibidores ERK** – Podem constituir uma forma de ultrapassar o desenvolvimento de resistência e reativação do BRAF e MEK no melanoma BRAF V600E. Ensaios clínicos

estão a decorrer com vários fármacos, entre eles o ulixertinib, que apresentou eficácia equivalente em células BRAF mutantes e BRAF e MEK mutantes. (10)

**Inibidores KIT** – Mutações KIT são comuns no melanoma mucosal, acrolentiginoso e em áreas de pele CSD e contribuem para a ativação da via MAPK e PI3K-AKT, bem como para o desenvolvimento de resistência. (9,126) O imatinib apresenta atividade significativa em doentes com melanoma metastático com mutações CKIT, com uma taxa de resposta de 30% e PFS média de 3 a 4 meses. Estão a decorrer ensaios clínicos com imatinib em combinação com quimioterapia e imunoterapia, e ainda ensaios com outros inibidores KIT como o sunitinib, dasatinib e nilotinib. O nilotinib apresenta maior potência e seletividade tendo demonstrado uma boa taxa de controlo da doença num ensaio de fase II em doentes cujo tumor apresentou progressão com imatinib ou com metástases cerebrais. (9,126)

**Inibidores mTOR** – O mTOR é um dos componentes da via PI3K-AKT que está envolvido no desenvolvimento e progressão tumoral, pelo que pode ser um alvo terapêutico promissor. (9,126) Estudos com o everolimus não demonstraram resposta objetiva significativa. (126) Os efeitos anti-tumorais da inibição mTOR podem ser aumentados com a combinação com inibidores da via MAPK. A inibição AKT ou mTOR ou inibição combinada PI3K e mTOR podem constituir estratégias para ultrapassar a resistência a inibidores BRAF. (9)

**Inibidores VEGF** – No melanoma ocorre aumento da expressão de VEGF que contribui para a supressão imunitária e angiogénese. (9,126) O bevacizumab, anticorpo monoclonal anti-VEGF, foi avaliado em combinação com temozolomida num ensaio clínico de fase II obtendo uma ORR de 16%, taxa de controlo da doença de 52%, PFS média de 4,2 meses, OS de 9,6 meses e melhoria da OS em doentes com melanoma BRAF V600E. Apesar de os ensaios não conseguirem validar esta terapia para o melanoma, mostram o potencial do VEGF como alvo terapêutico. (9)

## 9 Conclusões

O melanoma tem um impacto elevado ao nível da saúde individual e pública, bem como a nível económico. Apesar de mundialmente, não ser o cancro com maior impacto em termos de incidência, esta apresenta uma tendência de crescimento. Dentro de todos os cancros da pele o melanoma corresponde à forma mais agressiva e que maior contributo tem para a mortalidade.

A implementação de medidas de prevenção primária, com foco no principal fator de risco de desenvolvimento do melanoma que é a exposição à radiação UV, e de prevenção secundária é fundamental na deteção precoce desta doença tendo em vista a redução da mortalidade e morbilidade bem como a despesa do sistema de saúde.

O melanoma é uma doença que resulta da proliferação anormal de melanócitos e o seu desenvolvimento e progressão é um processo complexo que não segue uma única via de evolução. Assim, as diferentes lesões que podem ser associadas à progressão do melanoma incluem: o nevo melanocítico que corresponde a uma lesão benigna caracterizada pela presença de mutações BRAF<sup>V600E</sup>; o melanoma *in situ* em que ocorre uma proliferação dos melanócitos radial e é possível identificar maior carga mutacional embora ainda não o suficiente para progredir; o melanoma invasivo com proliferação dos melanócitos vertical que pode abranger a derme, maior possibilidade de metastização e carga mutacional mais elevada; e o melanoma metastático que corresponde à última etapa de progressão do melanoma e a que mais contribui para a mortalidade desta doença, apresentando elevada taxa de proliferação.

A principal via de sinalização envolvida na fisiopatologia do melanoma é a via MAPK, sendo as mutações BRAF as mais comuns. Outra via relevante é a PI3K-AKT. Estas vias regulam o crescimento, diferenciação, sobrevivência e metabolismo celular. Para além das alterações referidas existe ainda a associação entre mutações CDKN2A e CDK4 e o maior risco de desenvolvimento de melanoma dado a sua contribuição para a proliferação celular.

Existem diferentes subtipos de melanoma, nomeadamente: o melanoma de extensão superficial associado a baixo grau de dano solar cumulativo que é a forma mais comum de melanoma sendo mais frequente nos indivíduos mais jovens, e que apresenta mutações BRAF<sup>V600E</sup>; o lentigo maligno, que está associado a exposição prolongada ao

sol e conseqüentemente apresenta mutações de assinatura UV; o acrolentiginoso que é mais frequente em indivíduos asiáticos ou negros e cuja origem não está associada à exposição a radiação UV, apresentando mau prognóstico e mutações KIT; e o nodular que é o que apresenta pior prognóstico por ter maior velocidade de crescimento e tendência para metastização.

A inspeção visual é a principal técnica de diagnóstico do melanoma e pode ser auxiliada pela dermatoscopia, sendo confirmado com a realização de uma biópsia completa. O principal desafio no diagnóstico do melanoma é a investigação e implementação na prática clínica de técnicas que facilitem o diagnóstico precoce desta doença

O estadiamento da doença é importante para a decisão terapêutica, e tem em conta a espessura de Breslow, ulceração, número e extensão das metástases, localização das metástases e nível de LDH. Quando detetado num estadio inicial, a sobrevivência é boa, enquanto que quando se apresenta na forma metastática o tempo de sobrevivência médio diminui consideravelmente, o que justifica a importância da detecção precoce.

A abordagem terapêutica no melanoma detetado num estadio inicial é cirúrgica. No caso da doença locoregional é adicionada a possibilidade de tratamento adjuvante após a cirurgia com inibidores dos checkpoints imunitários (nivolumab ou pembrolizumab) e/ou com inibidores BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib) no caso do melanoma BRAF mutado. A escolha depende de cada doente, nomeadamente da fase da doença e do perfil de toxicidade, sendo importante a investigação de biomarcadores que orientem para a escolha mais adequada.

Nos últimos anos, ocorreu uma revolução no tratamento do melanoma para a doença avançada ou metastática irrisecável com a transição de um regime terapêutico de quimioterapia com dacarbazina para a imunoterapia como inibidores dos checkpoints imunitários CTLA-4 (ipilimumab) e PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e terapia dirigida com pequenas moléculas inibidoras BRAF e MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib e encorafenib/binimetinib). Apesar destas novas terapêuticas terem melhorado significativamente a sobrevivência dos doentes ainda apresentam alguns desafios.

Em primeiro lugar, a introdução na prática clínica destas novas abordagens terapêuticas implica que mais pessoas estão expostas aos possíveis efeitos adversos que delas advêm que em muito diferem dos efeitos adversos associados a tratamento com quimioterapia

o que torna fundamental a sua compreensão de modo a ser possível a sua deteção e resolução.

Adicionalmente, são medicamentos biológicos caros que contribuem para o impacto do melanoma do ponto de vista económico o que torna crucial a realização de estudos de custo-efetividade destes novos tratamentos e reforça a importância da deteção precoce e da prevenção da doença.

