

BMJ Best Practice

Melanoma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Classificação | 5 |
| Prevenção | 7 |
| Prevenção primária | 7 |
| Rastreamento | 7 |
| Prevenção secundária | 7 |
| Diagnóstico | 9 |
| Caso clínico | 9 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 9 |
| Fatores de risco | 13 |
| Anamnese e exame físico | 15 |
| Exames diagnóstico | 17 |
| Diagnóstico diferencial | 21 |
| Critérios de diagnóstico | 23 |
| Tratamento | 25 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 25 |
| Visão geral do tratamento | 33 |
| Opções de tratamento | 35 |
| Novidades | 46 |
| Acompanhamento | 47 |
| Recomendações | 47 |
| Complicações | 47 |
| Prognóstico | 48 |
| Diretrizes | 50 |
| Diretrizes de diagnóstico | 50 |
| Diretrizes de tratamento | 51 |
| Recursos online | 53 |
| Referências | 54 |
| Imagens | 67 |
| Aviso legal | 73 |

Resumo

- ◇ A incidência está aumentando. Nos EUA, o risco durante a vida é de 1 em 35 nos homens e de 1 em 54 nas mulheres.
- ◇ O melanoma é o terceiro câncer de pele mais comum, mas é a causa mais comum de morte relacionada a câncer de pele.
- ◇ Até 20% dos pacientes desenvolvem a doença metastática.
- ◇ O prognóstico depende do estágio no diagnóstico: 99% dos pacientes com melanoma in situ serão curados com excisão simples, ao passo que menos de 10% dos pacientes com doença metastática viverão mais de 5 anos, embora essa estatística mude com os novos agentes terapêuticos atuais.
- ◇ Os avanços recentes no entendimento da biologia do tumor e da regulação imune possibilitaram o desenvolvimento de agentes sistêmicos direcionados que mudaram a prática clínica, sendo outras melhoras esperadas com novos compostos e combinações.

Definição

O melanoma é um tumor maligno que se origina nos melanócitos. Ele está entre as formas mais comuns de câncer em adultos jovens e, geralmente, apresenta-se como lesões cutâneas, novas ou mutantes, profundamente pigmentadas. As lesões são frequentes em locais anatômicos expostos ao sol em pessoas com pele clara. O diagnóstico é feito por exame físico e confirmado pela análise histopatológica de uma biópsia.[1] O melanoma de estágio inicial tem taxa de sobrevida global de quase 100%, ao passo que o melanoma metastático pode ser rapidamente fatal.[2] [3]

Epidemiologia

A incidência de melanoma ajustada à idade a cada 100,000 habitantes é de 21 indivíduos nos EUA, 17 indivíduos no Reino Unido e 50 indivíduos na Austrália.[6] [7] [8] A prevalência de melanoma na Austrália é a mais alta do mundo.[9]

Nos EUA, o melanoma é o quinto câncer mais comum entre os homens e o sétimo entre as mulheres, e a taxa de incidência continua a aumentar para ambos os sexos.[2] Em 2009, o risco de melanoma ao longo da vida era de aproximadamente 1 em 35 homens e de 1 em 54 mulheres,[2] comparado a 1 em 52 homens e 1 em 77 mulheres em 2002.[10] Em 2013, nos EUA, estima-se que 76,690 pessoas tenham sido diagnosticadas com melanoma, com 9,480 mortes.[2]

Apesar dos dados listados acima, alguns sugerem que a maior incidência de melanoma seja um sinal de melhoria nos esforços de rastreamento, detecção mais precoce de melanomas em estágio inicial e lesões in situ, e de mudanças nos critérios de diagnóstico para melanoma por histopatologistas.[5] [11] Entretanto, o aumento de melanoma de todos os níveis de espessura de Breslow, o aumento nas taxas da doença metastática regional e à distância e um aumento na mortalidade relacionada ao melanoma sugerem o contrário.[12] Embora qualquer idade possa ser afetada, o melanoma está entre as formas mais comuns de câncer, bem como entre as causas mais comuns de mortes relacionadas a câncer, em adultos jovens. Qualquer sexo e grupo étnico pode ser afetado, embora os homens e as pessoas com pele clara apresentem maior probabilidade de desenvolver melanoma.[10] [13]

Etiologia

O melanoma tem origem nos melanócitos, as células produtoras de pigmentação encontradas na pele, nos olhos e no sistema nervoso central (SNC). A etiologia está relacionada a fatores genéticos e ambientais. Fatores genéticos incluem a herança de pele sensível ao sol (tipo de pele clara e suscetibilidade a queimaduras solares) e genes específicos relacionados ao melanoma. O gene com maior suscetibilidade associado ao melanoma familiar é o CDKN2A, que codifica as proteínas P16 e p14ARF. Essas proteínas afetam os genes do ciclo celular p53 e retinoblastoma (Rb).[14] Defeitos no reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA), como no xeroderma pigmentoso, também são implicados. Fatores ambientais incluem exposição excessiva à radiação solar e à radiação ultravioleta (RUV) artificial (por exemplo, uso de câmaras de bronzamento)[15] e proximidade da linha do Equador. História de queimaduras solares e de exposição solar intermitente de alta intensidade estão mais fortemente associadas ao desenvolvimento de melanoma que a exposição solar crônica cumulativa.[16] As expressões fenotípicas das interações do gene e do ambiente incluem a presença de nevus, efélides (máculas bronzeadas) ou sardas, e uma história pessoal de melanoma.[9] Estima-se que apenas 25% a 42% dos melanomas tenham origem em nevus preexistentes.[17] [18]

Fisiopatologia

A patogênese é variada e é assunto de pesquisas contínuas. Como muitos casos mostram uma evidência clínica e histológica em uma lesão precursora (nevo benigno ou lentigo solar), uma progressão gradual do tumor pode ocorrer por meio de vias biológicas.[19] Vias celulares com alta frequência de mutações incluem a via da proteína quinase ativada por mitógenos RAS (MAPK), que ativa os oncogenes BRAF e NRAS, e a via CDKN2/RB1.[20] As mutações em BRAF estão presentes em cerca de 40% a 50% dos melanomas.[21] [22] A mutação V600E é a mais comum, responsável por 75% a 90% de todas as mutações em BRAF, mas V600K e V600D/R também estão presentes.[22] As mutações do gene NRAS estão presentes em cerca de 20% dos melanomas.[21] [23] As mutações em BRAF e NRAS são mais comuns em melanomas nodulares e de disseminação superficial; a taxa de mutação em BRAF é inversamente proporcional à idade do paciente.[24] Além das mutações em BRAF e NRAS, mutações em KIT são comumente encontradas em melanomas lentiginosos de extremidades e da mucosa.[25] Essas e outras mutações,[26] que podem ser hereditárias ou induzidas por energia ultravioleta (UV), comprometem diretamente os pontos de checagem do ciclo celular normal.[27] Em seguida, ocorre o crescimento desordenado das células tumorais, o que é clinicamente observado como uma lesão cutânea irregular ou mutante.[27] O melanoma pode crescer de modo radial ou vertical; entretanto, o crescimento vertical tem maior probabilidade de resultar no envolvimento da vasculatura e/ou dos vasos linfáticos, causando metástase.[28]

Classificação

Classificação clínica[2] [4] [5]

Melanoma com disseminação superficial:

[Fig-1]

- O mais comum (frequência de 60% a 70%)
- Em qualquer local, mas, principalmente, no tronco em homens ou pernas em mulheres
- Mais comumente diagnosticado entre 30 e 50 anos de idade.

Melanoma nodular:

[Fig-2]

- O segundo mais comum (frequência de 15% a 30%)
- Em qualquer local
- Mais frequentemente diagnosticado na sexta década de vida
- Crescimento vertical rápido e estágio tardio no diagnóstico.

Melanoma lentigo maligno:

- Frequência de 5% a 15%
- Mais comumente diagnosticado em idosos (>60 de idade) na pele danificada pelo sol, principalmente na cabeça e no pescoço
- Tendência de crescimento lento.

Melanoma lentiginoso das extremidades:

- Frequência de 5% a 10%, embora mais comum em pessoas com tipos de pele mais escura

- Surge nas palmas das mãos, solas dos pés e leito ungueal [Fig-3]
- Comumente diagnosticado em estágio avançado.

Variantes raras:

- Incluem melanoma amelanótico, melanoma spitzoide, melanoma desmoplásico, nevo azul maligno, melanoma ocular e melanoma de mucosa.

Prevenção primária

A prevenção primária envolve a redução da exposição à luz ultravioleta (UV). As pessoas que apresentam risco particular devem submeter-se a exames de pele anuais para a detecção precoce de melanoma ou outros cânceres de pele.

Rastreamento

Embora as evidências atuais não sejam suficientes para avaliar o equilíbrio entre os benefícios e malefícios do exame visual da pele por um médico,^[79] todos os pacientes que se submetem a um exame físico anual realizado pelo seu clínico geral devem realizar um exame de corpo inteiro que inclua a avaliação de lesões pigmentadas para o melanoma e outros cânceres de pele. Pacientes com um ou mais dos seguintes fatores de risco devem realizar pelo menos um rastreamento anual para detecção de melanoma:

- História pessoal de melanoma
- História familiar de nevos atípicos e/ou melanoma, principalmente se o paciente apresentar nevos atípicos
- Presença de 5 ou mais nevos atípicos
- Presença de nevos congênitos grandes (>20 cm)
- Presença de deficiências genéticas no reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA), como xeroderma pigmentoso
- Imunossupressão, como transplante de órgãos.

Recomenda-se considerar o rastreamento de pacientes com ausência dos fatores de risco listados acima caso tenham o tipo de pele Fitzpatrick I ou II (pele de cor clara que se queima com facilidade e raramente, ou mesmo nunca, se bronzeia), história de exposição solar intensa quando criança e vários nevos (>50), principalmente se esses nevos forem displásicos na aparência. Os médicos podem aumentar a chance de detecção precoce em pacientes de alto risco incentivando o autoexame de pele em casa. Basta garantir que o paciente tenha espelho de parede e incentivar que um cônjuge ou outra pessoa auxilie no exame.^[80]

Estadiamento do melanoma

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanoma baseia-se na classificação tumor-nodo-metástase (TNM):^[58]

- Estádio 0: melanoma in situ
- Estádio I A/B: melanoma fino (<1 mm) ou melanoma não ulcerado de 1-2 mm sem doença metastática ou nodal
- Estádio II A/B/C: melanoma ulcerado de 1-2 mm ou melanoma com espessura >2 mm sem doença metastática ou nodal
- Estádio III: metástases nodais regionais e/ou metástases em trânsito
- Estádio IV: metástases sistêmicas.

Prevenção secundária

Como melanoma está correlacionado ao grau de exposição à radiação ultravioleta (UV), as seguintes ações preventivas são recomendadas:

- Evitar o excesso de exposição direta ao UV, principalmente no meio do dia, quando a luz UV é mais intensa.

- Usar roupas protetoras incluindo camiseta de manga longa, calças e chapéu com abas grandes. Tecidos com trama fechada geralmente oferecem a melhor proteção solar.
- Usar filtro solar com fator de proteção solar 30 ou superior. Ele deve proteger contra ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB). Deve ser aplicado de forma livre em toda pele exposta ao sol, 20 minutos antes de sair ao ar livre, e deve ser reaplicado a cada 2 horas (com mais frequência se suar ou nadar). O filtro solar é recomendado mesmo em dias nublados, pois os raios ultravioletas (UVs) conseguem penetrar na cobertura de nuvens. O filtro solar não deve ser usado para permanecer mais tempo ao sol. Um ensaio clínico randomizado sugere que o melanoma pode ser prevenido pelo uso regular de protetor solar em adultos.[\[176\]](#)
- Usar óculos de sol com 99% a 100% de absorção UV para proteger os olhos e a pele periorbital.
- Evitar outras fontes de luz UV: câmaras de bronzamento e lâmpadas de sol têm sido correlacionadas positivamente ao melanoma.[\[177\]](#)
- Os pacientes devem estar familiarizados com o padrão dos nevus existentes. O autoexame é mais benfeito em frente a um espelho de corpo inteiro, com o uso de um espelho de mão para áreas de difícil visualização. Todas as áreas devem ser inspecionadas, incluindo as palmas das mãos, as solas dos pés e o períneo. Ajuda se tiver um cônjuge ou outro parceiro para auxiliar no exame da pele.[\[178\]](#)

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 36 anos de idade com pele clara apresenta uma mancha pigmentada escura e irregular que ela percebeu há 4 meses na panturrilha posterior direita. Ela aumentou de tamanho gradualmente. A mulher relata aproximadamente 6 queimaduras solares no passado e tem usado câmara de bronzeamento diversas vezes ao ano nos últimos anos. A história familiar é positiva para melanoma em seu tio. No exame físico, aproximadamente 15 nevos de aparência normal, de 3 mm a 5 mm, simétricos, coloração marrom uniforme e bordas regulares, são observados em outros locais no tronco e membros. A lesão pigmentada na panturrilha direita é assimétrica em relação aos 2 eixos, mede 1 cm x 0.8 cm, é profundamente pigmentada com vários tons de marrom e tem borda irregular. Os linfonodos poplíteos não são clinicamente palpáveis.

Caso clínico #2

Um homem de 51 anos apresenta-se com um nódulo grande, escuro e com sangramento no dorso. Ele relata que o nódulo está presente e tem crescido há pelo menos 2 anos, mas não procurou atendimento médico até o momento. No exame físico, há um nódulo escuro ulcerado de 2 cm com borda irregular recobrimo a escápula posterior esquerda. Os linfonodos axilares esquerdos são clinicamente palpáveis.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Embora o melanoma precoce seja muitas vezes assintomático e possa não ser percebido pelo paciente, deve-se apurar qualquer história relativa a uma suspeita de lesão pigmentada.

História

As perguntas devem concentrar-se no momento em que a lesão foi percebida pela primeira vez. Nevos melanocíticos congênitos com <20 cm de diâmetro têm menos probabilidade de desenvolver um melanoma que os nevos melanocíticos congênitos com >20 cm.^[39] Embora lesões que se desenvolvem no lugar de um sinal preexistente nem sempre sejam suspeitas, entre 10% e 50% dos melanomas têm origem num nevo melanocítico preexistente.^[40] Outra pergunta útil está relacionada à mudança de tamanho, formato, coloração ou ulceração da lesão. Se a lesão for pruriginosa ou estiver sangrando, haverá uma grande suspeita.^[41] Crescimentos sem nenhuma história de lesão pigmentada são descritos como melanomas nodulares, amelanóticos ou desmoplásicos.

Alguns marcadores ajudam a identificar os pacientes com risco elevado:^{[16] [31] [34] [36] [42]}

- História pessoal ou familiar de melanoma
- História pessoal de câncer de pele (inclusive danos actínicos)
- Tipo de pele Fitzpatrick I ou II (pele clara)
- Olhos claros
- Alta densidade de sardas
- Cabelo ruivo ou loiro
- Uso prévio de câmara de bronzeamento

- História de queimaduras solares na infância
- Grande número de nevos melanocíticos
- Presença de nevos melanocíticos atípicos (anteriormente chamados nevos displásicos)
- Presença de nevos melanocíticos congênitos grandes (>20 cm)
- Síndromes genéticas com predisposição a câncer de pele (por exemplo, xeroderma pigmentoso)
- Imunossupressão (ou seja, medicamentos imunossupressores, história de terapia extensiva com psoraleno + raios ultravioleta A [PUVA] ou vírus da imunodeficiência humana [HIV]).

Sintomas constitucionais, como tosse, perda de peso, fadiga, sudorese noturna e cefaleia, podem ser sintomas de metástase sistêmica em um paciente com história de melanoma.

Exame físico

Os pacientes devem submeter-se a um exame físico completo da superfície inteira da pele, incluindo o couro cabeludo e as membranas mucosas. O mnemônico de sinais de melanoma ABCD (Assimetria, Borda, Cor e Diâmetro) da American Cancer Society é útil para detecção precoce de melanoma por médicos e pacientes.^[43] A adição da letra E para "evolução" tem sido proposta para aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico com o uso da regra do ABCD.^[41]

- Assimetria da lesão
- Borda irregular
- Cor variável
- Diâmetro >6 mm
- Evolução.

Foi reportada uma especificidade de 0.88 e uma sensibilidade de 0.73 para o melanoma, se forem observadas 2 de 3 das características a seguir: contorno irregular, diâmetro >6 mm e variação da cor.^[43] Além dos ABCDEs do melanoma, qualquer lesão melanocítica que tenha aparência atípica com relação aos sinais circundantes do paciente deve levantar suspeitas. Esse achado foi denominado "sinal do patinho feio".^[44]

Lesões de melanoma precoce, principalmente aquelas que acometem partes expostas ao sol e locais nas extremidades, podem ser completamente maculares.

[Fig-1]

Entretanto, com a progressão, elas geralmente desenvolvem um componente papular ou nodular.

[Fig-2]

Melanomas com características atípicas, como aqueles que não têm pigmento (melanomas amelanóticos) ou que se parecem com ceratoses seborreicas, podem ser difíceis de diagnosticar sem um alto índice de suspeita. Os melanomas nodulares tendem a crescer rapidamente e não seguem os critérios do ABCD. No contexto de faixas pigmentadas no leito ungueal e na matriz (melanoníquia estriada), a extensão do pigmento na dobra ungueal, proximal ou lateral é conhecida como sinal de Hutchinson e é preocupante no que se refere ao melanoma.^[45]

[Fig-3]

Massas subcutâneas entre a lesão cutânea e o grupo de linfonodos drenantes devem levantar suspeita clínica de metástases em trânsito. Linfadenopatia fixa é preocupante com relação à metástase nodal regional.

Dermatoscopia

Dermatoscopia, dermoscopia, microscopia da superfície cutânea ou microscopia de epiluminescência é o exame de lesões cutâneas com um dermatoscópio. Na avaliação dermatoscópica, a lesão cutânea é coberta com um líquido de imersão (óleo mineral ou outro meio líquido para eliminar os reflexos da superfície e permitir a visualização de estruturas na epiderme e na derme superficial). A lesão cutânea é inspecionada com lente de aumento manual conectada a uma fonte luminosa. Os dermatoscópios com fonte de alimentação polarizada não requerem líquido de imersão.

A função mais importante da dermatoscopia é distinguir entre melanoma e lesões melanocíticas benignas. Entretanto, a técnica também é útil para distinguir lesões melanocíticas de lesões pigmentadas não melanocíticas, como ceratoses seborreicas, carcinomas basocelulares pigmentados e lesões vasculares.

Os critérios avaliados na dermatoscopia incluem a presença ou ausência e regularidade de redes de pigmentos, pontos/glóbulos, estrias, véus branco-azulados,

[Fig-4]

manchas, aberturas de comedões, pigmentação parecida com folha, lacunas vermelho-azuladas e padrão de estruturas vasculares dentro de lesões pigmentadas.[46]

Existem várias abordagens diagnósticas que utilizam as características dermatoscópicas acima, incluindo a análise de padrões,[46] a regra do ABCDE (Assimetria, Borda irregular, Cor variável, Diâmetro >6 mm, Evolução),[41] [47] o método de Menzies[48] e o checklist com 7 pontos.[49]

O uso da dermatoscopia, por profissionais treinados, resulta em maior precisão diagnóstica em comparação com o exame a olho nu isoladamente.[50] Com o uso da dermatoscopia, a sensibilidade não absoluta para diagnosticar melanoma aumentou em 19% (83.2% com dermatoscopia versus 69.6% sem dermatoscopia), e a especificidade média aumentou em 6.2% (85.8% com dermatoscopia versus 80.8% sem dermatoscopia).[51] Entretanto, o uso da dermatoscopia sem treinamento formal pode reduzir a precisão diagnóstica.[52]

Os possíveis e novos testes diagnósticos especializados do futuro incluem a microscopia in vivo de rastreamento a laser confocal.[53] [54]

Biópsia de pele

A biópsia de uma lesão pigmentada atípica suspeita é essencial no diagnóstico. Toda lesão suspeita deve ser submetida à biópsia. A biópsia correta de lesões pigmentadas permite que o dermatopatologista faça um diagnóstico preciso do melanoma. Além disso, ela influencia no prognóstico e na extensão de uma cirurgia adicional ou de outro tratamento. A biópsia ideal consiste em uma excisão da espessura completa da lesão.[55] [56] [57]

Se a excisão da lesão inteira for impraticável, uma biópsia parcial da espessura total, incluindo qualquer porção papular ou nodular da lesão, poderá ser realizada em determinadas circunstâncias. Entretanto, é necessário cuidado, pois erros de amostragem podem gerar diagnósticos errados ou imprecisão em critérios histológicos, como a profundidade da invasão.[55] [56]

Outros testes

Lactato desidrogenase (LDH) sérica

- Usado para classificar doença metastática seguindo o sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanoma.[58] Não é necessário exame de sangue em pacientes com melanoma nos estádios I e II.

Radiografia torácica

- Não é necessária em pacientes com a doença em estágio 1A, mas é um exame opcional em estágio 1B ou superior. O uso da radiografia torácica é questionável devido ao baixo rendimento, à alta taxa de falsos-positivos e à falta de impacto significativo na detecção precoce de metástases.[59]

Tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET)

- Para a doença em estádios I a III, as diretrizes atuais recomendam exames de imagem, como TC, ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET), somente se houver sinais ou sintomas de doença metastática. Entretanto, deve-se considerar a realização de TC do tórax/abdome/pelve e de TC ou RNM cranioencefálica, ou de PET do corpo inteiro, com imagem cranioencefálica, nos estádios III e IV ou na doença recorrente.[60] [61] [62]
- A PET está associada a uma sensibilidade global de 78% a 92% e a uma especificidade de 87% a 90%, sendo mais útil como procedimento de estadiamento em pacientes com disseminação regional conhecida.[60] [61] Entretanto, ela é inadequada na demonstração de doença subclínica em pacientes com a doença em estádios I e II.[61]
- Na doença metastática avançada, a TC é melhor que a PET para obter imagens dos pulmões, e a RNM é melhor para imagens cranioencefálicas.[62]
- Em pacientes com melanoma com espessura intermediária (profundidade de Breslow de 1.00 a 3.99 mm), a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é superior à PET para fins de estadiamento devido ao baixo risco de metástases à distância (fora dos grupos de linfonodos locais) no momento do diagnóstico.[63]

Biópsia do linfonodo sentinela (BLS)

- A BLS baseia-se no conceito de que um tumor será drenado para determinado primeiro linfonodo: o primeiro linfonodo que as células do tumor metastático encontram em um grupo de linfonodos. Pode haver vários grupos de linfonodos drenantes e vários linfonodos sentinelas, dependendo dos padrões de drenagem linfática individuais.
- A BLS é realizada no momento da excisão ampla definitiva do melanoma. As indicações para a consideração da BLS em pacientes com melanoma clinicamente localizado incluem profundidade de Breslow ≥ 1.0 mm ou profundidade de Breslow entre 0.75 mm e 1.0 mm com ulceração; regressão vertical extensiva a pelo menos 1.0 mm; paciente jovem; ou taxa mitótica alta.[64] [65]
- O estado do linfonodo sentinela é o fator prognóstico independente mais eficaz para prever a sobrevida.[66] [67] [68] [69] Os motivos para realizar a BLS incluem determinar o estadiamento e o prognóstico, a dissecação terapêutica precoce dos linfonodos, a identificação de populações de pacientes semelhantes para participarem de ensaios clínicos e a consideração de um tratamento adjuvante.[70] Apesar de não ter sido observada nenhuma vantagem quanto à sobrevida global, a análise de subgrupos do ensaio clínico multicêntrico das linfadenectomias seletivas de fase I (MSLT-1; Multi-centre Selective Lymphadenopathy Trial) mostrou que a BLS melhora a sobrevida livre de doença à distância em 10 anos para pacientes com melanomas entre 1.2 mm e 3.5 mm de espessura.[71]

- A biópsia do linfonodo sentinela na região de cabeça e pescoço pode ser tecnicamente exigente e é dificultada pelas menores taxas de identificação e maiores taxas de falso-negativos em comparação com outros locais do corpo.[72] [73]

análise mutacional em BRAF

- Deve ser realizada em pacientes com melanoma irresssecável em estádios IIIC e IV.
- Aproximadamente 40% dos melanomas contêm uma mutação ativadora no gene BRAF, mais comumente na posição V600. A troca de uma valina por glutamato no códon 600 (V600E) é responsável por 75% a 90% das mutações em BRAF no melanoma. Outras mutações menos comuns incluem a troca de valina por lisina (V600K) em 10% a 30% das mutações em BRAF e a troca de valina por arginina (V600R) em 1% a 3% dos casos. Essas mutações causam a ativação constitutiva da proteína quinase ativada por mitógenos que sinaliza a via.[22] [23] [24]
- A imuno-histoquímica com o anticorpo VE1 geralmente é o teste inicial em BRAF. Ela é rápida e barata, com alta sensibilidade e especificidade para a mutação V600E em BRAF.[74] Quando a imuno-histoquímica é negativa, pode ser realizado o teste molecular para genótipos mutantes mais raros.
- Está disponível um ensaio molecular automatizado para identificar as mutações em BRAF na posição V600, mas ele detecta prontamente apenas a mutação V600E.[75] Várias outras plataformas, incluindo pirosequenciamento, sequenciamento de última geração e sequenciamento de Sanger, detectam todas as mutações V600 conhecidas.

Teste genético do CDKN2A

- Mutações no gene CDKN2A no cromossomo 9 foram encontradas em famílias com a síndrome do nevo atípico e em 20% das famílias com tendência a desenvolver melanoma.[14] Atualmente, testes genéticos do CDKN2A e de outros marcadores genéticos de risco elevado para melanoma estão sendo investigados, e não estão disponíveis comercialmente.

Estadiamento do melanoma

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanoma baseia-se na classificação tumor-nodo-metástase (TNM):[58]

- Estádio 0: melanoma in situ
- Estádio I A/B: melanoma fino (<1 mm) ou melanoma não ulcerado de 1-2 mm sem doença metastática ou nodal
- Estádio II A/B/C: melanoma ulcerado de 1-2 mm ou melanoma com espessura >2 mm sem doença metastática ou nodal
- Estádio III: metástases nodais regionais e/ou metástases em trânsito
- Estádio IV: metástases sistêmicas.

Fatores de risco

Fortes

história familiar de melanoma

- O risco para indivíduos com história familiar de melanoma é estimado em 1.74 (risco relativo; intervalo de confiança [IC] de 95% 1.41-2.14).[16] Esse risco aumenta para 61.78 (taxa de

incidência padronizada; IC de 95% 5.82-227.19) para filhos de uma pessoa com história de vários melanomas.[29] Mutações no gene CDKN2A no cromossomo 9 foram encontradas em famílias com a síndrome do nevo atípico ou displásico e em 20% das famílias com tendência a desenvolver melanoma.[14]

história pessoal de melanoma

- O risco relativo de evoluir para um melanoma subsequente após qualquer primeiro melanoma (medido como taxa de incidência padronizada) varia de 12.4 (melanoma invasivo após melanoma invasivo; IC de 95% 11.6-13.2) a 26.4 vezes (melanoma in situ após melanoma in situ; IC de 95% 22.6-30.7) em comparação com a população geral.[30] Em um acompanhamento de 20 anos, aproximadamente 5% dos pacientes com um primeiro melanoma invasivo desenvolveram um segundo melanoma invasivo.

história pessoal de câncer de pele (inclusive danos actínicos)

- A presença de danos actínicos (lesões pré-malignas e de câncer de pele) aumenta o risco para melanoma (risco relativo de 4.28; IC de 95% 2.80-6.55).[16]

história de nevos atípicos

- Pacientes com múltiplos nevos de 6 mm ou mais, com pigmentação irregular, bordas irregulares mal definidas e componente papular central, com pigmentação macular periférica, apresentam um aumento do risco, principalmente quando há história familiar de nevos. O risco de melanoma nessas famílias é de aproximadamente 10%, e de 100% quando há história de melanoma prévio.[31]

tipo de pele Fitzpatrick I ou II (pele de cor clara)

- A pele pálida (com pouca capacidade de bronzeamento) aumenta o risco de melanoma em comparação com a pele escura (risco relativo de 2.06; IC de 95% 1.68-2.52).[16]

cabelo ruivo ou loiro

- Pessoas ruivas (risco relativo de 3.64; IC de 95% 2.56-5.37) ou loiras (risco relativo de 1.96; IC 1.41-2.74) apresentam risco elevado de melanoma em comparação com pessoas de cabelo escuro.[16]

alta densidade de sardas

- A alta densidade de sardas está associada a aumento do risco de melanoma (risco relativo de 2.10; IC de 95% 1.80-2.45).[16]

exposição ao sol

- A incidência de melanoma aumenta com a residência, tempo de residência e migração para áreas de alta intensidade de radiação solar.[32] Ela é mais comum em pessoas de pele clara de origem europeia. O risco de melanoma diminui com o aumento da pigmentação da pele não exposta e com o aumento da capacidade de bronzeamento à exposição solar.[32]
- Ao contrário do carcinoma basocelular e do carcinoma de células escamosas, que geralmente ocorrem em áreas de máxima exposição solar, o melanoma é mais comum em locais do corpo que sofreram exposição solar intermitente (em particular, história de exposição intermitente quando criança). Esses locais incluem o dorso nos homens e as pernas nas mulheres.[33] O melanoma também é comum em pessoas com ocupações predominantemente internas, cuja exposição solar é limitada aos finais de semana e às férias. A frequência elevada ou a intensidade da queimadura solar aumenta o risco de melanoma.[34]

uso de câmaras de bronzamento

- A razão de chances para melanoma comparando a nunca utilização com a utilização contínua de câmaras internas de bronzamento foi de 1.16 (IC de 95% 1.05-1.28). A exposição a mais de 10 sessões de bronzamento está mais fortemente associada (RC [razão de chances] 1.34, IC de 95% 1.05-1.71).[35]

olhos claros

- Olhos azuis aumentam modestamente o risco de melanoma em comparação com olhos escuros (risco relativo de 1.47; IC de 95% 1.28-1.69).[16]

números elevados de nevos melanocíticos com aparência benigna

- Pessoas com >50 nevos apresentam maior risco de desenvolver melanoma.[36]

nevos congênitos grandes

- Pessoas com nevos melanocíticos congênitos grandes (>20 cm) apresentam um aumento do risco para transformação maligna em comparação com pessoas com nevos congênitos menores. O risco estimado durante a vida está entre 5% e 20% para transformação maligna.[37]

imunossupressão

- Existe um risco 3 vezes maior para melanoma no cenário de imunossupressão, incluindo imunossupressão iatrogênica, secundária a medicamentos imunossupressores, e imunossupressão adquirida, secundária à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).[38]

xeroderma pigmentoso

- Síndrome genética com predisposição a câncer de pele.[33]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

lesão pigmentada alterada (sinais do ABCDE) (comum)

- Lesões melanocíticas cujo tamanho, formato ou cor muda constantemente são preocupantes.
[Fig-1]

[Fig-2]

O mnemônico de sinais de melanoma ABCD (Assimetria, Borda, Cor e Diâmetro) da American Cancer Society é útil para detecção precoce de melanoma por médicos e pacientes.[43] A adição da letra E para "evolução" tem sido proposta para aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico com o uso da regra do ABCD.[41] O mnemônico significa: Assimetria da lesão, Borda irregular, Cor variável, Diâmetro >6 mm, Evolução.

>50 nevos melanocíticos benignos (comum)

- Aumentam o risco de evoluir para melanoma.[36]

nevos atípicos (comum)

- Pessoas com múltiplos nevos ≥ 6 mm, pigmentação irregular, bordas irregulares mal definidas e componente papular central, com pigmentação macular periférica, apresentam aumento do risco para melanoma, principalmente quando há história familiar de nevos atípicos.

lesão melanocítica que não se assemelha a nevos melanocíticos circundantes ("patinho feio") (comum)

- Os nevos em um indivíduo apresentam um perfil fenotípico comum. Essas características comuns assinalam a necessidade de realizar a biópsia de uma lesão pigmentada. A presença de uma lesão melanocítica do tipo "patinho feio" merece atenção especial, independentemente de ser classificada como atípica de acordo com a regra do ABCDE.[41] [44]

lesão pigmentada, aparência assimétrica, bordas irregulares/mal definidas, variação de cor (comum)

- Uma alteração em uma lesão pigmentada, como a perda de pigmentação, é preocupante para melanoma.[76]

sangramento espontâneo ou ulceração de uma lesão pigmentada (incomum)

- Uma lesão melanocítica com sangramento espontâneo ou ulceração é preocupante para melanoma.

sintomas constitucionais (incomum)

- Perda de peso, fadiga, sudorese noturna, cefaleia ou tosse podem ser sintomas de metástase sistêmica em pacientes com história de melanoma.

véu branco-azulado (incomum)

- Uma aparência de véu branco-azulado em uma lesão melanocítica corresponde à fibrose dérmica, com melanófagos pigmentados na derme no exame histológico da lesão pigmentada. Essas características representam regressão e são comuns ao melanoma.