Por fim, um dos principais desafios é o desenvolvimento de resistência a estas terapêuticas em que os doentes deixam de responder ao tratamento e a doença progride. Como tal, é importante perceber quais os mecanismos que contribuem para este processo de modo a ser possível desenvolver novas estratégias terapêuticas efetivas, bem como validar biomarcadores que permitam orientar a escolha da melhor terapêutica para cada doente.

Atualmente a investigação no contexto da terapêutica para o melanoma incide sobre a terapia combinada, por exemplo entre inibidores dos checkpoints imunitários e inibidores BRAF/MEK ou entre a imunoterapia e inibidores LAG-3 ou TIM-3, ou agonistas OX40, ou inibidores AXL ou KIT, com o objetivo de conseguir obter um efeito sinérgico entre as diferentes terapêuticas e ultrapassar a resistência associada às terapêuticas atuais.

## Referências Bibliográficas

1. Ciążyńska M, Kamińska-Winciorek G, Lange D, Lewandowski B, Reich A, Sławińska M, et al. The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 22;11(1):4337. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-83502-8>
2. Lugović-Mihić L, Ćesić D, Vuković P, Novak Bilić G, Šitum M, Špoljar S. Melanoma Development: Current Knowledge on Melanoma Pathogenesis. *Acta Dermatovenerol Croat* [Internet]. 2019 Sep;27(3):163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31542060>
3. Millet A, Martin AR, Ronco C, Rocchi S, Benhida R. Metastatic Melanoma: Insights Into the Evolution of the Treatments and Future Challenges. *Med Res Rev* [Internet]. 2017 Jan;37(1):98–148. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/med.21404>
4. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018;92:108–18.
5. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2016;136(6):1161–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.035>
6. International Agency for Research on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2020: Melanoma of skin [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 28]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
7. Matthews N, Li W, Qureshi AA et al. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Ward WH, Farma JM, editors. Vol. 6. Codon Publications; 2017. 676–688 p. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/164>
8. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1:

- Diagnostics – Update 2019. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 Feb;126:141–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804919308330>
9. Domingues B, Lopes J, Soares P, Populo H. Melanoma treatment in review. *ImmunoTargets Ther*. 2018;Volume 7:35–49.
  10. Patel H, Yacoub N, Mishra R, White A, Yuan L, Alanazi S, et al. Current advances in the treatment of BRAF-mutant melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):15–20.
  11. Franklin C, Livingstone E, Roesch A, Schilling B, Schadendorf D. Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Mar;43(3):604–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798316308666>
  12. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res* [Internet]. 2020 Jun 28;2020:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2020/9235638/>
  13. Pasquali S, Hadjinicolaou A V, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Feb 6; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011123.pub2>
  14. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Sep 1;25(17):5191–201. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-18-1550>
  15. Lee L, Gupta M, Sahasranaman S. Immune Checkpoint inhibitors: An introduction to the next-generation cancer immunotherapy. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 Feb;56(2):157–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.591>
  16. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Becker JC, Flaherty KT, Grob JJ, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur*

- J Cancer. 2020;130:126–38.
17. Tripp MK, Watson M, Balk SJ, Swetter SM, Gershenwald JE. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: The time is now. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2016 Nov 12;66(6):460–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21352>
  18. Trager MH, Queen D, Samie FH, Carvajal RD, Bickers DR, Geskin LJ. Advances in Prevention and Surveillance of Cutaneous Malignancies. *Am J Med* [Internet]. 2020 Apr;133(4):417–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934319309507>
  19. Noels E, Hollestein L, Luijkx K, Louwman M, Groot C, Bos R, et al. Increasing Costs of Skin Cancer due to Increasing Incidence and Introduction of Pharmaceuticals, 2007–2017. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020;100(10):adv00147. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-3463>
  20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
  21. WHO. Cancer [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
  22. International Agency for Research on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2020: World [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 2]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
  23. International Agency for Research on Cancer. Portugal Fact Sheet - Global Cancer Observatory [Internet]. 2020 [cited 2021 May 12]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
  24. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(12):1884–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz411>

25. Instituto Nacional de Estatística. Causas de Morte 2017 [Internet]. 2019. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=358633033&PUBLICACOESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=358633033&PUBLICACOESmodo=2)
26. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2018;52(4):1071–80.
27. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob J-J, Halpern A, et al. Melanoma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015 Dec 17;1(1):15003. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp20153>
28. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2020;100(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>
29. Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, et al. Melanoma Epidemiology and Prevention. In: *Cancer treatment and research* [Internet]. 2016. p. 17–49. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5_2)
30. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392(10151):971–84.
31. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma: Cutaneous (Version 1.2021) [Internet]. 2021 [cited 2020 Dec 28]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
32. Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ, Evangelou E. Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta-analyses. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2016 Dec;84(3):330–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923181116307393>
33. International Agency for Research on Cancer (IARC). Solar and ultraviolet radiation. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* [Internet]. 2012. p. 35–101. Available from: [https://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/3045/d295876be020b](https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3045/d295876be020b)

721ff7209083d5782c910b2ed1e.pdf

34. 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* [Internet]. 2005 Jan;41(1):45–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804904008330>
35. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(6):345–58.
36. Marzuka-Alcalá A, Gabree MJ, Tsao H. Melanoma Susceptibility Genes and Risk Assessment. In 2014. p. 381–93. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-727-3\\_20](http://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-727-3_20)
37. Duarte F, Correia O, Maia e Silva JN, Moura C, Vieira R, Picoto A. Euromelanoma in Portugal 2010-2016. *J Port Soc Dermatology Venereol* [Internet]. 2018 Jan 26;75(4):345–55. Available from: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/873>
38. Chopra A, Sharma R, Rao UNM. Pathology of Melanoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2020 Feb;100(1):43–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610919301227>
39. Paluncic J, Kovacevic Z, Jansson PJ, Kalinowski D, Merlot AM, Huang ML-H, et al. Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2016 Apr;1863(4):770–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167488916300155>
40. Bastian BC. The Molecular Pathology of Melanoma: An Integrated Taxonomy of Melanocytic Neoplasia. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2014 Jan 24;9(1):239–71. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012513-104658>
41. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 Apr 1;144(4):500–22. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/144/4/500/427497/The-2018->

World-Health-Organization-Classification

42. Elder DE. Melanoma progression. *Pathology* [Internet]. 2016 Feb;48(2):147–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003130251500029X>
43. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* [Internet]. 1984 Dec;15(12):1147–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004681778480310X>
44. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene* [Internet]. 2017 Oct 12;36(42):5771–92. Available from: <http://www.nature.com/articles/onc2017189>
45. Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol* [Internet]. 2015;6(3):228. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25745537>
46. Adler NR, Haydon A, McLean CA, Kelly JW, Mar VJ. Metastatic pathways in patients with cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2017 Jan;30(1):13–27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pcmr.12544>
47. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 12;373(20):1926–36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1502583>
48. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2019 Nov 2;20(11):1366–79. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384047.2019.1640032>
49. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long G V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017 Aug 4;14(8):463–82. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.43>
50. Libra. Melanoma: Molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 2009 May 7;34(6). Available from: <http://www.spandidos-publications.com/ijo/34/6/1481>