[Fig-4]

melanoníquia estriada persistente em uma única unha (incomum)

- Uma faixa pigmentada persistente em uma única unha em um adulto, com >5 mm de diâmetro e sem causa definida, como trauma ou pigmentação induzida por medicamento, é preocupante para melanoma do leito ungueal.[77]

[Fig-3]

sinal de Hutchinson (incomum)

- No contexto de faixas pigmentadas no leito ungueal e na matriz (melanoníquia estriada), este sinal mostra a extensão do pigmento na dobra ungueal, proximal ou lateral.

linfadenopatia fixa (incomum)

- A linfadenopatia fixa em um paciente com história de melanoma, principalmente nos grupos de linfonodos que drenam o local de excisão do melanoma, é preocupante para metástase.

metástases em trânsito (incomum)

- Massas subcutâneas entre o local do melanoma primário e os grupos de linfonodos drenantes devem levantar suspeita de metástases em trânsito.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|---|---|
| dermatoscopia <ul style="list-style-type: none"> A dermatoscopia (também conhecida como dermoscopia, microscopia da superfície cutânea ou microscopia de epiluminescência) é um auxiliar adjuvante para diferenciar os estádios iniciais do melanoma das lesões melanocíticas benignas e para diferenciar lesões melanocíticas de lesões não melanocíticas. O procedimento é realizado para determinar se uma lesão pigmentada deve ser submetida à biópsia. Na avaliação dermatoscópica, a lesão cutânea é coberta com um líquido de imersão (óleo mineral ou outro meio líquido para eliminar os reflexos da superfície e permitir a visualização de estruturas na epiderme e na derme superficial). A lesão cutânea é inspecionada com lente de aumento manual conectada a uma fonte luminosa. Os dermatoscópios com fonte de alimentação polarizada não requerem líquido de imersão. Os critérios avaliados na dermatoscopia incluem a presença ou ausência e regularidade de redes de pigmentos, pontos/glóbulos, estrias, véus branco-azulados, manchas, aberturas de comedões, pigmentação parecida com folha, lacunas vermelho-azuladas e padrão de estruturas vasculares dentro de lesões pigmentadas.[46] Existem várias abordagens diagnósticas que utilizam as características dermatoscópicas acima, incluindo a análise de padrões,[46] a regra do ABCDE (Assimetria, Borda irregular, Cor variável, Diâmetro >6 mm, Evolução),[41] o método de Menzies,[48] e o checklist com 7 pontos.[49] O uso da dermatoscopia, por profissionais treinados, resulta em maior precisão diagnóstica em comparação com o exame a olho nu isoladamente.[50] Com o uso da dermatoscopia, a sensibilidade não absoluta para diagnosticar melanoma aumentou em 19% (83.2% com dermatoscopia versus 69.6% sem dermatoscopia), e a especificidade média aumentou em 6.2% (85.8% com dermatoscopia versus 80.8% sem dermatoscopia).[51] Entretanto, o uso da dermatoscopia sem treinamento formal pode reduzir a precisão diagnóstica.[52] | lesão melanocítica com aparência anormal preocupante para melanoma |

| Exame | Resultado |
|--|---|
| <p>biópsia de pele</p> <ul style="list-style-type: none"> A biópsia de uma lesão pigmentada atípica suspeita é essencial no diagnóstico. A biópsia ideal consiste em uma excisão da espessura completa da lesão inteira.[55] [56] [57] Se a excisão da lesão inteira for impraticável, uma biópsia parcial da espessura total, incluindo qualquer porção papular ou nodular da lesão, poderá ser realizada em determinadas circunstâncias. Entretanto, é necessário cuidado, pois erros de amostragem podem gerar diagnósticos errados ou imprecisão em critérios histológicos, como a profundidade da invasão.[55] [56] Neste cenário, várias biópsias devem ser consideradas. O melanoma mostra melanócitos com atipias citológicas graves, com distúrbio arquitetural caracterizado por um padrão de crescimento assimétrico dentro da epiderme, má circunscrição lateral do componente melanocítico juncional, dispersão pagetoide dos melanócitos acima da camada basocelular da epiderme, crescimento confluyente com perda do padrão de crescimento aninhado normal dos melanócitos juncionais e ausência de maturação do componente melanocítico dérmico com profundidade na derme. Outras características anormais incluem a regressão (observada como fibrose dérmica com melanófagos pigmentados) e figuras mitóticas no componente melanocítico dérmico. Informações sobre o prognóstico também são fornecidas com uma biópsia de pele de um melanoma, incluindo a espessura do tumor medida como espessura de Breslow (profundidade da invasão medida em milímetros, do topo da camada celular granular até o ponto de penetração mais profundo do tumor na derme ou na tela subcutânea), ulceração, contagem mitótica, invasão vascular e satélites microscópicos. O nível de Clark, outra medida de espessura do tumor, já demonstrou ser menos preciso e é principalmente usado para auxiliar na avaliação de tumores com espessura <1 mm. Um prognóstico desfavorável está associado à maior profundidade de invasão, ulceração, maior contagem mitótica, invasão vascular, regressão e presença de satélites microscópicos. | <p>proliferação melanocítica anormal na epiderme e/ou derme típica de melanoma</p> |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|---|--|
| biópsia do linfonodo sentinela <ul style="list-style-type: none"> A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) baseia-se no conceito de que um tumor será drenado para determinado primeiro linfonodo: o primeiro linfonodo que as células do tumor metastático encontram em um grupo de linfonodos. Pode haver vários grupos de linfonodos drenantes e vários linfonodos sentinelas, dependendo dos padrões de drenagem linfática individuais. A BLS é realizada no momento da excisão ampla definitiva do melanoma. As indicações para a consideração da BLS em pacientes com melanoma clinicamente localizado incluem profundidade de Breslow ≥ 1.0 mm ou profundidade de Breslow entre 0.75 mm e 1.0 mm com ulceração; regressão vertical extensiva a pelo menos 1.0 mm; paciente jovem; ou taxa mitótica alta.[64] [65] O estado do linfonodo sentinela é o fator prognóstico independente mais eficaz para prever a sobrevida.[66] [67] [68] [69] Os motivos para realizar a BLS incluem determinar o estadiamento e o prognóstico, a dissecação terapêutica precoce dos linfonodos, a identificação de populações de pacientes semelhantes para participarem de ensaios clínicos e a consideração de um tratamento adjuvante.[70] Apesar de não ter sido observada nenhuma vantagem quanto à sobrevida global, a análise de subgrupos do ensaio clínico multicêntrico das linfadenectomias seletivas de fase I (MSLT-1; Multi-centre Selective Lymphadenopathy Trial) mostrou que a BLS melhora a sobrevida livre de doença à distância em 10 anos para pacientes com melanomas entre 1.2 mm e 3.5 mm de espessura.[71] A biópsia do linfonodo sentinela na região de cabeça e pescoço pode ser tecnicamente exigente e é dificultada pelas menores taxas de identificação e maiores taxas de falso-negativos em comparação com outros locais do corpo.[72] [73] | presença ou ausência de doença metastática |
| lactato desidrogenase (LDH) sérica <ul style="list-style-type: none"> A LDH sérica é usada para classificar a doença metastática seguindo o sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanoma.[58] Não é necessário exame de sangue em pacientes com melanoma nos estádios I e II. | pode estar elevada no contexto de doença metastática |
| radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Não é necessária nenhuma radiografia torácica em pacientes com a doença de estágio IA. Na doença em estágio IB ou superior, a radiografia torácica é opcional. O uso de radiografia torácica é questionável em virtude do baixo rendimento, da alta taxa de falso-positivos e da falta de impacto significativo na detecção precoce de metástases.[59] | pode mostrar uma doença metastática pulmonar ou óssea |
| tomografia computadorizada (TC) do tórax/abdome/pelve <ul style="list-style-type: none"> Para a doença em estádios I a III, as diretrizes atuais recomendam exames de imagem, como TC, ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET), somente se houver sinais ou sintomas de doença metastática. Entretanto, deve-se considerar a realização de TC do tórax/abdome/pelve e de TC ou RNM cranioencefálica, ou de PET do corpo inteiro, com imagem cranioencefálica, nos estádios III e IV ou na doença recorrente.[60] [61] [62] | pode evidenciar metástases |

| Exame | Resultado |
|---|--|
| PET do corpo inteiro <ul style="list-style-type: none"> Para a doença em estádios I a III, as diretrizes atuais recomendam exames de imagem, como TC, ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET), somente se houver sinais ou sintomas de doença metastática. Entretanto, deve-se considerar a realização de TC do tórax/abdome/pelve e de TC ou RNM cranioencefálica, ou de PET do corpo inteiro, com imagem cranioencefálica, nos estádios III e IV ou na doença recorrente.[60] [61] [62] A PET está associada a uma sensibilidade global de 78% a 92% e a uma especificidade de 87% a 90%, sendo mais útil como procedimento de estadiamento em pacientes com disseminação regional conhecida.[60] [61] Entretanto, ela é inadequada na demonstração de disseminação subclínica em pacientes com doença em estádios I e II.[61] [78] Na doença metastática avançada, a TC é melhor que a PET para obter imagens dos pulmões, e a RNM é melhor para imagens cranioencefálicas.[62] | pode evidenciar metástases |
| imagens do cérebro (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância nuclear magnética [RNM]) <ul style="list-style-type: none"> A RNM cranioencefálica é mais sensível que a TC para a detecção de metástases. | pode evidenciar metástases |
| análise mutacional em BRAF <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada em pacientes com melanoma irresssecável em estádios IIIC e IV. Aproximadamente 40% dos melanomas contêm uma mutação ativadora no BRAF, mais comumente na posição V600. A troca de uma valina por glutamato no códon 600 (V600E) é responsável por 75% a 90% das mutações em BRAF no melanoma. Outras mutações menos comuns incluem a troca de valina por lisina (V600K) em 10% a 30% das mutações em BRAF e a troca de valina por arginina (V600R) em 1% a 3% dos casos. Essas mutações causam a ativação constitutiva da proteína quinase ativada por mitógenos que sinaliza a via.[22] [23] [24] A imuno-histoquímica com o anticorpo VE1 geralmente é o teste inicial em BRAF. Ela é rápida e barata, com alta sensibilidade e especificidade para a mutação V600E em BRAF.[74] Quando a imuno-histoquímica é negativa, pode ser realizado o teste molecular para genótipos mutantes mais raros. Está disponível um ensaio molecular automatizado para identificar as mutações em BRAF na posição V600, mas ele detecta prontamente apenas mutações V600E.[75] Várias outras plataformas, incluindo pirosequenciamento, sequenciamento de última geração e sequenciamento de Sanger, detectam todas as mutações V600 conhecidas. Em ensaios clínicos de fase III, os inibidores dos genes BRAF e MEK (proteína quinase ativada por mitógenos/quinase regulada por sinais extracelulares), isoladamente ou em combinação, melhoraram as taxas de resposta, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em relação à quimioterapia em pacientes com mutações V600E e V600K em BRAF. Todos os pacientes com teste positivo para mutação V600 em BRAF são elegíveis para terapia com inibidores de BRAF/MEK. | pode evidenciar mutação no gene/proteína BRAF |

Novos exames

| Exame | Resultado |
|--|-----------------|
| Teste genético do CDKN2A <ul style="list-style-type: none"> Mutações no gene CDKN2A no cromossomo 9 foram encontradas em famílias com a síndrome do nevo atípico e em 20% das famílias com tendência a desenvolver melanoma.^[14] Atualmente, testes genéticos do CDKN2A e de outros marcadores genéticos de risco elevado para melanoma estão sendo investigados, e não estão disponíveis comercialmente. | positiva |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|-------------------------------------|---|---|
| Nevos melanocíticos benignos | <ul style="list-style-type: none"> Os nevos melanocíticos benignos tendem a ser menores que os melanomas. A avaliação dermatoscópica realizada por médicos treinados revela ausência de variação na cor ou acentuada assimetria/irregularidade da borda e nenhuma característica clínica de regressão (perda de cor com aparência de véu branco-azulado). Além disso, os nevos melanocíticos benignos não se alteram nem demonstram ulceração espontânea ou sangramento, como observado no melanoma. | <ul style="list-style-type: none"> Exame clínico por dermatologista. O teste diagnóstico é a biópsia de pele. |
| Ceratose seborreica | <ul style="list-style-type: none"> As ceratoses seborreicas demonstram uma aparência cerosa de "coladas na pele", muitas vezes hiperkeratóticas. Na avaliação dermatoscópica, presença de cistos protuberantes e vasos sanguíneos em formato de grampo. | <ul style="list-style-type: none"> Exame clínico por dermatologista. O teste diagnóstico é a biópsia de pele. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|---|---|
| Carcinoma basocelular pigmentado | <ul style="list-style-type: none"> • O carcinoma basocelular terá uma aparência perolada com menos pigmentação que um melanoma típico. • Além disso, existem vasos telangiectásicos com ramificação proeminente no carcinoma basocelular. Na avaliação dermatoscópica, áreas de pigmentação parecidas com folhas e vasos sanguíneos arborizados. | <ul style="list-style-type: none"> • Exame clínico por dermatologista. • O teste diagnóstico é a biópsia de pele. |
| Ceratose actínica pigmentada | <ul style="list-style-type: none"> • As ceratoses actínicas pigmentadas demonstram mais hiperqueratose e eritema que o melanoma, com menos pigmentação, e tendem a ser um pouco menores. • A dor pode estar associada a ceratoses actínicas pigmentadas. | <ul style="list-style-type: none"> • Exame clínico por dermatologista. • O teste diagnóstico é a biópsia de pele. |
| Dermatofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • O dermatofibroma demonstra uma ondulação da pele à palpação e aparência de cicatriz, estando geralmente localizado somente nos membros. | <ul style="list-style-type: none"> • Exame clínico por dermatologista. • O teste diagnóstico é a biópsia de pele. |
| Hematoma subungueal | <ul style="list-style-type: none"> • Em vez de uma faixa longitudinal, muitas vezes associada a um melanoma subungueal, um hematoma subungueal apresenta-se como glóbulos de pigmentos preto-avermelhados que crescem distalmente à medida que a unha cresce. • Além disso, o paciente pode apresentar uma história de trauma anterior. • O melanoma subungueal pode demonstrar uma pigmentação que se estende até a dobra ungueal proximal (sinal de Hutchinson), ao contrário de um hematoma subungueal. | <ul style="list-style-type: none"> • Exame clínico por dermatologista. • O teste diagnóstico é a biópsia da matriz ungueal. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|-----------------------------|--|--|
| Hematoma intracórneo | <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia no estrato córneo pode ser acompanhada por uma história de trauma. | <ul style="list-style-type: none"> O pigmento pode ser retirado com uma lâmina de bisturi. |
| Tinha negra | <ul style="list-style-type: none"> Infecção superficial do estrato córneo que geralmente aparece na superfície palmar das mãos ou nos pés. Geralmente sem prurido. Observa-se pigmentação mais homogênea que no melanoma. | <ul style="list-style-type: none"> O pigmento pode ser retirado com uma lâmina de bisturi. Exame microscópico com hidróxido de potássio (KOH). Cultura fúngica. |
| Granuloma piogênico | <ul style="list-style-type: none"> Um hemangioma lobular mais comumente observado em crianças. Uma forma mucosa (que geralmente afeta a mucosa maxilar ou a narina interna) é comumente observada em gestantes. Uma nova lesão geralmente tem a cor vermelho vivo, que empalidece para uma cor rosa carnuda com o tempo. | <ul style="list-style-type: none"> O teste diagnóstico é a biópsia de pele. |

Critérios de diagnóstico

Características histológicas

O melanoma mostra melanócitos com atipias citológicas graves, com distúrbio arquitetural caracterizado por um padrão de crescimento assimétrico dentro da epiderme, má circunscrição lateral do componente melanocítico juncional, dispersão pagetoide dos melanócitos acima da camada basocelular da epiderme, crescimento confluyente com perda do padrão de crescimento aninhado normal dos melanócitos juncionais e ausência de maturação do componente melanocítico dérmico com profundidade na derme.

Outras características anormais incluem a regressão (observada como fibrose dérmica com melanófagos pigmentados) e figuras mitóticas no componente melanocítico dérmico. Informações sobre o prognóstico também são fornecidas com uma biópsia de pele de um melanoma, incluindo a espessura do tumor medida como espessura de Breslow (profundidade da invasão medida em milímetros, do topo da camada celular granular até o ponto de penetração mais profundo do tumor na derme ou na tela subcutânea), ulceração, contagem mitótica, invasão vascular e satélites microscópicos. O nível de Clark, outra medida de espessura do tumor, demonstrou ser menos preciso e hoje é usado principalmente para assistir na avaliação de tumores com espessura <1 mm.