51. Gupta R, Janostiak R, Wajapeyee N. Transcriptional regulators and alterations that drive melanoma initiation and progression. *Oncogene* [Internet]. 2020 Nov 26;39(48):7093–105. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41388-020-01490-x>
52. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. In: *Cancer treatment and research* [Internet]. 2016. p. 107–29. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5_4)
53. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In *Vivo* [Internet]. 2014;28(6):1005–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398793>
54. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous Melanoma—A Review in Detection, Staging, and Management. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2019 Feb;33(1):25–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858818307937>
55. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Jan;80(1):208–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096221832588X>
56. Adler NR, Kelly JW, Guitera P, Menzies SW, Chamberlain AJ, Fishburn P, et al. Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Med J Aust* [Internet]. 2019 Jan 2;210(1):41–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja2.12033>
57. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018 Aug 3;18(8):775–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737140.2018.1489246>
58. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee

- on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin [Internet]. 2017 Nov;67(6):472–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21409>
59. Nieweg OE, Cooper A, Thompson JF. Role of sentinel lymph node biopsy as a staging procedure in patients with melanoma: A critical appraisal. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2017 Nov;58(4):268–73. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajd.12655>
  60. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 Feb;126:159–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804919308342>
  61. Tardelli E, Mazzarri S, Rubello D, Gennaro M, Fantechi L, Duce V, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2016 Dec;41(12):e498–507. Available from: <https://journals.lww.com/00003072-201612000-00032>
  62. Bello DM, Faries MB. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes). *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2020 Jan 18;27(1):15–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-019-07830-w>
  63. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Feb 13;370(7):599–609. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1310460>
  64. Sladden MJ, Nieweg OE, Howle J, Coventry BJ, Thompson JF. Updated evidence-based clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma: definitive excision margins for primary cutaneous melanoma. *Med J Aust* [Internet]. 2018 Feb 19;208(3):137–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja17.00278>
  65. Albittar AA, Alhalabi O, Glitza Oliva IC. Immunotherapy for Melanoma. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020;1244:51–68. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41008-7\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41008-7_3)

66. Wada-Ohno M, Ito T, Furue M. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2019 Aug 24;20(8):63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-019-0666-x>
67. Cohen J V., Buchbinder EI. The Evolution of Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2019 Dec 25;21(12):106. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-019-0858-3>
68. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 May;16(5):522–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515701221>
69. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019 Sep;119:1–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804919303983>
70. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Nov 9;377(19):1824–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030>
71. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Nov;21(11):1465–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520304940>
72. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson VG, Dalle S, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Nov 20;38(33):3925–36. Available from:

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.02110>

73. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 May 10;378(19):1789–801. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>
74. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Apr;19(4):510–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518301062>
75. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Nov 9;377(19):1813–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708539>
76. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação - Opdivo (Nivolumab) em Monoterapia no Tratamento Adjuvante do Melanoma [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relatório+de+avaliação+d e+financiamento+público+de+Opdivo+%28nivolumab%29+2020/a4bcdcbc-5492-0edb-6e40-a1a9a3eef8c1>
77. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação - Keytruda (Pembrolizumab) em Monoterapia no Tratamento Adjuvante do Melanoma [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relatório+de+avaliação+d e+financiamento+público+de+Keytruda+%28pembrolizumab%29+21/279bad86-08e8-e60e-8431-58f45d7b08bb>
78. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação - Tafinlar (Dabrafenib) e Mekinist (Trametinib) em Associação no Tratamento Adjuvante do Melanoma [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relatório+de+avaliação+d>

- e+financiamento+público+de+Tafinlar+2020/3d8904af-c3ac-1160-9658-2023125dd783
79. Sun J, Carr MJ, Khushalani NI. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2020 Feb;100(1):175–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610919301318>
  80. Yang Y, Pei J, Gao G, Yang Z, Guo S, Yue B, et al. Pharmacological interventions for melanoma: Comparative analysis using bayesian meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Dec 6;7(49):80855–71. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.12644>
  81. European Medicines Agency. Yervoy: EPAR - Product Information [Internet]. EMEA/H/C/002213-PSUSA/00009200/202003. 2011 [cited 2021 Apr 4]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pt.pdf)
  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* [Internet]. 2010 Aug 19;363(8):711–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1003466>
  83. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Jul;28:iv119–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421534>
  84. European Medicines Agency. Opdivo: EPAR - Product Information [Internet]. EMEA/H/C/003985-IA/0099. 2015 [cited 2021 Apr 4]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pt.pdf)
  85. Weber JS, D’Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Apr;16(4):375–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515700768>

86. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(4):383–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28671856>
87. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 22;372(4):320–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412082>
88. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 2;373(1):23–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504030>
89. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Nov;19(11):1480–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518307009>
90. European Medicines Agency. Keytruda: EPAR - Product Information [Internet]. EMEA/H/C/003820-II/0090. 2015 [cited 2021 Apr 4]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf)
91. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Aug;16(8):908–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515000832>
92. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 Nov;86:37–45. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917311425>
93. Robert C, Schachter J, Long G V., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jun 25;372(26):2521–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503093>
  94. Schachter J, Ribas A, Long G V, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* [Internet]. 2017 Oct;390(10105):1853–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361731601X>
  95. Ellithi M, Elnair R, Chang GV, Abdallah MA. Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: Itis-Ending Adverse Reactions and More. *Cureus* [Internet]. 2020 Feb 10; Available from: <https://www.cureus.com/articles/26789-toxicities-of-immune-checkpoint-inhibitors-itis-ending-adverse-reactions-and-more>
  96. Chang C-Y, Park H, Malone DC, Wang C-Y, Wilson DL, Yeh Y-M, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Patients With Advanced Melanoma. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Mar 25;3(3):e201611. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2763238>
  97. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Yervoy (Ipilimumab) no Tratamento do Melanoma [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 12]. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ipilimumab\\_Yervoy\\_Melanoma1L\\_parecernet\\_20150729.pdf/d28b8651-d883-43a5-b9c8-0eb987b64746](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ipilimumab_Yervoy_Melanoma1L_parecernet_20150729.pdf/d28b8651-d883-43a5-b9c8-0eb987b64746)
  98. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Opdivo (Nivolumab) no Tratamento do Melanoma [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publicação+de+Parecer+net++Opdivo++Melanoma+2018/d459eba4-bfd3-4843-8ba2-8a7ffc3a3359>
  99. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório

- Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Keytruda (Pembrolizumab) no Tratamento do Melanoma [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Keytruda+%28DCI+-+pembrolizumab%29/45f3127d-2d59-4d8f-b46c-288fa1857b05>
100. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Opdivo (Nivolumab), em associação com Yervoy (Ipilimumab) [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relatório+público+de+avalição+do+Medicamento+Opdivo+%28nivolumab%29+2019/c45d328a-2b9e-484f-bbae-bf0e59458546>
101. Gide TN, Wilmott JS, Scolyer RA, Long G V. Primary and Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 Mar 15;24(6):1260–70. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-17-2267>
102. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* [Internet]. 2017 Feb;168(4):707–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009286741730065X>
103. Helgadottir H, Rocha Trocoli Drakensjö I, Girnita A. Personalized Medicine in Malignant Melanoma: Towards Patient Tailored Treatment. *Front Oncol* [Internet]. 2018 Jun 12;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00202/full>
104. 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* [Internet]. 2011 Jun 30;364(26):2507–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103782>
105. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised,