Um prognóstico desfavorável está associado à maior profundidade de invasão, ulceração, maior contagem mitótica, invasão vascular e presença de satélites microscópicos.

Espessura de Breslow

A profundidade da invasão, medida em milímetros com um micrômetro em um microscópio durante a avaliação histopatológica de uma amostra de biópsia, do topo da camada celular granular até o ponto de penetração mais profundo do tumor na derme ou na tela subcutânea:

- Fino: <1 mm
- Espessura intermediária: 1 mm a 4 mm
- Espesso: >4 mm.

O melanoma confinado à epiderme é denominado melanoma in situ.

Nível de Clark

O nível de Clark é uma medida da espessura do tumor, mas é menos preciso que a espessura de Breslow. O uso do nível de Clark é principalmente restrito à avaliação de tumores com espessura <1 mm. O nível de Clark é determinado pelo nível de invasão de células malignas na derme ou na tela subcutânea, com:

- Nível I correspondendo ao melanoma in situ
[Fig-5]
- Nível II correspondendo à invasão dentro da derme papilar
- Nível III correspondendo à invasão preenchendo a derme papilar
- Nível IV correspondendo à invasão dentro da derme reticular
[Fig-6]
- Nível V correspondendo à invasão na tela subcutânea.

Sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC)[58]

O sistema de estadiamento do AJCC para melanoma baseia-se na classificação tumor-nodo-metástase (TNM):

- Estádio 0: melanoma in situ
- Estádio I A/B: melanoma fino (<1 mm) ou melanoma não ulcerado de 1-2 mm sem doença metastática ou nodal
- Estádio II A/B/C: melanoma ulcerado de 1-2 mm ou melanoma com espessura >2 mm sem doença metastática ou nodal
- Estádio III: metástases nodais regionais e/ou metástases em trânsito
- Estádio IV: metástases sistêmicas.

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo do tratamento depende do cenário clínico no qual o paciente se apresenta. Para melanoma de estágio inicial, as metas do tratamento consistem em remover o tumor primário e prevenir recorrências locais e à distância. Para aqueles com doença metastática à distância, o objetivo é prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida.[81]

Tratamento cirúrgico para o local primário

Assim que o diagnóstico de melanoma cutâneo primário é estabelecido, o padrão de cuidado é a excisão ampla do tumor com uma margem adequada. Um melanoma com espessura de Breslow maior (profundidade da invasão medida em milímetros, do topo da camada celular granular até o ponto de penetração mais profundo do tumor na derme ou na tela subcutânea) tem maior probabilidade de estender-se mais amplamente e com maior profundidade que o tumor histologicamente aparente. Além disso, os melanócitos malignos também podem estender-se de maneira não contígua distante da massa tumoral principal, produzindo uma margem histológica que aparenta estar limpa, mas que não está. Assim, a margem cirúrgica recomendada aumenta à medida que a profundidade de Breslow aumenta.[82] Uma excisão com margens mais amplas que as margens atualmente recomendadas não está associada a um desfecho clínico mais favorável.[82] Excisão com uma margem adequada, com o tecido enviado para cortes envolvido em parafina permanente interpretado por um dermatopatologista experiente, é considerada terapia de primeira linha.

A profundidade da excisão é controversa. Embora a excisão até a fáscia seja a diretriz geral, nenhum ensaio clínico randomizado foi conduzido comparando a excisão da fáscia com a tela subcutânea.[36]

Recomenda-se o tratamento cirúrgico definitivo (excisão ampla) dentro de 6 a 8 semanas da biópsia; entretanto, não há evidências de que o tempo desde a biópsia até a excisão local ampla afete o prognóstico.[83] [84]

Em áreas anatomicamente sensíveis, onde a excisão com a margem recomendada possa ser desfigurante, deve ser utilizada uma margem o mais próximo possível da recomendada. A cirurgia com preservação do tecido, como a cirurgia micrográfica de Mohs, é controversa. Embora ela possa ser atraente para o tratamento de melanoma lentigo maligno (que geralmente surge na pele da região de cabeça e pescoço de pessoas sensíveis a cosméticos e expostas cronicamente ao sol), dados de vários estudos indicam uma taxa de recorrência maior quando comparada à excisão realizada com margens padrão e processamento padrão.[85] [86] Os melanócitos atípicos podem ser mais difíceis de interpretar em cortes de congelamento na cirurgia de Mohs comparados a cortes em parafina. O uso de imunocolorações, como o antígeno melanócito relacionado às células T1 (MART-1), à proteína S-100 e ao anticorpo monoclonal HMB-45 (Human Melanoma Black), pode aumentar a sensibilidade de cortes de congelamento.[87] [88] [89]

Melanoma in situ (estádio 0)

Para o melanoma in situ (confinado à epiderme), recomenda-se uma excisão cirúrgica ampla com margem de 0.5 cm, sem nenhum tratamento adjuvante.[90] Alguns estudos revelaram que essa margem será inadequada em alguns casos (até 50%) de melanoma in situ e, principalmente, lentigo maligno.[91] [92] [93] Nesse cenário, as opções de excisão incluem:

- a) Excisão ampla com margens de 1 cm[94]

- b) Excisão estadiada com avaliação cuidadosa das margens. A excisão estadiada do melanoma cutâneo é um procedimento em várias etapas no qual o tumor clinicamente aparente é inicialmente extirpado. É feito um mapa preciso do tecido extirpado. O tecido é posicionado e processado (com a fixação idealmente durando toda a noite) com cortes permanentes de parafina, idealmente à noite, para interpretação por um dermatopatologista. A ferida operatória recebe um curativo, e o paciente retorna no dia seguinte quando os resultados histológicos estão prontos. Se os resultados mostrarem margens livres, a ferida operatória estará reparada. Se o tumor residual permanecer, a localização precisa do tumor residual no paciente será determinada por meio do mapa do tecido, e uma segunda excisão (estádio) será realizada. O processo é repetido até que a margem fique limpa. A técnica estadiada exige comunicação cuidadosa com um dermatopatologista e requer mais de uma sessão cirúrgica, mas tem a vantagem de preservar o tecido, com análise completa da margem, com o mínimo possível de taxa de recorrência.

Pacientes não elegíveis para cirurgia, que a recusam ou para os quais a excisão cirúrgica seja inaceitavelmente desfigurante, deverão submeter-se a um dos seguintes procedimentos: radioterapia,[95] criocirurgia, curetagem, fulguração ou terapia imunomoduladora tópica (imiquimode). Como essas opções não permitem uma análise histológica, existe um risco muito maior de tratamento inadequado e de doença persistente.

Melanoma fino (profundidade de Breslow <1 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases

Recomenda-se uma excisão cirúrgica ampla com margem de 1 cm.[96] Embora uma disseminação regional seja improvável, a linfadenopatia clinicamente palpável deve indicar a avaliação histológica adequada dos linfonodos. Os dados não dão suporte à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) de rotina para melanoma primário nesta categoria. A BLS pode ser considerada para melanoma primário de profundidade de Breslow entre 0.75 mm e 1 mm, caso haja características patológicas adversas.

Melanoma de espessura intermediária (profundidade de Breslow de 1 a 4 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases

Existem controvérsias quanto às diretrizes para margem cirúrgica de tumores com espessura intermediária. A American Academy of Dermatology sugere uma margem de 1 cm para melanomas de 1 a 2 mm de espessura e uma margem de 2 cm para melanomas entre 2 e 4 mm de espessura.[97] As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam uma margem de 1 a 2 cm para uma espessura entre 1.01 mm e 2 mm; e uma margem de 2 cm para uma espessura entre 2.01 mm e 4 mm.[96]

A discussão quanto à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é recomendada para melanomas entre 1 e 4 mm de espessura. A análise de subgrupos do ensaio clínico multicêntrico das linfadenectomias seletivas de fase I (MSLT-1; Multi-centre Selective Lymphadenopathy Trial) sugere que a BLS melhorou a sobrevida livre de doença à distância em 10 anos para pacientes com melanomas entre 1.2 mm e 3.5 mm de espessura.[71] O estado do linfonodo sentinela é o melhor preditor de desfecho. Portanto, representa o fator prognóstico mais útil.[98]

Melanoma espesso (profundidade de Breslow >4 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases

Nenhum ensaio clínico estudou as margens de excisão apropriadas para melanomas nesta categoria. Não há nenhuma recomendação consensual para margens de melanomas avançados com profundidade

de Breslow >4 mm. Entretanto, muitas autoridades recomendam uma margem de 2-3 cm.[99] As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam uma margem de 2 cm para espessuras acima de 4 mm.[96] Se não for detectada a presença de melanoma metastático em linfonodos ou em órgãos distantes, não haverá evidências para dar suporte à dissecação eletiva de linfonodos nem à terapia adjuvante.[100]

Tratamento cirúrgico para linfonodos regionais: biópsia do linfonodo sentinela para grupos de linfonodos locais clinicamente negativos

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) baseia-se no conceito de que um tumor será drenado para determinado primeiro linfonodo: o primeiro linfonodo que as células do tumor metastático encontram em um grupo de linfonodos. Pode haver vários grupos de linfonodos drenantes e vários linfonodos sentinelas, dependendo dos padrões de drenagem linfática individuais.

A BLS é realizada no momento da excisão ampla definitiva do melanoma. As indicações para a consideração da BLS em pacientes com melanoma clinicamente localizado incluem profundidade de Breslow ≥ 1.0 mm ou profundidade de Breslow entre 0.75 mm e 1.0 mm com ulceração; regressão vertical extensiva a pelo menos 1.0 mm; paciente jovem; ou taxa mitótica alta.[64] [65]

O estado do linfonodo sentinela é o fator prognóstico independente mais eficaz para prever a sobrevida.[66] [67] [68] [69] Os motivos para realizar a BLS incluem determinar o estadiamento e o prognóstico, a dissecação terapêutica precoce dos linfonodos, a identificação de populações de pacientes semelhantes para participarem de ensaios clínicos e a consideração de um tratamento adjuvante.[70]

A análise de subgrupos do ensaio clínico multicêntrico das linfadenectomias seletivas de fase I (MSLT-1; Multi-centre Selective Lymphadenopathy Trial) sugere que a BLS melhora a sobrevida livre de doença à distância em 10 anos para pacientes com melanomas entre 1.2 mm e 3.5 mm de espessura.[71]

A biópsia do linfonodo sentinela na região de cabeça e pescoço pode ser tecnicamente exigente e é dificultada pelas menores taxas de identificação e maiores taxas de falso-negativos em comparação com outros locais do corpo.[72] [73] Duas revisões sistemáticas de estratégias de manejo de melanoma de cabeça e pescoço não encontraram uma vantagem conclusiva quanto à sobrevida global com a realização de BLS em pacientes com melanoma de espessura intermediária com linfonodos clinicamente negativos de cabeça e pescoço; entretanto, o estado do linfonodo sentinela ainda é altamente preditivo de prognóstico.[72] [73]

Em pacientes com melanoma de risco intermediário (profundidade de Breslow de 1.0 a 3.99 mm), a biópsia do linfonodo sentinela é superior à PET para fins de estadiamento por conta do pequeno risco de ter metástases à distância (fora dos grupos de linfonodos locais) no momento do diagnóstico.[63]

Tratamento cirúrgico para linfonodos regionais: dissecação terapêutica dos linfonodos

Para pacientes com linfonodo sentinela positivo, o tratamento recomendado é a dissecação terapêutica dos linfonodos (a remoção de todos os linfonodos em um grupo nodal regional), pois aproximadamente 20% dos pacientes apresentam envolvimento de outros linfonodos no melanoma.[101] Entretanto, os resultados do ensaio clínico multicêntrico das linfadenectomias seletivas de fase II (MSLT-II; Multi-centre Selective Lymphadenopathy Trial), que randomizou pacientes com linfonodos sentinelas positivos para observação ou dissecação terapêutica dos linfonodos, podem modificar essa recomendação.

Não há benefícios de sobrevida na realização da dissecação eletiva de linfonodos para grupos nodais clinicamente negativos.[102]

A doença metastática nodal em pacientes que apresentam linfonodos clinicamente palpáveis ou radiologicamente suspeitos deve ser confirmada com biópsia por aspiração com agulha fina (BAAF). Esse procedimento às vezes precisa ser guiado por ultrassonografia. Confirmada a doença metastática, o paciente deve ser submetido à dissecação terapêutica dos linfonodos. Se a BAAF for equivocada, ou negativa, e a suspeita clínica ainda mostrar-se forte quanto à presença de doença metastática, poderá ser necessária uma punção por agulha grossa (core biopsy) ou uma biópsia de linfonodo a céu aberto subsequente.

- Locais de dissecação terapêutica dos linfonodos

1. Axilas

- Deve incluir os níveis I-III das axilas
- Pode necessitar de ressecção ou divisão do músculo peitoral menor.

2. Virilha

- As opções são realizar a dissecação inguinal apenas ou a dissecação ilioinguinal
- Entre 30% a 40% dos pacientes com linfonodos inguinais clinicamente envolvidos terão linfonodos pélvicos (ilíacos) envolvidos[103] [104] [105] [106] [107] [108] [109]
- Parece haver leve aumento da morbidade com uma dissecação ilioinguinal, mas ele pode não ser significativo[110] [111]
- Uma dissecação pélvica deve ser considerada quando há mais de um linfonodo envolvido na região inguinal ou quando o linfonodo de Cloquet está envolvido. Uma dissecação ilioinguinal deve ser realizada quando há evidência de envolvimento de linfonodos pélvicos.

3. Pescoço

- Uma dissecação do pescoço abrangente deve ser realizada: ou seja, uma dissecação radical de níveis 1-5, ou uma dissecação radical modificada (preservando o nervo acessório espinhal, a veia jugular interna e o músculo esternomastoide) ou uma dissecação radical estendida (incluindo a glândula parótida salivar e/ou os linfonodos na região occipital posterior).

Terapia adjuvante após metástase de linfonodo: radioterapia adjuvante sistêmica

Ipilimumabe

O ipilimumabe melhorou significativamente a sobrevida global e livre de recorrência em comparação ao placebo em pacientes com melanoma cutâneo em estágio III com ressecção adequada dos linfonodos.[112] Embora esse tratamento seja tóxico, com a descontinuação de aproximadamente 50% dos pacientes em decorrência de toxicidade, ele é o primeiro inibidor de checkpoint (e a primeira terapia sistêmica) a demonstrar inequivocamente uma vantagem de sobrevivência no melanoma de estágio inicial de alto risco. Seu uso é aprovado em alguns países, e a aprovação generalizada deve ocorrer

em breve. Atualmente, a vasta maioria dos oncologistas acredita que o ipilimumabe tornou o papel da interferona redundante.

Interferona

Duas metanálises confirmaram um pequeno benefício quanto à sobrevida livre de recorrência atribuível à interferona adjuvante,^{[113] [114]} mas apenas uma relatou melhoria na sobrevida global.^[113] Com base em análises retrospectivas de subgrupos, a terapia com interferona geralmente é considerada modestamente eficaz em pacientes com melanoma ulcerado com linfonodos clinicamente negativos (estádio IIC), bem como em pacientes com micrometástases em linfonodos regionais (estádio IIIA/B); entretanto, também pode-se considerar o tratamento de pacientes com maior carga da doença tumoral linfonodal. As toxicidades são significativas, incluindo sintomas tipo gripe e depressão.

A alfainterferona 2b peguilada adjuvante melhorou a sobrevida livre de recorrência, mas não a sobrevida global, em um ensaio clínico randomizado de pacientes com melanoma em estágio III removido.^[115] Em um acompanhamento mediano de 3.8 anos, a razão de riscos para recorrência foi de 0.82 (intervalo de confiança [IC] de 95% 0.71-0.96; $p=0.01$), favorecendo o braço da interferona. Uma análise de subgrupos sugeriu um benefício maior para pacientes com envolvimento linfonodal microscópico e com presença de ulceração no local primário.^[115]

A terapia adjuvante com interferona deve ser considerada para pacientes de alto risco com doença linfonodal (incluindo pacientes positivos para linfonodo sentinela/microscópico) quando os benefícios potenciais são considerados superiores aos riscos, incluindo toxicidade significativa. Em muitas partes do mundo, a interferona não é considerada padrão de cuidados, e isso se reflete em ensaios clínicos sistêmicos adjuvantes mais atuais que têm o placebo como o grupo de controle. Quando possível, recomenda-se a participação dos pacientes em ensaios clínicos.

Terapia adjuvante após metástase de linfonodo: radioterapia adjuvante

A radioterapia geralmente não é recomendada como tratamento adjuvante após a ressecção do linfonodo. Apesar dos dados de um ensaio clínico randomizado demonstrarem uma redução de 50% no risco de recorrência local com pequena toxicidade, não há impacto na sobrevida global.^{[116] [117]} Sendo assim, deve-se discutir o papel da radioterapia para pacientes selecionados com linfonodos positivos, mas, em geral, ensaios clínicos de terapia sistêmica adjuvante (que geralmente excluem a radioterapia) são preferidos quando disponíveis.

Metástases em trânsito (estádio III)

As metástases em trânsito, que representam a doença em estágio III (N2c), são depósitos cutâneos ou subcutâneos de melanoma distantes do melanoma primário, mas que não atingem o grupo nodal local. A ressecção cirúrgica é o método de tratamento preferencial dessas lesões. Porém, quando não é possível realizar cirurgia em metástases em trânsito que ocorrem em um membro, os métodos de tratamento local, como fulguração com diatermia, radiação, perfusão isolada de membro com hipertermia e infusão isolada de membro e terapia sistêmica, constituem opções de tratamento.^[118] A perfusão/infusão de membros envolve quimioterapia (administrada por via intravascular), confinada a um membro isolado com a colocação de um torniquete que obstrui o fluxo sanguíneo acima do cateter intravenoso (IV) no qual é feita a infusão do agente quimioterápico. A ablação a laser com dióxido de carbono pode ser usada como tratamento paliativo para metástases cutâneas e metástases na traqueia e nos brônquios em pacientes com melanoma metastático disseminado.^{[119] [120]}

A injeção direta de um agente em metástases em trânsito demonstra produzir efeitos ablativos locais e ocasionalmente uma resposta sistêmica do hospedeiro com redução do tumor em metástases não injetadas. Vários agentes têm sido usados, incluindo o bacilo de Calmette e Guérin (BCG) e, mais recentemente, citocinas (interleucina 2, alfa interferona e beta interferona), velimogene aliplasmid (um complexo plasma-lipídio também conhecido como Allovectin-7), o vírus oncolítico talimogene laherparepvec (T-VEC) e rosa bengala (PV-10).^[121] A combinação desses tratamentos com agentes terapêuticos sistêmicos pode ser potencialmente útil.

Melanoma avançado (estádios IIIC e IV)

O melanoma metastático apresenta um prognóstico desfavorável com sobrevida mediana de 6 meses a partir do diagnóstico.^[122] Em geral, só há recomendação para ressecção cirúrgica quando os estudos de imagem sugerem um foco metastático isolado em um órgão distante. Entretanto, na doença oligometastática com longo intervalo livre de doença, a ressecção cirúrgica deve ser considerada.^[123] A radioterapia é apropriada para metástases sintomáticas isoladas, e também para metástases no cérebro, que podem ser tratadas com uma abordagem estereotáxica. Pacientes com múltiplos focos de metástases geralmente justificam a terapia sistêmica.

Até recentemente, a terapia sistêmica para melanoma era inefetiva. Abordagens quimioterápicas apresentavam poucos benefícios, mas, na ausência de outras opções, a monoterapia com dacarbazina foi aprovada nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA), apesar das taxas de resposta de apenas 10% a 15% e de nenhuma melhora real na sobrevida livre de progressão.^[125] A temozolomida, um pró-medicamento administrado por via oral, com melhor penetração no SNC, aumentou a sobrevida livre de progressão comparada à dacarbazina, mas a taxa de resposta permanece baixa e nenhum benefício de sobrevida global foi demonstrado.^[125]

Combinações de medicamentos citotóxicos produziram taxas de resposta ligeiramente superiores às aquelas obtidas com o uso de dacarbazina isoladamente, mas às custas de maior toxicidade. Além disso, o aumento da taxa de resposta não se traduz em benefícios de sobrevida comparado ao tratamento com agente único.^[126] A adição do sorafenibe ao paclitaxel e à carboplatina não melhorou a sobrevida global em comparação com o uso isolado de carboplatina, mas a taxa de resposta da carboplatina (20%) foi maior àquela obtida em ensaios clínicos prévios com o dabrafenibe.^[127] Mais recentemente, nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina (nab-paclitaxel) demonstraram uma taxa de resposta ligeiramente superior, com sobrevida livre de progressão, em relação à dacarbazina em um estudo clínico de fase III;^[128] entretanto, os dados de sobrevida global ainda não estão maduros, e esse tratamento ainda não é a quimioterapia de primeira escolha padrão para os médicos.

Em 1998, a interleucina 2 (IL-2) foi aprovada pela FDA nos EUA. A análise combinada de vários ensaios clínicos em uma população de pacientes altamente selecionados demonstrou taxas de resposta de 16% (resposta parcial de 10% e resposta completa de 6%), e a sobrevida de 44% dos pacientes que responderam à terapia foi superior a 5 anos.^[129] A toxicidade é alta, e o tratamento só é oferecido em centros especializados. A bioquimioterapia (por exemplo, IL-2 e dacarbazina) produziu novamente taxas de resposta superiores, embora com maior toxicidade e sem nenhuma vantagem em relação à sobrevida.^[130]

Imunoterapias novas e terapias direcionadas têm recentemente substituído amplamente a quimioterapia e IL-2, tanto que o papel desses agentes agora está limitado.

Imunoterapia

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina G subclasse 1) totalmente humano que bloqueia o antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) expresso nos linfócitos T supressores. Essa interação ocasiona uma diminuição da atividade da célula T supressora e o desenvolvimento de imunidade antitumoral.[131] O ipilimumabe melhorou a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático previamente tratado (sobrevida mediana de 10 meses, embora 10% maior a cada ano em comparação com a história natural).[132] Observa-se eficácia clínica modesta em pacientes com metástases cerebrais assintomáticas que não requerem corticosteroides.[133] As toxicidades são comuns e estão relacionadas à imunidade, incluindo dermatite, colite, hepatite e disfunção endócrina (por exemplo, hipopituitarismo). O pronto reconhecimento e manejo da toxicidade é essencial. O uso de ipilimumabe associado à dacarbazina resultou em maior toxicidade e pouca eficácia adicional; assim, o ipilimumabe só deve ser administrado como agente único nesse momento.[134]

Anticorpos para morte programada 1 (PD-1) e ligante de morte programada 1 (PD-L1) bloqueiam a interação do receptor inibitório PD-1 nas células T com PD-L1 expresso nas células tumorais, facilitando assim a imunidade antitumoral. Foi demonstrado em diversos ensaios clínicos que dois anticorpos monoclonais anti-PD-1, pembrolizumabe e nivolumabe, são ativos antes e depois do ipilimumabe, e superiores ao ipilimumabe quando usados em primeira linha.[135] [136] [137] [138] [139] Em diversos países, esses medicamentos são agora o padrão de cuidados, em geral após a falha do ipilimumabe, mas em países como Austrália podem ser administrados antes do ipilimumabe. As taxas de resposta são de aproximadamente 40% (apesar de 70% dos pacientes apresentarem algum grau de regressão do tumor) e a sobrevida pode ser duradoura. A toxicidade é novamente imunomediada, mas menos frequente ou grave que com o ipilimumabe. Toxicidades mais específicas com anticorpos anti-PD-1 incluem tireoidite, pneumonite, nefrite e vitiligo. A expressão tumoral de PD-L1 pode ser um biomarcador de resposta importante; entretanto, pacientes sem tumores positivos para a expressão de PD-L1 ainda respondem. Foi demonstrado em um ensaio clínico de fase III que a eficácia da combinação de ipilimumabe e nivolumabe é superior à da monoterapia com ipilimumabe, e possivelmente superior à do nivolumabe (no entanto, o ensaio não teve potência estatística para provar isto).[139] Com a terapia combinada, a taxa de resposta é de aproximadamente 50%, mas a toxicidade é significativa, com mais de 50% dos pacientes apresentando toxicidade de graus 3 a 4 relacionada a imunidade. Dados iniciais sugerem que aqueles que se beneficiam da terapia combinada em relação à monoterapia com nivolumabe apresentam tumores que não expressam PD-L1. Essa combinação é hoje aprovada em vários países.[140] Ensaios clínicos de outras combinações de antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e anticorpos anti-PD-1/PD-L1 estão em andamento.

Terapia direcionada para melanoma com mutações em BRAF

Foi demonstrado que dois inibidores de BRAF, o vemurafenibe e o dabrafenibe, apresentam eficácia clínica no melanoma com mutações V600 em BRAF, com taxas de resposta de aproximadamente 50%, início de ação rápido e melhor sobrevida em comparação com a dacarbazina (sobrevida mediana livre de progressão de 6.9 meses, sobrevida mediana global de 13-18 meses).[75] [141] Ambos os medicamentos apresentam atividade em pacientes com metástases cerebrais.[142] [143] Ambos mostram eficácia semelhante, mas com perfis de toxicidade distintos. Fotossensibilidade e hepatite ocorrem comumente com o vemurafenibe, mas menos com o dabrafenibe; pirexia é mais prevalente e intensa com o dabrafenibe que com o vemurafenibe. Tanto o vemurafenibe quanto o dabrafenibe podem causar carcinomas de células escamosas (CCE) cutâneos, fadiga e artralgia; entretanto, a toxicidade geralmente é bem tolerada, exigindo às vezes redução da dose, mas raramente a descontinuação permanente do medicamento. Desenvolve-se resistência, em média, 7 meses após o início da

administração do medicamento. Em estudos retrospectivos, a troca para o ipilimumabe nesse estágio apresentou pouco benefício, particularmente em pacientes com rápida progressão.[144] [145]

O trametinibe, um inibidor de MEK, é menos eficaz que os inibidores de BRAF em melanomas com mutações em BRAF, sendo ineficaz em pacientes que evoluíram com inibidores de BRAF.[146] [147] O papel do trametinibe como monoterapia em pacientes intolerantes a inibidores de BRAF, ou em pacientes com mutações em BRAF que não sejam mutações V600 (por exemplo, L597 ou K601E), está sendo investigado. A progressão da doença geralmente é heterogênea com a terapia direcionada. Em algumas situações, a terapia local (radioterapia, cirurgia) pode ser considerada para metástases isoladas. Deve haver continuação do tratamento sistêmico para a doença residual sensível a medicamentos.

Foi demonstrado que a combinação de terapia inibitória de BRAF e MEK é superior à monoterapia inibitória de BRAF, e essa combinação agora é considerada o padrão de cuidados.[148] [149] [150] A combinação melhora as taxas de resposta e sobrevida, e atenua a toxicidade cutânea. As taxas de resposta com dabrafenibe associado ao trametinibe e do vemurafenibe associado ao cobimetinibe são de aproximadamente 70%; a sobrevida mediana livre de progressão é de aproximadamente 1 ano, com sobrevida global mediana de aproximadamente 2 anos. Carcinoma de células escamosas (CCE) cutâneo e outras toxicidades da pele são reduzidas com a terapia combinada. Outras combinações de inibidores de BRAF e MEK (por exemplo, encorafenibe associado ao binimetinibe) continuam sendo testadas em ensaios clínicos de fase inicial, mas não há dúvidas de que a combinação de terapia inibitória de BRAF e MEK é agora o padrão de cuidados para melanoma mutante BRAF V600.

Apesar de avanços na terapia sistêmica para melanoma, a maioria dos pacientes não obterá benefícios duradouros com o tratamento. Quando disponível, um protocolo clínico de tratamento sistêmico é o padrão de cuidados para pacientes com doença metastática sistêmica, em cada etapa da terapia.

A radioterapia tem sido usada para o controle local e a palição de metástases no sistema nervoso central (SNC) e nos ossos.[151] A radiocirurgia estereotáxica, como a radiocirurgia por faca gama ou acelerador linear, tem mostrado um benefício de sobrevida em metástases cerebrais tratadas com uma dessas modalidades.[152] Essas técnicas parecem ter eficácia comparável nas taxas de sobrevida e na redução do tamanho do tumor, com um perfil de efeito adverso menor em comparação com a irradiação no cérebro inteiro.[153]

Estadiamento do melanoma

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanoma baseia-se na classificação tumor-nodo-metástase (TNM):[58]

- Estádio 0: melanoma in situ
- Estádio I A/B: melanoma fino (<1 mm) ou melanoma não ulcerado de 1-2 mm sem doença metastática ou nodal
- Estádio II A/B/C: melanoma ulcerado de 1-2 mm ou melanoma com espessura >2 mm sem doença metastática ou nodal
- Estádio III: metástases nodais regionais e/ou metástases em trânsito
- Estádio IV: metástases sistêmicas.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Agudo (resumo) | | | |
|------------------|---|---------|---|
| não metastático | | | |
| | doença in situ (estádio 0) | 1a | excisão cirúrgica |
| | | 2a | terapia tópica ou destrutiva não cirúrgica |
| | melanoma fino (profundidade de Breslow <1 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases | 1a | excisão cirúrgica ± biópsia do linfonodo sentinela |
| | | | |
| | espessura intermediária (profundidade de Breslow de 1 a 4 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases | 1a | excisão cirúrgica ± biópsia do linfonodo sentinela |
| | | | |
| | melanoma espesso (profundidade de Breslow >4 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases | 1a | excisão cirúrgica ± biópsia do linfonodo sentinela |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| metastático | | | |
| | linfonodal (estádio III) | 1a | excisão cirúrgica de linfonodos regionais |
| | | adjunto | ipilimumabe |
| | | adjunto | ensaio clínico |
| | | adjunto | alfainterferona 2b ou alfapeginterferona 2b em altas doses |
| | | adjunto | radiação linfonodal regional |
| | em trânsito (estádio III) | 1a | ressecção cirúrgica |
| | | 2a | tratamento não cirúrgico |
| | | adjunto | terapia intralesional |
| | doença metastática sistêmica (estádio IV) | 1a | considerar excisão cirúrgica de metástase de melanoma sistêmico |
| | | adjunto | imunoterapia sistêmica: ipilimumabe |
| | | | |
| | | | |

| Agudo | | (resumo) |
|-------|---------|---|
| | adjunto | imunoterapia sistêmica: pembrolizumabe ou nivolumabe |
| | adjunto | terapia direcionada para melanoma metastático irressecável com mutações em BRAF |
| | adjunto | radioterapia local |
| | adjunto | quimioterapia sistêmica |
| | 1a | ensaio clínico |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

não metastático

doença in situ (estádio 0)

1a

excisão cirúrgica

» Para melanoma in situ (confinado à epiderme), a margem cirúrgica recomendada é de 0.5 cm.[90] A sobrevivência em 5 anos é de cerca de 98%. Não é necessário nenhum tratamento adjuvante ou secundário. Alguns estudos revelaram que essa margem será inadequada em alguns casos (até 50%) de melanoma in situ e, principalmente, lentigo maligno.[91] [92] [93] Outras opções para lidar com isso incluem:

» a) Excisão ampla com margem de 1 cm[94]

» b) Excisão estadiada com avaliação cuidadosa das margens.[85] [86] [154] A excisão estadiada é um procedimento em várias etapas no qual o tumor clinicamente aparente é inicialmente extirpado. É feito um mapa preciso do tecido extirpado. O tecido é posicionado e processado (com a fixação idealmente durando toda a noite) com cortes permanentes de parafina, idealmente à noite, para interpretação por um dermatopatologista. A ferida operatória recebe um curativo, e o paciente retorna no dia seguinte quando os resultados histológicos estão prontos. Se os resultados mostrarem margens livres, a ferida operatória estará reparada. Se o tumor residual permanecer, a localização precisa do tumor residual no paciente será determinada por meio do mapa do tecido, e uma segunda excisão (estádio) será realizada. O processo é repetido até que a margem fique limpa. A técnica estadiada exige comunicação cuidadosa com um dermatopatologista e requer mais de uma sessão cirúrgica, mas tem a vantagem de preservar o tecido, com análise completa da margem, com o mínimo possível de taxa de recorrência

» c) Cirurgia de Mohs.

2a

terapia tópica ou destrutiva não cirúrgica

Opções primárias

» **imiquimode de uso tópico:** (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) três a sete vezes por

Agudo

semana; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» Pacientes não elegíveis para cirurgia, que a recusam ou para os quais a excisão cirúrgica seja inaceitavelmente desfigurante, têm à disposição várias opções de segunda linha. Elas incluem opções destrutivas (radioterapia, criocirurgia, curetagem e fulguração) ou terapia imunomoduladora tópica (imiquimode) realizadas como tratamentos individuais. Como essas opções não permitem uma análise histológica, existe um risco muito maior de tratamento inadequado e de doença persistente.

» Não há dose padrão para o imiquimode.