- open-label study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Mar;15(3):323–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514700129>
106. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncologist* [Internet]. 2017 Jul 18;22(7):823–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2016-0456>
  107. European Medicines Agency. Tafinlar: EPAR - Product Information [Internet]. EMEA/H/C/002604 - IAIN/0050. 2013 [cited 2021 Apr 12]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pt.pdf)
  108. European Medicines Agency. Mekinist: EPAR - Product Information [Internet]. EMEA/H/C/002643 - II/0041. 2014 [cited 2021 Apr 12]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pt.pdf)
  109. Long G V, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Aug;386(9992):444–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615608984>
  110. Long G V., Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Nov 13;371(20):1877–88. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406037>
  111. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 1;372(1):30–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412690>
  112. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Aug 15;381(7):626–36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1904059>

113. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Sep;17(9):1248–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020451630122X>
114. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Nov 13;371(20):1867–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408868>
115. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF -mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 May;19(5):603–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518301426>
116. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Oct;19(10):1315–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518304972>
117. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Dabrafenib em Associação com Trametinib no Tratamento do Melanoma [Internet]. 2017 [cited 2021 May 10]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Tafinlar+%2B+Mekinist+%28DCIs+-+dabrafenib+%2B+trametinib%29/09d89c4c-31c4-4359-ad18-507bd8663f89>
118. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar - Cobimetinib em Associação com Vemurafenib no Tratamento do Melanoma [Internet]. 2017 [cited 2021 May 10]. Available from:

- <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publicação+de+Parecer+n et++Cotellic+2017/4e51bc56-bcee-463b-9fdc-5c15bb2b9b6c>
119. Infarmed - Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação - Braftovi (Encorafenib) em Associação com Mektovi (Binimetinib) no Tratamento do Melanoma [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relatório+de+avaliação+d e+financiamento+público+d os+medicamentos+Mektovi+2020/b360b2c4-7bf5-eb90-7f14-0cf8ff15aeab>
  120. Tarhini A, Kudchadkar RR. Predictive and on-treatment monitoring biomarkers in advanced melanoma: Moving toward personalized medicine. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018;71(September):8–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.09.005>
  121. Eisenstein A, Gonzalez EC, Raghunathan R, Xu X, Wu M, McLean EO, et al. Emerging Biomarkers in Cutaneous Melanoma. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2018 Apr 6;22(2):203–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40291-018-0318-z>
  122. LoRusso PM, Schalper K, Sosman J. Targeted therapy and immunotherapy: Emerging biomarkers in metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2020 May 15;33(3):390–402. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pcmr.12847>
  123. Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. The “cancer immunogram.” *Science* (80- ) [Internet]. 2016 May 6;352(6286):658–60. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aaf2834>
  124. Lim SY, Lee JH, Diefenbach RJ, Kefford RF, Rizos H. Liquid biomarkers in melanoma: detection and discovery. *Mol Cancer* [Internet]. 2018 Dec 17;17(1):8. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-018-0757-5>
  125. Gaiser MR, von Bubnoff N, Gebhardt C, Utikal JS. Liquid biopsy to monitor melanoma patients. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2018 Apr;16(4):405–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.13461>

126. Amann VC, Ramelyte E, Thurneysen S, Pitocco R, Bentele-Jaberg N, Goldinger SM, et al. Developments in targeted therapy in melanoma. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Mar;43(3):581–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798316309520>

## Anexos

### A1. Estadiamento do Melanoma (Oitava Edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC))

Classificação do tumor primário T no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (8,24,31,57,58))

Categoria T	Espessura	Ulceração
TX	N.A	N.A
T0	N.A	N.A
Tis	N.A	N.A
T1	≤ 1,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T1a	< 0,8 mm	Sem ulceração
T1b	< 0,8 mm 0,8 – 1,0 mm	Com ulceração Sem ou com ulceração
T2	> 1,0 – 2,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T2a		Sem ulceração
T2b		Com ulceração
T3	> 2,0 – 4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T3a		Sem ulceração
T3b		Com ulceração
T4	> 4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T4a		Sem ulceração
T4b		Com ulceração

N.A – Não aplicável; TX - Não é possível avaliar a espessura do tumor primário; T0 - Sem evidência de tumor primário; Tis - Melanoma *in situ*

**Classificação dos nódulos linfáticos regionais N no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (8,24,31,57,58))**

<b>Categoria N</b>	<b>Número de nódulos linfáticos regionais envolvidos</b>	<b>Presença de metástases satélite, em trânsito e/ou micrometástases</b>
NX	Sem avaliação dos nódulos regionais*	Não
N0	Não foram detetadas metástases regionais	Não
N1	1 nódulo linfático regional; ou qualquer número de metástases satélite, em trânsito ou micrometástases, sem nódulos linfáticos envolvidos	
N1a	1 clinicamente oculto	Não
N1b	1 clinicamente detetável	Não
N1c	Sem doença nos nódulos linfáticos regionais	Sim
N2	2 ou 3 nódulos linfáticos regionais; ou qualquer número de metástases satélite, em trânsito ou micrometástases, com 1 nódulo linfático envolvido	
N2a	2 ou 3 clinicamente ocultos	Não
N2b	2 ou 3 clinicamente detetáveis	Não
N2c	1 clinicamente oculto ou clinicamente detetável	Sim
N3	≥ 4 nódulos linfáticos regionais; ou qualquer número de metástases satélite, em trânsito ou micrometástases, com 2 ou mais nódulos linfáticos envolvidos; ou qualquer número de nódulos agrupados sem ou com metástases satélite, em trânsito ou micrometástases	
N3a	≥ 4 clinicamente ocultos	Não
N3b	≥ 4, com pelo menos 1 clinicamente detetável; ou qualquer número de nódulos agrupados	Não
N3c	≥ 2 clinicamente ocultos ou clinicamente detetáveis, e/ou presença de qualquer número de nódulos agrupados	Sim

\* Exemplo: não se realizou biópsia aos nódulos linfáticos sentinela, nódulos linfáticos removidos previamente por outra razão, melanomas da categoria T1 não requerem esta avaliação

**Classificação das metástases distantes M no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (8,24,31,57,58))**

<b>Categoria M</b>	<b>Local anatómico</b>	<b>Nível LDH</b>
M0	Sem evidência de metástases distantes	N.A
M1	Evidência de metástases distantes	-
M1a	Metástases distantes na pele, tecido mole, músculo, e/ou nódulos linfáticos não regionais	Não registado ou especificado
M1a(0)		Não elevado
M1a(1)		Elevado
M1b	Metástases distantes no pulmão com ou sem metástases nos locais M1a	Não registado ou especificado
M1b(0)		Não elevado
M1b(1)		Elevado
M1c	Metástases distantes nos locais viscerais não-SNC com ou sem metástases nos locais M1a ou M1b	Não registado ou especificado
M1c(0)		Não elevado
M1c(1)		Elevado
M1d	Metástases distantes no SNC com ou sem metástases nos locais M1a, M1b ou M1c	Não registado ou especificado
M1d(0)		Não elevado
M1d(1)		Elevado