■ **melanoma fino (profundidade de Breslow <1 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases**

1a

excisão cirúrgica ± biópsia do linfonodo sentinela

» Em pacientes com melanoma fino (profundidade de Breslow <1 mm) sem evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases, a excisão cirúrgica com margem de 1 cm é considerada o padrão de cuidados.^[96] Embora uma disseminação regional seja improvável, a linfadenopatia clinicamente palpável deve indicar a avaliação histológica adequada dos linfonodos.

» Os dados não dão suporte à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) de rotina para melanoma primário nesta categoria. Entretanto, a BLS pode ser considerada para melanoma primário de profundidade de Breslow entre 0.75 mm e 1 mm, caso haja características patológicas adversas.

■ **espessura intermediária (profundidade de Breslow de 1 a 4 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases**

1a

excisão cirúrgica ± biópsia do linfonodo sentinela

» Existem controvérsias quanto às diretrizes para margem cirúrgica de tumores com espessura intermediária. A American Academy of Dermatology sugere uma margem de 1 cm para melanoma de 1 a 2 mm de espessura e uma margem de 2 cm para melanoma entre 2 e 4 mm de espessura.^[97] As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam uma margem de 1 a 2 cm para uma espessura entre 1.01 mm e 2 mm; e uma margem de 2 cm para uma espessura entre 2.01 mm e 4 mm.^[96]

» A discussão quanto à biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é recomendada para melanomas entre 1 e 4 mm de espessura. A análise de subgrupos do ensaio clínico multicêntrico das linfadenectomias seletivas

Agudo

- **melanoma espesso (profundidade de Breslow >4 mm) sem nenhuma evidência de envolvimento de linfonodos ou metástases**

1a

de fase I (MSLT-1; Multi-centre Selective Lymphadenopathy Trial) sugere que a BLS melhorou a sobrevida livre de doença à distância em 10 anos e a sobrevida específica ao melanoma em 10 anos para pacientes com melanomas entre 1.2 mm e 3.5 mm de espessura.[71] O estado do linfonodo sentinela é o melhor preditor de desfecho. Portanto, representa o fator prognóstico mais útil.[98]

excisão cirúrgica ± biópsia do linfonodo sentinela

» Nenhum ensaio clínico estudou as margens de excisão apropriadas para melanomas nesta categoria. Não há nenhuma recomendação consensual para margens de melanomas avançados com profundidade de Breslow >4 mm. Entretanto, muitas autoridades recomendam uma margem de 2-3 cm.[99] As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam uma margem de 2 cm para espessuras acima de 4 mm.[96] Se não for detectado melanoma metastático em linfonodos ou em órgãos distantes, não haverá evidências para dar suporte à dissecação eletiva de linfonodos nem à terapia adjuvante.[102]

metastático

- **linfonodal (estádio III)**

1a

excisão cirúrgica de linfonodos regionais

» O envolvimento de linfonodos é identificado por uma biópsia positiva do linfonodo sentinela. Também pode haver suspeita de envolvimento linfonodal pelo achado de linfadenopatia clínica no exame físico, a qual deve ser confirmada histologicamente.

» Quando a BLS for positiva, o paciente será candidato à dissecação terapêutica dos linfonodos. Trata-se da remoção de todos os linfonodos do grupo nodal regional.

» A doença linfonodal macroscópica é tratada por dissecação terapêutica dos linfonodos.

adjuvante

ipilimumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ipilimumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Ipilimumabe adjuvante melhorou significativamente a sobrevida livre de

Agudo

adjunto

recorrência em pacientes com melanoma cutâneo em estágio III com ressecção adequada dos linfonodos.[112] Ele está aprovado para uso em alguns países.

ensaio clínico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Quando disponível, um protocolo clínico de tratamento sistêmico é o padrão de cuidados para doença linfonodal (estádio III).

adjunto

alfainterferona 2b ou alfapeginterferona 2b em altas doses

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alfainterferona 2b**: 20 milhões de unidades/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa por 5 dias consecutivos por semana por 4 semanas, seguidos por 10 milhões de unidades/metro quadrado de área de superfície corporal por via subcutânea três vezes por semana por 48 semanas

OU

» **alfapeginterferona 2b**: 6 microgramas/kg por via subcutânea uma vez por semana por 8 semanas, seguidos por 3 microgramas/kg por via subcutânea uma vez por semana com duração total de até cinco anos

» Duas metanálises confirmaram um pequeno benefício quanto à sobrevida livre de recorrência atribuível à interferona adjuvante,[113] [114] mas apenas uma relatou melhoria na sobrevida global.[113] Com base em análises retrospectivas de subgrupos, a terapia com interferona geralmente é considerada modestamente eficaz em pacientes com melanoma ulcerado com linfonodos clinicamente negativos (estádio IIC), bem como em pacientes com micrometástases em linfonodos regionais (estádio IIIA/B); entretanto, também pode-se considerar o tratamento de pacientes com maior carga da doença tumoral linfonodal.

» A alfainterferona 2b peguilada adjuvante melhorou a sobrevida livre de recorrência, mas não a sobrevida global, em um ensaio clínico randomizado de pacientes com melanoma em estágio III removido.[115] Em um acompanhamento mediano de 3.8 anos, a razão

Agudo

de riscos para recorrência foi de 0.82 (intervalo de confiança [IC] de 95% 0.71-0.96; $p=0.01$), favorecendo o braço da interferona. Uma análise de subgrupos sugeriu um benefício maior para pacientes com envolvimento linfonodal microscópico e com presença de ulceração no local primário.[115]

» A terapia adjuvante com interferona deve ser considerada para pacientes de alto risco com doença linfonodal (incluindo pacientes positivos para linfonodo sentinela/microscópico) quando os benefícios potenciais são considerados superiores aos riscos, incluindo toxicidade significativa. Em muitas partes do mundo, a interferona não é considerada padrão de cuidados, e isso se reflete em ensaios clínicos sistêmicos adjuvantes mais atuais que têm o placebo como o grupo de controle. Quando possível, recomenda-se a participação dos pacientes em ensaios clínicos.

adjunto **radiação linfonodal regional**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia geralmente não é recomendada como tratamento adjuvante após a ressecção do linfonodo. Apesar dos dados de um ensaio clínico randomizado demonstrarem uma redução de 50% no risco de recorrência local com pequena toxicidade, não há impacto na sobrevida global.[116] [117] Sendo assim, deve-se discutir o papel da radioterapia para pacientes selecionados com linfonodos positivos, mas, em geral, ensaios clínicos de terapia sistêmica adjuvante (que geralmente excluem a radioterapia) são preferidos quando disponíveis.

■ em trânsito (estádio III)

1a **ressecção cirúrgica**

» As metástases em trânsito, que representam a doença em estágio III (N2c), são depósitos cutâneos ou subcutâneos de melanoma distantes do melanoma primário, mas que não atingem o grupo nodal local. Quando possível, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha dessas lesões.

2a **tratamento não cirúrgico**

» Quando não é possível realizar cirurgia em metástases em trânsito que ocorrem em um membro, os métodos de tratamento local, como fulguração por diatermia, radiação, perfusão isolada de membro com hipertermia e infusão isolada de membro e terapia sistêmica, constituem opções de

Agudo

tratamento.[118] A perfusão/infusão de membros envolve quimioterapia (administrada por via intravascular), confinada a um membro isolado com a colocação de um torniquete que obstrui o fluxo sanguíneo acima do cateter intravenoso (IV) no qual é feita a infusão do agente quimioterápico.

» A ablação a laser com dióxido de carbono pode ser usada como tratamento paliativo para metástases cutâneas e metástases na traqueia e nos brônquios em pacientes com melanoma metastático disseminado.[119] [120]

adjunto terapia intralesional

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A injeção direta de um agente em metástases em trânsito demonstra produzir efeitos ablativos locais e ocasionalmente uma resposta sistêmica do hospedeiro com redução do tumor em metástases não injetadas. Vários agentes têm sido usados, incluindo o bacilo de Calmette e Guérin (BCG) e, mais recentemente, citocinas (interleucina 2, alfa interferona e beta interferona), velimogene aliplasmid (um complexo plasma-lipídio também conhecido como Allovectin-7), o vírus oncolítico talimogene laherparepvec (T-VEC) e rosa bengala (PV-10).[121] A combinação desses tratamentos com agentes terapêuticos sistêmicos pode ser potencialmente útil.

■ **doença metastática sistêmica (estádio IV)**

1a considerar excisão cirúrgica de metástase de melanoma sistêmico

» O melanoma metastático apresenta um prognóstico desfavorável. A investigação do paciente com suspeita de melanoma metastático deve incluir anamnese e exame físico completos, com palpação cuidadosa dos linfonodos. Recomenda-se a realização de tomografia computadorizada (TC) do tórax/abdome/pelve, além de ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica. Dependendo do órgão acometido por metástases, pode haver recomendação para ressecção cirúrgica. Em geral, só há recomendação para ressecção cirúrgica quando os estudos de imagem sugerem um foco metastático isolado em um órgão distante. Entretanto, na doença oligometastática com longo intervalo livre de doença, a ressecção cirúrgica deve ser considerada.[123] [124] Múltiplos focos de metástases geralmente justificam a consideração de radioterapia ou terapia sistêmica.

Agudo

adjunto imunoterapia sistêmica: ipilimumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ipilimumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina G subclasse 1) totalmente humano que bloqueia o antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) expresso nos linfócitos T supressores. Essa interação ocasiona uma diminuição da atividade da célula T supressora e o desenvolvimento de imunidade antitumoral.[131] O ipilimumabe melhorou a sobrevida global em pacientes com melanoma metastático previamente tratado (sobrevida mediana de 10 meses, embora 10% maior a cada ano em comparação com a história natural).[132]

» Observa-se eficácia clínica modesta em pacientes com metástases cerebrais assintomáticas que não requerem corticosteroides.[133]

» As toxicidades são comuns e estão relacionadas à imunidade, incluindo dermatite, colite, hepatite e disfunção endócrina (por exemplo, hipopituitarismo). O pronto reconhecimento e manejo da toxicidade é essencial. O uso de ipilimumabe associado à dacarbazina resultou em maior toxicidade e pouca eficácia adicional; assim, o ipilimumabe só deve ser administrado como agente único nesse momento.[134]

» O tratamento é contraindicado em pacientes com história de doença autoimune.

adjunto imunoterapia sistêmica: pembrolizumabe ou nivolumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **pembrolizumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **nivolumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

» Anticorpos para morte programada 1 (PD-1) e ligante de morte programada 1 (PD-L1) bloqueiam a interação do receptor inibitório PD-1 nas células T com PD-L1 expresso nas células tumorais, facilitando assim a imunidade antitumoral. Foi demonstrado em diversos ensaios clínicos que dois anticorpos anti-PD-1, pembrolizumabe e nivolumabe, são ativos antes e depois do ipilimumabe, e superiores ao ipilimumabe quando usados em primeira linha.^{[135] [136] [137] [138] [139]} Em diversos países, esses medicamentos são agora o padrão de cuidados, em geral após a falha do ipilimumabe, mas em países como Austrália podem ser administrados antes do ipilimumabe. As taxas de resposta são de aproximadamente 40% (apesar de 70% dos pacientes apresentarem algum grau de regressão do tumor) e a sobrevida pode ser duradoura. A expressão tumoral de PD-L1 pode ser um biomarcador de resposta importante; entretanto, pacientes sem tumores positivos para a expressão de PD-L1 ainda respondem.

» A toxicidade é novamente imunomediada, mas menos frequente ou grave que com o ipilimumabe. Toxicidades mais específicas com anticorpos anti-PD-1 incluem tireoidite, pneumonite, nefrite e vitiligo.

» Foi demonstrado em um ensaio clínico de fase III que a eficácia da combinação de ipilimumabe e nivolumabe é superior à da monoterapia com ipilimumabe, e possivelmente superior à do nivolumabe (no entanto, o ensaio não teve potência estatística para provar isto).^[139] Com a terapia combinada, a taxa de resposta é de aproximadamente 50%, mas a toxicidade é significativa, com mais de 50% dos pacientes apresentando toxicidade de graus 3 a 4 relacionada a imunidade. Dados iniciais sugerem que aqueles que se beneficiam da terapia combinada em relação à monoterapia com nivolumabe apresentam tumores que não expressam PD-L1. Essa combinação é hoje aprovada em vários países.^[140] Ensaios clínicos de outras combinações de antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e anticorpos anti-PD-1/PD-L1 estão em andamento.

adjunto

terapia direcionada para melanoma metastático irresssecável com mutações em BRAF

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

Opções primárias

» **dabrafenibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **trametinibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **vemurafenibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **cobimetinibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Foi demonstrado que a combinação de terapia inibitória de BRAF e MEK é superior à monoterapia inibitória de BRAF, e essa combinação agora é considerada o padrão de cuidados.^{[148] [149] [150]} A combinação melhora as taxas de resposta e sobrevida, e atenua a toxicidade cutânea. As taxas de resposta com dabrafenibe associado ao trametinibe e do vemurafenibe associado ao cobimetinibe são de aproximadamente 70%; a sobrevida mediana livre de progressão é de aproximadamente 1 ano, com sobrevida global mediana de aproximadamente 2 anos. Carcinoma de células escamosas (CCE) cutâneo e outras toxicidades da pele são reduzidas com a terapia combinada. Outras combinações de inibidores de BRAF e MEK (por exemplo, encorafenibe associado ao binimetinibe) continuam sendo testadas em ensaios clínicos de fase inicial, mas não há dúvidas de que a combinação de terapia inibitória de BRAF e MEK é agora o padrão de cuidados para melanoma mutante BRAF V600.

» Apesar de avanços na terapia sistêmica para melanoma, a maioria dos pacientes não obterá benefícios duradouros com o tratamento. Quando disponível, um protocolo clínico de tratamento sistêmico é o padrão de cuidados para pacientes com doença metastática sistêmica, em cada etapa da terapia.

adjunto radioterapia local

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia tem sido usada para o controle local e a palição de metástases no sistema nervoso central (SNC) e nos ossos.^[151]

Agudo

adjunto

» Radiocirurgia estereotáxica, como a radiocirurgia com Gamma Knife ou acelerador linear, tem mostrado um benefício de sobrevida em metástases cerebrais tratadas.[152] Essas técnicas parecem ter eficácia comparável e perfil de efeitos adversos menor em comparação à irradiação no cérebro inteiro.[153]

quimioterapia sistêmica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» dacarbazina

OU

» temozolomida

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» paclitaxel

-ou-

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

» Até recentemente, a terapia sistêmica para melanoma era inefetiva. Imunoterapias novas e terapias direcionadas substituíram recentemente a quimioterapia, tanto que a função desses agentes agora é limitada.

» As abordagens quimioterápicas apresentavam poucos benefícios, mas, na ausência de outras opções, a monoterapia com dacarbazina foi aprovada nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA), apesar das taxas de resposta de apenas 10% a 15% e de nenhuma melhora real na sobrevida livre de progressão.[125]

» A temozolomida, um pró-medimento administrado por via oral, com melhor penetração no SNC, aumentou a sobrevida livre de progressão comparada à dacarbazina, mas a taxa de resposta permanece baixa e nenhum benefício de sobrevida global foi demonstrado.[125]

» Combinações de medicamentos citotóxicos produziram taxas de resposta ligeiramente superiores às obtidas com o uso de dacarbazina isoladamente, mas às custas de maior toxicidade. Além disso, o aumento da taxa

Agudo

de resposta não se traduz em benefícios de sobrevida comparado ao tratamento com agente único.[126] A adição do sorafenibe ao paclitaxel e à carboplatina não melhorou a sobrevida global em comparação com o uso isolado de carboplatina, mas a taxa de resposta da carboplatina (20%) foi maior àquela obtida em ensaios clínicos prévios com o dabrafenibe.[127]

» Mais recentemente, nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina (nab-paclitaxel) demonstraram uma taxa de resposta ligeiramente superior, com sobrevida livre de progressão, em relação à dacarbazina em um estudo clínico de fase III;[128] entretanto, os dados de sobrevida global ainda não estão maduros, e esse tratamento ainda não é a quimioterapia de primeira escolha padrão para os médicos.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

1a

ensaio clínico

» Quando disponível, um protocolo clínico de tratamento sistêmico é o padrão de cuidados para pacientes com doença metastática sistêmica (estádio IV).

Novidades

Terapia direcionada contra melanoma com mutações em NRAS

As mutações em NRAS ativam as vias da MAPK e da PI3K, promovendo a proliferação e a sobrevivência do tumor. O MEK162, um inibidor de molécula pequena de MEK1/2, demonstrou alguma atividade em pacientes com melanoma com mutações em NRAS,[155] e um ensaio clínico de fase III está em andamento. Estudos clínicos de fase inicial de terapias combinadas com inibidores de MEK e de PI3K também estão em curso.

Terapia direcionada contra melanoma com mutações em KIT

A presença de uma amplificação subcentromérica no cromossomo 4q em um melanoma de extremidades levou à hipótese de que o oncogene KIT pode sofrer mutação ou ser expresso de modo anormal em melanomas.[156] O sequenciamento direto do KIT revelou mutações em 21% dos melanomas da mucosa, 11% dos melanomas de extremidades e 17% dos melanomas decorrentes de pele cronicamente danificada pelo sol. Entretanto, menos de 1% dos melanomas decorrentes de exposição intermitente da pele ao sol selecionaram uma mutação no KIT.[156] A fase II de um estudo clínico aberto de pacientes com melanoma contendo mutação ou amplificação do KIT demonstrou uma taxa de resposta durável global de 16% e um tempo mediano até progressão de 12 semanas após o tratamento com o imatinibe inibidor do KIT.[157] Dois outros estudos clínicos de fase II também mostraram eficácia com o imatinibe.[158] [159] Mecanismos de resistência primária e secundária estão sendo elucidados. Vários outros inibidores do KIT, incluindo sunitinibe, dasatinibe e nilotinibe, estão sendo ativamente investigados em ensaios clínicos. O Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM), um estudo clínico randomizado de fase III, que compara a eficácia do nilotinibe com a dacarbazina em pacientes com melanoma irresssecável contendo mutação no KIT, está ativamente recrutando pacientes.

Selumetinibe para melanoma do trato uveal com mutações em Gq/11

O melanoma do trato uveal geralmente apresenta mutações nos genes GNAQ e GNA11, predileção para disseminação metastática para o fígado e prognóstico desfavorável, com pouca evidência de benefícios com terapia sistêmica. Recentemente, um estudo clínico de fase II do selumetinibe demonstrou uma taxa de regressão do tumor de 50%, uma taxa baseada nos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) de 15% (n = 46) e uma duração mediana de resposta de 23 semanas.[160]

Combinações de terapia direcionada e imunoterapia

Há vários ensaios clínicos em andamento avaliando terapia direcionada em combinação com imunoterapia.[161] [162]

Alvos moleculares novos e imunológicos

Várias outras aberrações genéticas são alvos de tratamento no momento, isoladamente ou de forma combinada, em uma variedade de subtipos moleculares no melanoma. Os novos alvos incluem a via da fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K), reguladores de ciclos celulares (quinase 4/6 dependente de ciclina [CDK4/6]) e a jusante na via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK)/quinase regulada por sinal extracelular (ERK). Outros pontos de checagem do receptor de célula imune também estão sendo estudados, incluindo LAG3 e GITR.

Terapia adjuvante e neoadjuvante

Há vários ensaios clínicos de terapia adjuvante e neoadjuvante em andamento, incluindo de pembrolizumabe,[163] [164] nivolumabe,[165] e um estudo clínico de fase III está em curso.[166] [167]

Recomendações

Monitoramento

O acompanhamento é indicado para a detecção precoce de recorrência local e de metástases, bem como para melanomas cutâneos primários e secundários. Ele é indicado porque até 8% dos pacientes desenvolverão um melanoma primário ou secundário.[171] [172]

Para pacientes em estágio IA, é necessário realizar anamnese e exame físico periódicos, com atenção especial aos linfonodos, pelo menos anualmente. Pacientes de alto risco com melanoma prévio devem receber acompanhamento em clínicas especializadas. Além disso, devem ser oferecidas fotografia de corpo inteiro e dermatoscopia digital.[173] Toda lesão cutânea, nova ou mutante, ou que viole qualquer uma das regras do ABCDE (Assimetria da lesão, Borda irregular, Cor variável, Diâmetro >6 mm, Evolução), deve ser considerada suspeita e avaliada por um dermatologista ou especialista capacitado, ou removida e enviada para exame histológico.

Para melanoma em estádios IB a III, anamnese e exame físico completos devem ser realizados a cada 3 a 6 meses por 3 anos; depois, a cada 4 a 12 meses por 2 anos e, em seguida, anualmente.[174]

Não existe consenso sobre o tipo de rastreamento, os exames laboratoriais e os estudos de imagem apropriados no acompanhamento de rotina de pacientes com melanoma. Radiografia torácica e lactato desidrogenase (LDH) sérica periódicas têm sido defendidas para todos os pacientes. Entretanto, esses exames tiveram precisão muito baixa e alta taxa de falso-positivos em pacientes com melanoma localizado.[59] Os linfonodos palpáveis, bem como outras massas clinicamente suspeitas, geralmente são examinados com aspiração com agulha fina.[175]

Instruções ao paciente

Pacientes com história de melanoma são incentivados a monitorar a pele e os linfonodos mensalmente e informar o médico sobre as lesões novas ou mutantes, ou sobre linfonodos palpáveis. Os pacientes também são incentivados a fazer acompanhamento de forma rotineira com o dermatologista nos intervalos recomendados (a cada 3 a 12 meses, dependendo do estágio do melanoma). [American Academy of Dermatologists: melanoma]

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| sequelas cirúrgicas locais | curto prazo | baixa |
| Possíveis complicações incluem uma infecção na ferida operatória e/ou sangramento (<5%), danos aos tendões adjacentes ou estruturas neurovasculares (<2%) e sintomas relacionados à cicatriz cirúrgica (<10%). | | |
| complicações da biópsia do linfonodo sentinela | curto prazo | baixa |
| Possíveis complicações incluem aquelas associadas à excisão, com a complexidade e o risco do procedimento relacionado à localização anatômica. O risco de complicações relativas à anatomia alterada do grupo nodal (por exemplo, linfedema) é baixo. | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| sequelas da ressecção dos linfonodos | longo prazo | alta |
| Linfedema pós-operatório, infecção na ferida operatória, hematoma e seroma. | | |
| recorrência local | longo prazo | baixa |
| A recorrência local (definida como recorrência até 2 cm da cicatriz cirúrgica do melanoma primário) ocorre em cerca de 4% de todos os casos e é maior para tumores de alto risco. A recorrência pode ocorrer entre 1 e 10 anos. Estudos de base populacional não foram conclusivos para saber se a recorrência local tem algum impacto negativo na sobrevida. ^{[169] [170]} | | |
| sequela local de doença metastática | variável | alta |
| Os sintomas de metástases dependem do órgão envolvido e incluem cefaleia, alterações na visão, convulsões e fraqueza (metástase cerebral); dor torácica, tosse, hemoptise (metástase no pulmão); dor abdominal, melena (metástase gastrointestinal); icterícia (metástase hepática); dor, fratura (metástase óssea). | | |
| sequela do tratamento de doença metastática | variável | alta |
| <p>As complicações estão relacionadas ao tratamento, ao local e à extensão das metástases.</p> <p>A cirurgia intracranial ou intratorácica implica em risco significativo de complicações, incluindo óbito.</p> <p>A quimioterapia frequentemente causa mal-estar, náuseas, sintomas gastrointestinais ou supressão da medula óssea.</p> <p>A imunoterapia com interferona frequentemente causa uma síndrome parecida com a gripe (influenza).</p> <p>As complicações da radioterapia são variáveis (relativamente baixas para a radiocirurgia por faca gama; relativamente altas para a irradiação no cérebro inteiro, incluindo o edema induzido por radiação e a necrose do tecido).</p> | | |

Prognóstico

O prognóstico é altamente variável, dependendo do estágio no diagnóstico. Os indicadores prognósticos mais importantes são a profundidade de Breslow do tumor e o estado do linfonodo. Outros preditores positivos de sobrevida incluem ausência de ulceração cutânea recobrindo o tumor, menor número de mitoses no tumor primário, sexo feminino (para a doença localizada), faixa etária mais jovem e localização nos membros. Óbito decorrente de melanoma está relacionado à doença disseminada não controlada, falha no tratamento e recorrência.^{[58] [168]} Taxas aproximadas de sobrevida de 5 anos por estágio:

- Estádio 0 (melanoma in situ): >98%
- Estádio I (profundidade de Breslow <1 mm e nenhuma doença linfonodal ou metastática): 90% a 95%

- Estádio II (doença localizada, intermediária à profundidade espessa): 45% a 78% (78% para melanoma não ulcerado com profundidade de 1 a 4 mm; 45% para melanoma ulcerado com profundidade >4 mm)
- Estádio III (metástases linfonodais): 69% (melanoma não ulcerado de qualquer profundidade com um único linfonodo positivo) a 26% (melanoma ulcerado de qualquer profundidade com 4 ou mais linfonodos positivos)
- Estádio IV (metastático): sem tratamento, o prognóstico geral é desolador, variando de 3% a 10% dependendo da extensão e dos locais de metástase. Novos medicamentos estão mudando esse cenário, com 20% dos pacientes tendo sobrevida em longo prazo com ipilimumabe, e medicamentos mais recentes aguardam dados de acompanhamento em longo prazo.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - update 2016

Publicado por: European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Última publicação em: 2016

Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em: 2015

Uveal melanoma national guidelines

Publicado por: Uveal Melanoma Guideline Development Group

Última publicação em: 2015

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2015

Brain metastases: EFNS guidelines on brain metastases

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em: 2011

The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin

Publicado por: Royal College of Physicians; British Association of Dermatologists

Última publicação em: 2007

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em: 2016

Skin cancer: screening

Publicado por: US Preventive Services Task Force (USPSTF)

Última publicação em: 2016

ACR appropriateness criteria: screening for pulmonary metastases

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em: 2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - update 2016

Publicado por: European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Última publicação em: 2016

Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma

Publicado por: National Institute of Health and Care Excellence

Última publicação em: 2016

Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em: 2015

Uveal melanoma national guidelines

Publicado por: Uveal Melanoma Guideline Development Group

Última publicação em: 2015

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2015

Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2014

Brain metastases: EFNS guidelines on brain metastases

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em: 2011

Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2010

The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin

Publicado por: Royal College of Physicians; British Association of Dermatologists

Última publicação em: 2007

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

ACR appropriateness criteria: multiple brain metastases

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

ACR appropriateness criteria: follow-up and retreatment of brain metastases

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

ACR appropriateness criteria: screening for pulmonary metastases

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2013

Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: answers to common questions

Publicado por: American Cancer Society

Última publicação em:
2012

American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2009

Recursos online

1. [American Academy of Dermatologists: melanoma](#) (*external link*)

Artigos principais

- Elwood JM, Jospson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73:198-203. [Resumo](#)
- Higgins HW 2nd, Lee KC, Galan A, et al. Melanoma in situ: Part II. Histopathology, treatment, and clinical management. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:193-203. [Resumo](#)
- Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD008955. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2135-2147. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *BMJ*. 1990;301:1005-1006. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11-30. [Resumo](#)
3. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin*. 2012;30:355-361. [Resumo](#)
4. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al; International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents, volume X. 2013. <http://ci5.iarc.fr/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
5. Swerlick RA, Chen S. The melanoma epidemic. Is increased surveillance the solution or the problem? *Arch Dermatol*. 1996;132:881-884. [Resumo](#)
6. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2011. December 2014. <http://seer.cancer.gov/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
7. Cancer Research UK. Skin cancer incidence statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
8. Australian Institute of Health and Welfare. Australian cancer incidence and mortality (ACIM) books: melanoma of the skin for Australia (ICD10 C43). 2016. <http://www.aihw.gov.au/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
9. Nestle FO, Kerl H. Melanoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007:1745-1769.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:106-130. [Resumo](#)

11. Lamberg L. "Epidemic" of malignant melanoma: true increase or better detection? JAMA. 2002;287:2201. [Resumo](#)
12. Beddingfield FC. The melanoma epidemic: res ipsa loquitur. Oncologist. 2003;8:459-465. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. J Am Acad Dermatol. 1996;34:839-847. [Resumo](#)
14. Piepkorn M. Melanoma genetics: an update with focus on the CDKN2A(p16)/ARF tumor suppressors. J Am Acad Dermatol. 2000;42:705-722. [Resumo](#)
15. International Agency for Research on Cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. Int J Cancer. 2006;120:1116-1122. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer. 2005;41:2040-2059. [Resumo](#)
17. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA, et al. Acquired precursors of cutaneous malignant melanoma: the familial dysplastic nevus syndrome. N Engl J Med. 1985;312:91-97. [Resumo](#)
18. Weatherhead SC, Haniffa M, Lawrence CM. Melanomas arising from naevi and de novo melanomas - does origin matter? Br J Dermatol. 2007;156:72-76. [Resumo](#)
19. Radhi JM. Malignant melanoma arising from nevi, p53, p16, and Bcl-2: expression in benign nevus versus malignant components. J Cutan Med Surg. 1999;3:293-297. [Resumo](#)
20. Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell. 2015;161:1681-1696. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. Br J Dermatol. 2011;164:776-784. [Resumo](#)
22. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011;29:1239-1246. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. Cancer. 2012;118:4014-4023. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2012;18:3242-3249. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Hocker T, Tsao H. Ultraviolet radiation and melanoma: a systematic review and analysis of reported sequence variants. Hum Mutat. 2007;28:578-588. [Resumo](#)

26. Bogenrieder T, Herlyn M. The molecular pathology of cutaneous melanoma. *Cancer Biomark.* 2010;9:267-286. [Resumo](#)
27. High WA, Robinson WA. Genetic mutations involved in melanoma: a summary of our current understanding. *Adv Dermatol.* 2007;23:61-79. [Resumo](#)
28. Alonso SR, Ortiz P, Pollan M, et al. Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct expression profiles: a tissue microarray-based study. *Am J Pathol.* 2004;164:193-203. [Resumo](#)
29. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol.* 2003;120:217-223. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. van der Leest RJ, Liu L, Coebergh JW, et al. Risk of second primary in situ and invasive melanoma in a Dutch population-based cohort: 1989-2008. *Br J Dermatol.* 2012;167:1321-1330. [Resumo](#)
31. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA, et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med.* 1985;102:458-465. [Resumo](#)
32. English DR, Armstrong BK, Kricker A, et al. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997;8:271-283. [Resumo](#)
33. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, et al. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999;340:1341-1348. [Resumo](#)
34. Elwood JM, Jospson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997;73:198-203. [Resumo](#)
35. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:847-857. [Resumo](#)
36. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:260-276. [Resumo](#)
37. Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:595-599. [Resumo](#)
38. MacKie RM. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer.* 1998;34(suppl 3):S3-S6. [Resumo](#)
39. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:1968-1974. [Resumo](#)
40. Carli P, Massi D, Santucci M, et al. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:549-557. [Resumo](#)
41. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA.* 2004;292:2771-2776. [Resumo](#)

42. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, et al. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol*. 2010;49:362-376. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. McGovern TW, Litaker MS. Clinical predictors of malignant pigmented lesions. A comparison of the Glasgow seven-point checklist and the American Cancer Society's ABCDs of pigmented lesions. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18:22-26. [Resumo](#)
44. Grob JJ, Bonerandi JJ. The ugly duckling sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. 1998;134:103-104. [Resumo](#)
45. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol*. 2002;138:1327-1333. [Resumo](#)
46. Argenziano G, Soyer HP. Dermoscopy of pigmented skin lesions - a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol*. 2001;2:443-449. [Resumo](#)
47. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:551-559. [Resumo](#)
48. Menzies SW. Surface microscopy of pigmented skin tumors. *Australas J Dermatol*. 1997;38(suppl 1):S40-S43. [Resumo](#)
49. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134:1563-1570. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159:669-676. [Resumo](#)
51. Menzies SW, Zalaudek I. Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol*. 2006;142:1111-1112. [Resumo](#)
52. Binder M, Puespoeck-Schwartz M, Steiner A, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:197-202. [Resumo](#)
53. Gerger A, Wiltgen M, Langsenlehner U, et al. Diagnostic image analysis of malignant melanoma in vivo confocal laser-scanning microscopy: a preliminary study. *Skin Res Technol*. 2008;14:359-363. [Resumo](#)
54. Vestergaard ME, Menzies SW. Automated diagnostic instruments for cutaneous melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27:32-36. [Resumo](#)
55. Swanson NA, Lee KK, Gorman A, et al. Biopsy techniques: diagnosis of melanoma. *Dermatol Clin*. 2002;20:677-680. [Resumo](#)
56. Pardasani AG, Leshin B, Hallman JR, et al. Fusiform incisional biopsy for pigmented skin lesions. *Dermatol Surg*. 2000;26:622-624. [Resumo](#)