N.A – Não aplicável; SNC – sistema nervoso central; LDH – lactato desidrogenase

**Grupos de estadiamento clínico no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (31,57,58))**

<b>Grupo de estadiamento clínico (cTNM)</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T, Tis	≥ N1	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

**Grupos de estadiamento prognóstico patológico no melanoma de acordo com a oitava edição do sistema de estadiamento do AJCC. (Adaptado de: (8,24,31,57,58))**

<b>Grupo de estadiamento patológico (pTNM)</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b ou N3c	M0
IIIA	T1a/b – T2a	N1a ou N2a	M0
IIIB	T1a/b – T2a	N1b/c ou N2b	M0
IIIB	T2b/T3a	N1a – N2b	M0
IIIC	T1a – T3a	N2c ou N3a/b/c	M0
IIIC	T3b/T4a	Qualquer N $\geq$ N1	M0
IIIC	T4b	N1a – N2c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

## A2. Resultados dos Ensaio Clínicos do Tratamento Adjuvante do Melanoma

Ensaio	Tipo de estudo	Estadio da doença*	Braços	Resultados (medicamento experimental vs controle)				Ref(s)**
				RFS	DMFS	OS	AEs qualquer grau AEs Grau 3 e 4	
EORTC 18071 (NCT00636168)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	IIIA, IIIB ou IIIC, sem metástases em-trânsito	Ipilimumab Placebo	7 anos: 39.2% vs 30.9% HR 0.75; IC 95% (0.63 – 0.88); P < 0.001	7 anos: 44.5% vs 36.9% HR 0.76; IC 95% (0.64 – 0.90); P = 0.002	7 anos: 60.0% vs 51.3% HR 0.73; IC 95% (0.60 – 0.89); P = 0.002	99% vs 91% 54% vs 25%	(68,69)
CheckMate 238 (NCT02388906)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	IIIB, IIIC ou IV	Nivolumab Ipilimumab	4 anos: 51.7% vs 41.2% HR 0.71; IC 95% (0.60 – 0.86); p = 0.0003	4 anos: 59.2% vs 53.3% HR 0.79; IC 95% (0.63 – 0.99)	4 anos: 77.9% vs 76.6% HR 0.87; IC 95% (0.66 – 1.14); p = 0.31	96.9% vs 98.5% 14.4% vs 45.9%	(70,71)
KEYNOTE 054 (NCT02362594)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	IIIA, IIIB ou IIIC sem metástases em-trânsito	Pembrolizumab Placebo	3 anos: 63.7% vs 44.1% HR 0.56; IC 95% (0.47 – 0.68); P < 0.001	-	-	93.3% vs 90.2% 31.6% vs 18.5%	(73)
BRIM8 (NCT01682083)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	IIIC, IIIA, IIIB (coorte 1), IIIC (coorte 2)	Vemurafenib Placebo	2 anos: 62.2% vs 53.1% HR 0.65; IC 95% (0.50 – 0.85); p = 0.0013	-	-	- 57% vs 15%	(74)
COMBI-AD (NCT01682083)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	IIIA, IIIB ou IIIC	Dabrafenib + trametinib Placebo	3 anos: 58% vs 39% HR 0.47; IC 95% (0.39 – 0.58); P < 0.001	-	3 anos: 86% vs 77% HR 0.57; IC 95% (0.42 – 0.79); P = 0.0006	97% vs 88% 41% vs 14%	(75)

\*de acordo com a classificação AJCC 7.<sup>a</sup> edição; \*\* referências bibliográficas; sobrevivência livre de recorrência (RFS – *relapse-free survival*), sobrevivência livre de metástases à distância (DMFS – *distant metastasis-free survival*), sobrevivência global (OS – *overall survival*), eventos adversos (AE); HR – *hazard ratio*; IC – intervalo de confiança

### A3. Resultados dos Ensaio Clínicos do Tratamento do Melanoma Avançado com Inibidores dos Checkpoints Imunitários e Inibidores BRAF e MEK

Ensaio	Tipo de estudo	Estadio da doença*	Braços	Resultados (medicamento experimental vs controlo)				Ref(s) **
				PFS	OS	ORR	AEs Grau 3 e 4	
MDX01020 (NCT00094653)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	III ou IV, irressecável com tratamento prévio	Ipilimumab + gp100 (I + G) Ipilimumab (I) gp100 (G)	PFS média: 2.8 meses (I + G) vs 2.8 meses (G) (P < 0.05) 2.9 meses (I) vs 2.8 meses (G) (P < 0.001)	OS média: 10.0 meses (I + G) vs 6.4 meses (G) HR 0.68; P < 0.001 10.1 meses (I) vs 6.4 meses (G) HR 0.66; P = 0.003	-	10 a 15% (grupos com I) vs 3% (G)	(31,82)
CheckMate 037 (NCT01721746)	Fase III, randomizado, aberto	III ou IV, irressecável	Nivolumab Quimioterapia (dacarbazina / carboplatina + paclitaxel)	PFS média: 3.1 meses vs 3.7 meses HR 1.0; IC 95.1% (0.78 – 1.436)	OS média: 15.7 meses vs 14.4 meses HR 0.95; IC 95.54% (0.73 – 1.24)	27% vs 10%	14% vs 34%	(85,86)
CheckMate 066 (NCT01721772)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	III ou IV, irressecável, sem tratamento prévio, sem mutação BRAF	Nivolumab Dacarbazina	PFS média: 5.1 meses vs 2.2 meses HR 0.43; IC 95% (0.34 – 0.56); P < 0.001	OS ao 1 ano: 72.9% vs 42.1% HR 0.42; 99.79% CI (0.25 – 0.73); P < 0.001	40.0% vs 13.9% P < 0.001	11.7% vs 17.6%	(87)
CheckMate 067 (NCT01721746)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	III ou IV, irressecável sem tratamento sistémico prévio	Nivolumab (N) Nivolumab + ipilimumab (N + I) Ipilimumab (I)	PFS média: 6.5 meses (N) vs 11.5 meses (N + I) HR 0.74; IC 95% (0.60 – 0.92) 6.4 meses (N) vs 2.9 meses (I) HR 0.57; IC 95% (0.43 – 0.76); P < 0.00001	OS média: NA (N + I) vs 19.9 meses (I) HR 0.54; IC 95% (0.44 – 0.67); p < 0.0001 36.9 meses (N) vs 19.9 meses (I) HR 0.65; IC 95% (0.53 – 0.79); p < 0.0001	58% (N + I) vs 45% (N) vs 19% (I) p < 0.0001	59% (N + I) vs 22% (N) vs 28% (I)	(88,89)
KEYNOTE 002 (NCT 0174287)	Fase II, randomizado, dupla ocultação	III ou IV, irressecável	Pembrolizumab mg/kg (P2) Pembrolizumab mg/kg (P10) Quimioterapia	2 PFS aos 2 anos: 16% (P2) vs 0.6% (Q) HR 0.58; IC 95% (0.46 – 0.73); p < 0.0001 10 22% (P10) vs 0.6% (Q) HR 0.47; IC 95% (0.37 – 0.60); p < 0.0001	OS aos 2 anos: 36% (P2) vs 30% (Q) HR 0.86; IC 95% (0.67 – 1.10); p = 0.117 38% (P10) vs 30% (Q) HR 0.74; IC 95% (0.57 – 0.96); p = 0.011	22% (P2) vs 28% (P10) vs 4% (Q) p < 0.0001	13% (P2) vs 16% (P10) vs 26% (Q)	(91,92)
KEYNOTE 006 (NCT01866319)	Fase III, randomizado, aberto	III ou IV, irressecável	Pembrolizumab 2 semanas (P2 sem.) Pembrolizumab 3 semanas (P3 sem.) Ipilimumab	2 PFS aos 2 anos: 31% (P2 sem.) e 28% (P3 sem.) vs 14% (I) HR 0.61; IC 95% (0.50 – 0.75); p < 0.0001	OS aos 2 anos: 55% (P2 sem.) vs 43% (I) HR 0.68; IC 95% (0.53 – 0.87); p = 0.0009 55% (P3 sem.) vs 43% (I) HR 0.68; IC 95% (0.53 – 0.86); p = 0.0008	37% (P2 sem.) vs 36% (P3 sem.) vs 13% (I) p < 0.0001	17% (P2 sem.) vs 17% (P3 sem.) vs 20% (I)	(93,94)
BRIM-3 (NCT01006980)	Fase III, randomizado, aberto	III ou IV, irressecável, sem tratamento prévio com mutação BRAF V600E	Vemurafenib Dacarbazina	PFS média 6.9 meses vs 1.6 meses HR 0.38; IC 95% (0.32 – 0.46); p < 0.0001	OS média 13.6 meses vs 9.7 meses HR 0.70; IC 95% (0.57 – 0.87); p = 0.0008	-	8% vs 11%	(104,105)

Ensaio	Tipo de estudo	Estadio da doença*	Braços	Resultados (medicamento experimental vs controle)				Ref(s) **
				PFS	OS	ORR	AEs Grau 3 e 4	
COMBI-d (NCT01584648)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	III ou IV, irressecável, com mutação BRAF V600E/K	Dabrafenib + trametinib Dabrafenib	PFS média 11.0 meses vs 8.8 meses HR 0.67; IC 95% (0.53 – 0.84); p = 0.0004	OS média 25.1 meses vs 18.7 meses HR 0.71; IC 95% (0.55 – 0.92); p = 0.0107	69% vs 53% p = 0.0014	32% vs 31%	(109,110)
COMBI-v (NCT01597908)	Fase III, randomizado, aberto	III ou IV, irressecável, com mutação BRAF V600E/K	Dabrafenib + trametinib Vemurafenib	PFS média 11.4 meses vs 7.3 meses HR 0.56; IC 95% (0.46 – 0.69); P < 0.001	OS média NA vs 17.2 P = 0.005	64% vs 51% P < 0.001	52% vs 63%	(111)
coBRIM (NCT01689519)	Fase III, randomizado, dupla ocultação	III ou IV, irressecável, com mutação BRAF V600	Vemurafenib + cobimetinib Vemurafenib	PFS média 12.3 meses vs 7.2 meses HR 0.58; IC 95% (0.46 – 0.72); p < 0.0001	OS média 22.3 meses vs 17.4 meses HR 0.70; IC 95% (0.55 – 0.90); p = 0.005	70% vs 50% p < 0.0001	60% vs 52%	(113,114)
COLUMBUS (NCT01909453)	Fase III, randomizado, aberto	III, IIIA, IIIB, IIIC ou IV, irressecável, com mutação BRAF V600E/K	Encorafenib + binimetinib (E + B) Encorafenib (E) Vemurafenib (V)	PFS média 14.9 meses (E + B) vs 7.3 meses (V) HR 0.51; IC 95% (0.39 – 0.67); p < 0.0001 14.9 meses (E + B) vs 9.6 meses (E) HR 0.77; IC 95% (0.59 – 1.00); p = 0.050	OS média 33.6 meses (E + B) vs 16.9 meses (V) HR 0.61; IC 95% (0.47 – 0.79); p < 0.0001 33.6 meses (E + B) vs 23.5 meses (E) HR 0.81; IC 95% (0.61 – 1.06); p = 0.12	64% (E + B) vs 52% (E) vs 41% (V)	-	(115,116)

\*de acordo com a classificação AJCC 7.<sup>a</sup> edição; \*\* referências bibliográficas; sobrevivência livre de progressão (PFS – *progression-free survival*), sobrevivência global (OS – *overall survival*), taxa de resposta objetiva (ORR – *objective response rate*), eventos adversos (AE); HR – *hazard ratio*; IC – intervalo de confiança

## A4. Gestão da Toxicidade com Terapêutica com Inibidores dos Checkpoints Imunitários<sup>1</sup>

Tipo de Toxicidade		Grau dos Sintomas	Gestão da Toxicidade
Dermatológica		Grau 1 (máculas/pápulas a cobrir < 10% da área de superfície corporal com ou sem sintomas (ex.: prurido, queimadura, rigidez))	Continuar o tratamento com ICI Tratar os sintomas com emolientes tópicos, anti-histamínicos orais, e/ou corticosteroides tópicos de potência média Evitar irritantes da pele e exposição solar
		Grau 2 (máculas/pápulas a cobrir 10 - 30% da área de superfície corporal com ou sem sintomas (ex.: prurido, queimadura, rigidez); limitativo de atividades instrumentais do dia a dia)	Continuar o tratamento com ICI. Avaliar semanalmente se há melhoria e no caso de não haver melhoria, interromper ICI até reverter para grau 1 Tratar os sintomas com emolientes tópicos, anti-histamínicos orais, e corticosteroides tópicos de potência média a alta Evitar irritantes da pele e exposição solar
		Grau 3 (máculas/pápulas a cobrir > 30% da área de superfície corporal com ou sem sintomas associados; limitativo de atividades de autocuidado do dia a dia)	Interrupção imediata do ICI até reverter para grau 1 Tratar os sintomas com emolientes tópicos, anti-histamínicos orais, e corticosteroides tópicos de potência alta. Considerar corticosteroides sistémicos 0.5 - 1 mg/kg, dependendo da gravidade dos sintomas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se ligeiro a moderado: 0.5 a 1 mg/kg prednisolona qd por 3 dias depois redução da dose em 1 a 2 semanas</li> <li>- Se grave: (metil)prednisolona IV 0.5 - 1 mg/kg e converter para corticosteroides orais, e redução da dose em 2 a 4 semanas</li> </ul>
		Grau 4 ( <i>rash</i> papulopustular associado a superinfecção que coloca a vida em risco, síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e dermatite bolhosa; descamação da pele a cobrir > 30% da área de superfície corporal com sintomas associados e que requer admissão na UCI)	Interrupção imediata e descontinuação do ICI Admissão na UCI e com supervisão de dermatologista (Metil)prednisolona IV 1 - 2 mg/kg com redução de dose quando a toxicidade estiver resolvida
Endócrina	Tiroide	Hipotiroidismo com sintomas (FT4 baixa com TSH elevada, ou TSH > 10 com FT4 normal)	Tratamento com tiroxina 0.5 - 1.5 µg/kg (iniciar numa dose mais baixa no caso de um doente idoso ou com história de problemas cardíacos) Continuar o tratamento com ICI
		Hipertiroidismo com sintomas	Tratamento com bloqueadores beta (propranolol ou atenolol) No caso de ser necessário tratamento com carbimazol ou corticosteroides, o tratamento com ICI deve ser interrompido até recuperação dos sintomas

<sup>1</sup> Adaptado de (83)

Tipo de Toxicidade		Grau dos Sintomas	Gestão da Toxicidade
	Hipófise	Sintomas ligeiros (fadiga moderada, anorexia, sem cefaleias) ou assintomático	Aguardar a confirmação do diagnóstico e continuar o tratamento com ICI acompanhado de tratamento de substituição hormonal adequado: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Se cortisol 9h &lt; 250 ou cortisol ocasional &lt; 150 com sintomas vagos: hidrocortisona 20/10/10 mg</li> <li>– Se diminuição da TSH +/- FT4 baixa: considerar substituição com tiroxina dependendo dos sintomas</li> </ul>
		Sintomas moderados (cefaleias mas sem distúrbios visuais ou fadiga/alterações de humor mas hemodinamicamente estável, sem distúrbio de eletrólitos)	Interromper tratamento com ICI Tratamento com prednisolona oral 0.5 – 1 mg/kg qd e se não houver melhoria em 48h tratar com (metil)prednisolona IV 1 mg/kg
		Sintomas graves (cefaleias graves, distúrbios visuais, hipoadrenalismo grave, hipotensão, distúrbio eletrolítico grave)	Interromper tratamento com ICI Iniciar (metil)prednisolona IV 1 mg/kg e quando possível converter em prednisolona e reduzir a dose em 4 semanas para 5 mg Considerar analgésicos à medida do necessário para controlar as cefaleias (no caso de resistência ao paracetamol ou AINEs, discutir qual a melhor opção com o neurologista)
	Diabetes mellitus tipo 1	-	Monitorizar regularmente a glicémia Avaliar o péptido C e anticorpos anti-GAD e anti-ICA para distinguir diabetes tipo 1 de diabetes tipo 2 Quando os sintomas estiverem controlados pode ser considerado reiniciar tratamento com ICI
Hepática		Grau 1 (ALT ou AST > ULN – 3x ULN)	Continuar tratamento com ICI
		Grau 2 (ALT ou AST 3 - 5x ULN)	Interromper tratamento com ICI e avaliar as transaminases e bilirrubina duas vezes por semana. Se ALT/AST continuar a aumentar iniciar prednisolona oral 1 mg/kg/dia Se melhorar pode ser reiniciado o tratamento com ICI e redução da dose de corticosteroides em 2 semanas. Se não melhorar ou agravar aumentar a dose de corticosteroide para 2 mg/kg/dia e descontinuar o tratamento com ICI permanentemente
		Grau 3 (ALT ou AST 5 - 20x ULN)	Interromper tratamento com ICI <ul style="list-style-type: none"> <li>– Se ALT/AST &lt; 400 e bilirrubina/INR/albumina normais: prednisolona oral 1 mg/kg</li> <li>– Se ALT/AST &gt; 400 ou bilirrubina aumentada/INR/albumina baixa: (metil)prednisolona IV 2 mg/kg</li> </ul>
		Grau 4 (ALT ou AST > 20x ULN)	Descontinuar o tratamento com ICI permanentemente Iniciar (metil)prednisolona IV 2 mg/kg Se reverter para grau 2, converter em prednisolona oral e fazer redução da dose em 4 semanas. No caso de não haver resposta em 2 a 3 dias, adicionar micofenolato de mofetil 1000 mg bid. Como opção de

Tipo de Toxicidade	Grau dos Sintomas	Gestão da Toxicidade
Hepática		terceira linha pode ser considerado a globulina anti-timócito (ATG) ou tacrolimus. O infliximab não é recomendado.
Gastrointestinal	<p>Grau 1 (ligeiro) (&lt; 4 dejeções líquidas por dia acima do normal)</p> <p>Grau 2 (moderado) (4 - 6 dejeções líquidas por dia acima do normal ou dor abdominal /sangue nas fezes/náusea/episódios noturnos)</p>	<p>Continuar tratamento com ICI</p> <p>Controlo sintomático com suplementação com fluidos e eletrólitos, loperamida, evitar dieta rica em fibra/lactose</p> <p>Se persistir por &gt; 14 dias ou for grau 2 e persistir por &gt; 3 dias ou agravar: interromper o tratamento com ICI e iniciar prednisolona 0.5 – 1 mg/kg (sem revestimento entérico) ou considerar budesonida oral 9 mg qd no caso de diarreia sem sangue</p> <p>Se não houver melhoria em 72h ou agravar tratar de acordo com o grau 3/4</p>
	<p>Grau 3/4 (grave) (≥ 7 dejeções líquidas por dia ou coloca em risco a vida)</p>	<p>Requer hospitalização e isolamento até a infeção ser excluída</p> <p>Interromper tratamento com ICI</p> <p>Iniciar (metil)prednisolona IV 1 – 2 mg/kg</p> <p>Se não houver melhoria em 72h ou agravar: infliximab 5 mg/kg dose única que pode ser repetido 2 semanas depois se necessário. Outras opções de tratamento incluem: micofenolato de mofetil 500 – 1000 mg bid ou tacrolimus</p>
Pulmonar	<p>Grau 1 (apenas mudanças radiográficas; mudança vidro fosco, pneumonia intersticial não específica)</p>	<p>Considerar atrasar o tratamento e monitorizar os sintomas cada 2 a 3 dias. Se agravar tratar como grau 2 ou 3/4</p>
	<p>Grau 2 (sintomas novos ligeiros/moderados; dispneia, tosse, dor no peito)</p>	<p>Interromper tratamento com ICI e iniciar antibiótico de largo espectro no caso de suspeita de infeção (febre, proteína C reativa, contagem neutrófilos)</p> <p>Sem evidência de infeção ou sem melhoria com antibiótico após 48h adicionar prednisolona 1 mg/kg/dia oral</p> <p>Deve ser reavaliado a cada 2 a 3 dias, e após recuperação dos sintomas pode ser feita a redução da dose de corticosteroides em 4 a 6 semanas e reintroduzir o tratamento com ICI quando a dose de prednisona é ≤ 10 mg por dia</p> <p>Considerar profilaxia <i>Pneumocystis</i> dependendo do contexto clínico (cotrimoxazole 480 mg bid 2.<sup>af</sup>/4.<sup>af</sup>/6.<sup>af</sup> ou pentamidina inalada se alergia ao cotrimoxazole)</p>
	<p>Grau 3/4 (sintomas novos graves; hipoxia nova/agravada, coloca a vida em risco, dispneia, síndrome dificuldade respiratória aguda)</p>	<p>Descontinuar tratamento com ICI permanentemente</p> <p>Hospitalização e iniciar (metil)prednisolona IV 2 - 4 mg/kg/dia</p> <p>Antibioterapia empírica</p> <p>Se não melhorar ou agravar após 48h: adicionar infliximab 5 mg/kg ou micofenolato de mofetil no caso de toxicidade hepática concomitante ou ciclofosfamida; continuar com redução de dose corticosteroides IV lento e cuidadoso como clinicamente indicado</p>
Neurológico	Grau 1 (ligeiros)	Interromper tratamento com ICI até a natureza dos sintomas estar definida

<b>Tipo de Toxicidade</b>	<b>Grau dos Sintomas</b>	<b>Gestão da Toxicidade</b>
Neurológico	Sintomas moderados	Considerar prednisolona 0.5 - 1 mg/kg
	Sintomas graves	No caso de toxicidade neurológica significativa considerar dose alta de terapia com corticosteroides com prednisolona oral (1 - 2 mg/kg) ou equivalente IV No caso de miastenia ou síndrome Guillain Barré pode ser necessário plasmáfereze ou imunoglobulina (Ig) IV
Cardíaca	-	Instituir imediatamente dose alta corticosteroides. No caso de não responder considerar outros imunossuppressores como infliximab, micofenolato de mofetil e globulina anti-timócito
Reumatológica	Sintomas ligeiros a moderados	Analgesia com paracetamol e/ou AINEs é o recomendado
	Sintomas moderados	Prednisolona 10 - 20 mg/kg/dia ou equivalente
	Sintomas graves	Consulta com reumatologista e considerar corticosteroides dose alta e agentes anti-TNF- $\alpha$
Renal	-	No caso de disfunção renal significativa interromper tratamento com ICI e considerar iniciar corticosteroides sistémicos (0.5 - 2 mg (metil)prednisolona ou equivalente)
Ocular	-	No caso de episclerite e uveíte anterior: corticosteroides tópicos No caso de inflamação ocular grave, miosite orbitária: corticosteroides sistémicos No caso de neovascularização coroidal: anti-VEGF intravítrea

ICI – inibidores dos checkpoints imunitários, qd – uma vez por dia, bid – duas vezes por dia, UCI – unidade de cuidados intensivos, IV – intravenosa, AINEs – anti-inflamatórios não esteroides, GAD – descarboxilase do ácido glutâmico, ICA – células dos ilhéus de Langerhans, ULN – acima do limite normal, ATG – globulina anti-timócito

## A5. Gestão da Toxicidade com Terapêutica com Inibidores BRAF e MEK<sup>2</sup>

Tipo de Toxicidade	Tipo de Sintomas	Gestão da Toxicidade
Pirexia	Os sintomas incluem arrepios, suores noturnos, <i>rash</i> , desidratação, desequilíbrio eletrolítico, hipotensão. Ocorrem no primeiro mês de tratamento e o primeiro episódio dura cerca de 9 dias, e os subsequentes duram menos tempo (4 – 5 dias)	<p>Interrupção do tratamento com dabrafenib + trametinib com resolução rápida dos sintomas em 24h podendo ser reiniciado o tratamento.</p> <p>O tratamento pode ser recomeçado na mesma dose.</p> <p>No caso de ser um evento recorrente, recomenda-se antipiréticos como paracetamol e ibuprofeno e manter a sua administração quando reiniciada a terapia dirigida.</p> <p>No caso de a temperatura não voltar ao normal dentro de 3 dias, considerar iniciar corticosteroides (prednisona 10 mg/dia por 5 dias). Neste caso reiniciar a terapia dirigida numa dose mais baixa e depois aumentar para a dose completa quando houver melhoria dos sintomas.</p> <p>Descontinuação permanente do tratamento quando o doente tem febre associada a outros sintomas graves como insuficiência renal</p>
Dermatológica	-	<p>Alívio dos sintomas com emolientes, anti-histamínicos e analgésicos. Poderá ser apropriado recorrer a corticosteroides por um curto período de tempo.</p> <p>No caso de ser grau 2 intolerável ou grau 3/4 interromper o tratamento com dabrafenib + trametinib por <math>\leq 3</math> semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se os sintomas melhorarem, reiniciar o tratamento numa dose mais baixa.</li> <li>- Se não melhorar, descontinuar permanentemente o tratamento.</li> </ul>
	Eventos hiperproliferativos e neoplasias cutâneas	<p>Avaliar os doentes antes de iniciarem o tratamento, a cada 2 meses durante o tratamento e por <math>\leq 6</math> meses após descontinuação do tratamento.</p> <p>Qualquer lesão suspeita deve ser excisada cirurgicamente e avaliada.</p>
	Fotossensibilidade	<p>Principalmente associada a tratamento com vemurafenib.</p> <p>Alertar o doente para a importância da proteção da pele da exposição à radiação UV-A</p> <p>No caso de ser grau 2 intolerável ou grau 3/4 interromper o tratamento com vemurafenib + cobimetinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se os sintomas melhorarem, reiniciar o tratamento numa dose mais baixa.</li> <li>- Se não melhorar, descontinuar permanentemente o tratamento</li> </ul>

<sup>2</sup> Adaptado de (106)

Tipo de Toxicidade	Tipo de Sintomas	Gestão da Toxicidade
	Síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	Descontinuar permanentemente o tratamento
Ocular	-	<p>No caso de oclusão venosa da retina, descontinuar permanentemente o inibidor MEK.</p> <p>No caso de descolamento da retina, interromper o tratamento por <math>\leq 3</math> semanas e depois reiniciar na mesma dose ou numa dose mais baixa.</p> <p>Para eventos oculares relacionados com tratamento trametinib ou cobimetinib que não melhoram, ou se houver recorrência dos sintomas numa dose mais baixa, o tratamento com o inibidor MEK deve ser descontinuado permanentemente.</p> <p>Monitorização de sinais e sintomas associados a uveíte (alteração da visão, fotofobia, dor ocular). Tratamento com corticosteroides e gotas oftálmicas midriáticas. Para doentes com tratamento com dabrafenib que têm uveíte grave ou ligeira a moderada que não responde ao tratamento, interromper o dabrafenib por 6 semanas e se reverter para grau 0 – 1 pode ser reiniciado na mesma dose, senão deve ser descontinuado permanentemente.</p>
Cardíaca	Cardiomiopatia	Avaliar a fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) por ecocardiograma antes de iniciar o tratamento com terapia dirigida, após 1 mês e em intervalos de 2 a 3 meses durante o tratamento. No caso de diminuição da LVEF interromper ou reduzir a dose ou descontinuar o tratamento.
	Prolongamento QT	<p>Ecocardiograma e avaliação de eletrólitos no início do tratamento e se for necessária modificação de dose, depois a intervalos mensais durante 3 meses e depois a cada 3 meses.</p> <p>Descontinuar permanentemente o tratamento com vemurafenib no caso de doentes com prolongamento QTc &gt; 500 ms e um aumento &gt; 60 ms em relação aos valores pré-tratamento.</p>
Gastrointestinais	Diarreia, náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal e estomatite	No caso de diarreia o tratamento sintomático pode recorrer a loperamida bem como interrupção do tratamento e reinício a uma dose mais baixa.