57. Parkinson RW. Shave biopsies - simple and useful. *Postgrad Med.* 1988;84:161-3,166,169-170. [Resumo](#)
58. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199-6206. [Resumo](#)
59. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:399-405. [Resumo](#)
60. Schwimmer J, Essner R, Patel A, et al. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q J Nucl Med.* 2000;44:153-167. [Resumo](#)
61. Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:606-611. [Resumo](#)
62. Ho Shon IA, Chung DK, Saw RP, et al. Imaging in cutaneous melanoma. *Nucl Med Commun.* 2008;29:847-876. [Resumo](#)
63. El-Maraghi RH, Kielar AZ. PET vs sentinel lymph node biopsy for staging melanoma: a patient intervention, comparison, outcome analysis. *J Am Coll Radiol.* 2008;5:924-931. [Resumo](#)
64. Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, et al. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: update or current concepts. *Arch Dermatol.* 2004;140:107-113. [Resumo](#)
65. Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer.* 2009;115:869-879. [Resumo](#)
66. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1713-1742. [Resumo](#)
67. Valsecchi ME, Silberman D, de Rosa N, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29:1479-1487. [Resumo](#)
68. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:2253-2260. [Resumo](#)
69. Thompson JF, Uren RF. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001;1:446-452. [Resumo](#)
70. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol.* 2001;19:2851-2855. [Resumo](#)
71. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599-609. [Resumo](#)
72. Tanis PJ, Nieweg OE, van den Brekel MW, et al. Dilemma of clinically node-negative head and neck melanoma: outcome of "watch and wait" policy, elective lymph node dissection, and sentinel node biopsy - a systematic review. *Head Neck.* 2008;30:380-389. [Resumo](#)

73. de Rosa N, Lyman GH, Silberman D, et al. Sentinel node biopsy for head and neck melanoma: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:375-382. [Resumo](#)
74. Long GV, Wilmott JS, Capper D, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:61-65. [Resumo](#)
75. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-2516. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Brown MM, et al. Early detection of primary cutaneous malignant melanoma, a color atlas. *N Engl J Med.* 1973;289:989-996. [Resumo](#)
77. Thai KE, Young R, Sinclair RD. Nail apparatus melanoma. *Australas J Dermatol.* 2001;42:71-81. [Resumo](#)
78. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res.* 2004;14:141-145. [Resumo](#)
79. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement. Skin cancer: screening. July 2016. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
80. Martin RA, Weinstock MA, Risica PM, et al. Factors associated with thorough skin self-examination for the early detection of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1074-1081. [Resumo](#)
81. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - update 2016. *Eur J Cancer.* 2016;63:201-217. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2007;142:885-891. [Resumo](#)
83. McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, et al. The time from diagnostic excision biopsy to wide local excision for primary cutaneous malignant melanoma may not affect patient survival. *Br J Dermatol.* 2002;147:48-54. [Resumo](#)
84. Carpenter S, Pockaj B, Dueck A, et al. Factors influencing time between biopsy and definitive surgery for malignant melanoma: do they impact clinical outcome? *Am J Surg.* 2008;196:834-842. [Resumo](#)
85. Walling HW, Scupham RK, Bean AK, et al. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:659-664. [Resumo](#)
86. Hazan C, Dusza SW, Delgado R, et al. Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:142-148. [Resumo](#)
87. Bricca GM, Brodland DG, Zitelli JA. Immunostaining melanoma frozen sections: the 1-hour protocol. *Dermatol Surg.* 2004;30:403-408. [Resumo](#)

88. Wiltz KL, Qureshi H, Patterson JW, et al. Immunostaining for MART-1 in the interpretation of problematic intra-epidermal pigmented lesions. *J Cutan Pathol*. 2007;34:601-605. [Resumo](#)
89. Kimyai-Asadi A, Ayala GB, Goldberg LH, et al. The 20-minute rapid MART-1 immunostain for malignant melanoma frozen sections. *Dermatol Surg*. 2008;34:498-500. [Resumo](#)
90. Higgins HW 2nd, Lee KC, Galan A, et al. Melanoma in situ: Part II. Histopathology, treatment, and clinical management. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:193-203. [Resumo](#)
91. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, et al. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg*. 2006;32:493-504. [Resumo](#)
92. Agarwal-Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: implications regarding current guidelines. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:743-748. [Resumo](#)
93. Erickson C, Miller SJ. Treatment options in melanoma in situ: topical and radiation therapy, excision and Mohs surgery. *Int J Dermatol*. 2010;49:482-491. [Resumo](#)
94. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:236-245. [Resumo](#)
95. Fuhrmann D, Lippold A, Borrosch F, et al. Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas? *Br J Dermatol*. 2001;144:66-70. [Resumo](#)
96. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma. <http://www.nccn.org/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
97. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma: surgical management. 2011. Available at www.aad.org (last accessed 5 December 2016). [Texto completo](#)
98. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol*. 2006;24:4464-4471. [Resumo](#)
99. Salopek TG, Slade JM, Marghoob AA, et al. Management of cutaneous malignant melanoma by dermatologists of the American Academy of Dermatology. II. Definitive surgery for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:451-461. [Resumo](#)
100. Savage P. Malignant melanoma (non-metastatic). *BMJ Clinical Evid*. 2007. <http://clinicalevidence.bmj.com/> (last accessed 11 November 2016). [Texto completo](#)
101. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:1307-1317. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2002;137:458-461. [Texto completo](#) [Resumo](#)

103. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U. Groin dissection in malignant melanoma. *Am J Surg.* 1986;152:491-495. [Resumo](#)
104. Badgwell B, Xing Y, Gershenwald JE, et al. Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2867-2875. [Resumo](#)
105. Finck SJ, Giuliano AE, Mann BD, et al. Results of ilioinguinal dissection for stage II melanoma. *Ann Surg.* 1982;196:180-186. [Resumo](#)
106. Sterne GD, Murray DS, Grimley RP. Ilioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg.* 1995;82:1057-1059. [Resumo](#)
107. Essner R, Scheri R, Kavanagh M, et al. Surgical management of the groin lymph nodes in melanoma in the era of sentinel lymph node dissection. *Arch Surg.* 2006;141:877-882. [Resumo](#)
108. Shen P, Conforti AM, Essner R, et al. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J.* 2000;6:93-97. [Resumo](#)
109. Hughes TM, A'Hern RP, Thomas JM. Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg.* 2000;87:892-901. [Resumo](#)
110. Karakousis CP, Driscoll DL. Positive deep nodes in the groin and survival in malignant melanoma. *Am J Surg.* 1996;171:421-422. [Resumo](#)
111. Balch CM, Ross MI. Melanoma patients with iliac nodal metastases can be cured. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:230-231. [Resumo](#)
112. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, 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.* 2015;16:522-530. [Resumo](#)
113. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD008955. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Petrella T, Verma S, Spithoff K, et al. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24:413-423. [Resumo](#)
115. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al; EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372:117-126. [Resumo](#)
116. Berk LB. Radiation therapy as primary and adjuvant treatment for local and regional melanoma. *Cancer Control.* 2008;15:233-238. [Resumo](#)
117. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:589-597. [Resumo](#)

118. Gimbel MI, Delman KA, Zager JS, et al. Therapy for unresectable recurrent and in-transit extremity melanoma. *Cancer Control*. 2008;15:225-232. [Resumo](#)
119. Strobbe LJ, Nieweg OE, Kroon BB. Carbon dioxide laser for cutaneous melanoma metastases: indications and limitations. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23:435-438. [Resumo](#)
120. Andrews AH Jr, Caldarelli DD. Carbon dioxide laser treatment of metastatic melanoma of the trachea and bronchi. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90:310-311. [Resumo](#)
121. Abbott AM, Zager JS. Locoregional therapies in melanoma. *Surg Clin North Am*. 2014;94:1003-1015. [Resumo](#)
122. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma in the era of molecular profiling. *Lancet*. 2009;374:362-365. [Resumo](#)
123. Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol*. 2006;7:919-924. [Resumo](#)
124. Kroon BB. Surgery for distant metastatic melanoma improves survival. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2426-2427. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Middelton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:158-166. [Resumo](#)
126. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. 2004;40:1825-1836. [Resumo](#)
127. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:373-379. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM). Society of Melanoma Research Meeting. Los Angeles. 2012.
129. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105-2116. [Resumo](#)
130. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:5748-5754. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ, et al. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer*. 2007;110:2614-2627. [Texto completo](#) [Resumo](#)

132. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:459-465. [Resumo](#)
134. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517-2526. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, 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*. 2015;16:375-384. [Resumo](#)
136. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-2532. [Resumo](#)
137. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384:1109-1117. [Resumo](#)
138. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-330. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23-34. [Resumo](#)
140. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. July 2016. <https://www.nice.org.uk/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
141. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:358-365. [Resumo](#)
142. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1087-1095. [Resumo](#)
143. Kefford RF, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicenter study. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013;26:965.
144. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*. 2014;120:1695-1701. [Resumo](#)
145. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, et al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med*. 2012;10:107. [Texto completo](#) [Resumo](#)

146. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:809-819. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol*. 2013;31:482-489. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
149. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1877-1888. [Texto completo](#) [Resumo](#)
150. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867-1876. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:607-618. [Resumo](#)
152. Young RF. Radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Semin Surg Oncol*. 1998;14:70-78. [Resumo](#)
153. Koc M, McGregor J, Grecula J, et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: an analysis of survival and prognostic factors. *J Neurooncol*. 2005;71:307-313. [Resumo](#)
154. Mahoney MH, Joseph M, Temple CL. The perimeter technique for lentigo maligna: an alternative to Mohs micrographic surgery. *J Surg Oncol*. 2005;91:120-125. [Resumo](#)
155. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:249-256. [Resumo](#)
156. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2135-2147. [Texto completo](#) [Resumo](#)
157. Carvajal R, Antonescu C, Wolchok J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305:2327-2334. [Resumo](#)
158. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29:2904-2909. [Texto completo](#) [Resumo](#)
159. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31:3182-3190. [Texto completo](#) [Resumo](#)

160. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo F, et al. Phase II study of selumetinib (sel) versus temozolomide (TMZ) in gnaq/Gna11 (Gq/11) mutant (mut) uveal melanoma (UM) J Clin Oncol. 2013;31:Abstract CRA9003.
161. ClinicalTrials.gov. A study of the safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in combination with trametinib and dabrafenib in participants with advanced melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). NCT02130466. November 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
162. ClinicalTrials.gov. Phase 1 safety and tolerability of MEDI4736 in combination with dabrafenib and trametinib or with trametinib alone. NCT02027961. July 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
163. ClinicalTrials.gov. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054). NCT02362594. September 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
164. ClinicalTrials.gov. High-dose recombinant interferon alfa-2B, ipilimumab, or pembrolizumab in treating patients with stage III-IV high risk melanoma that has been removed by surgery. NCT02506153. November 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
165. ClinicalTrials.gov. Efficacy study of nivolumab compared to ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIb/c or stage IV melanoma (CheckMate 238). NCT02388906. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
166. ClinicalTrials.gov. A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection (COMBI-AD). NCT01682083. October 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
167. ClinicalTrials.gov. BRIM8: a study of vemurafenib adjuvant therapy in patients with resected cutaneous BRAF mutant melanoma. NCT01667419. November 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
168. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. J Am Coll Surg. 1995;181:193-201. [Resumo](#)
169. Cohn-Cedermark G, Mansson-Brahme E, Rutqvist LE, et al. Outcomes of patients with local recurrence of cutaneous malignant melanoma. Cancer. 1997;80:1418-1425. [Resumo](#)
170. Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. Ann Surg Oncol. 2001;8:101-108. [Resumo](#)
171. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. Arch Dermatol. 2006;142:433-438. [Resumo](#)
172. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. JAMA. 2005;294:1647-1654. [Texto completo](#) [Resumo](#)

173. Salerni G, Terán T, Puig S, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:805-814. [Resumo](#)
174. Benvenuto-Andrade C, Oseitutu A, Agero AL, et al. Cutaneous melanoma: surveillance of patients for recurrence and new primary melanomas. *Dermatol Ther*. 2005;18:423-435. [Resumo](#)
175. Hall BJ, Schmidt RL, Sharma RR, et al. Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2013;140:635-642. [Resumo](#)
176. Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011;29:257-263. [Texto completo](#) [Resumo](#)
177. Ting W, Schultz K, Cac NN, et al. Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2007;46:1253-1257. [Resumo](#)
178. Robinson JK, Turrisi R, Stapleton J. Efficacy of a partner assistance intervention designed to increase skin self-examination performance. *Arch Dermatol*. 2007;143:37-41. [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Melanoma com disseminação superficial

Do acervo pessoal do Dr. Hobart Walling e Dr. Brian Swick.



Figura 2: Melanoma nodular

Do acervo pessoal do Dr. Hobart Walling e Dr. Brian Swick.



Figura 3: Melanoma subungueal in situ

Do acervo pessoal do Dr. Hobart Walling e Dr. Brian Swick.



Figura 4: Vêu branco-azulado de melanoma

Do acervo pessoal do Dr. Hobart Walling e Dr. Brian Swick.

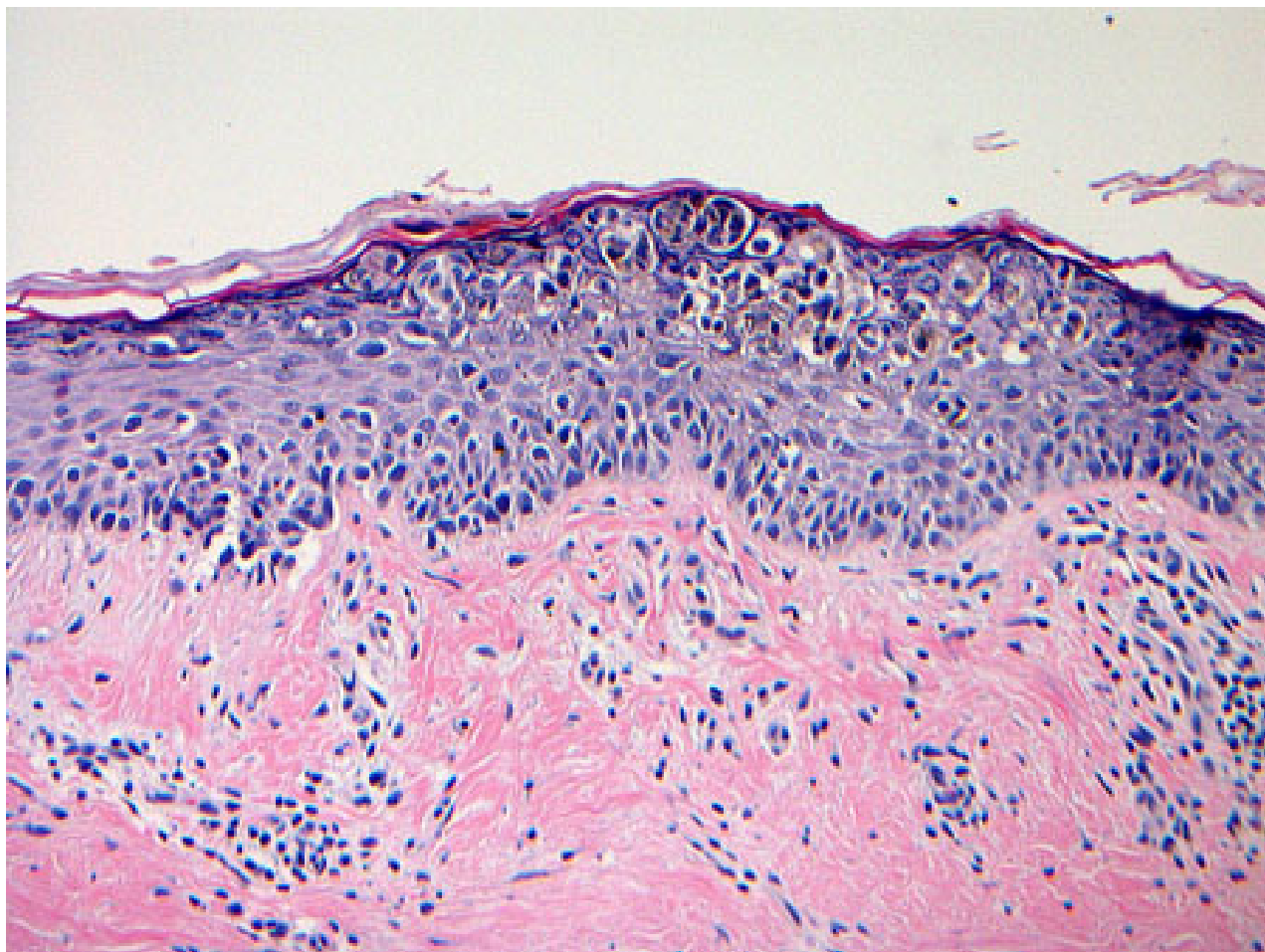


Figura 5: Fotomicrografia do melanoma in situ

Do acervo pessoal do Dr. Hobart Walling e Dr. Brian Swick.

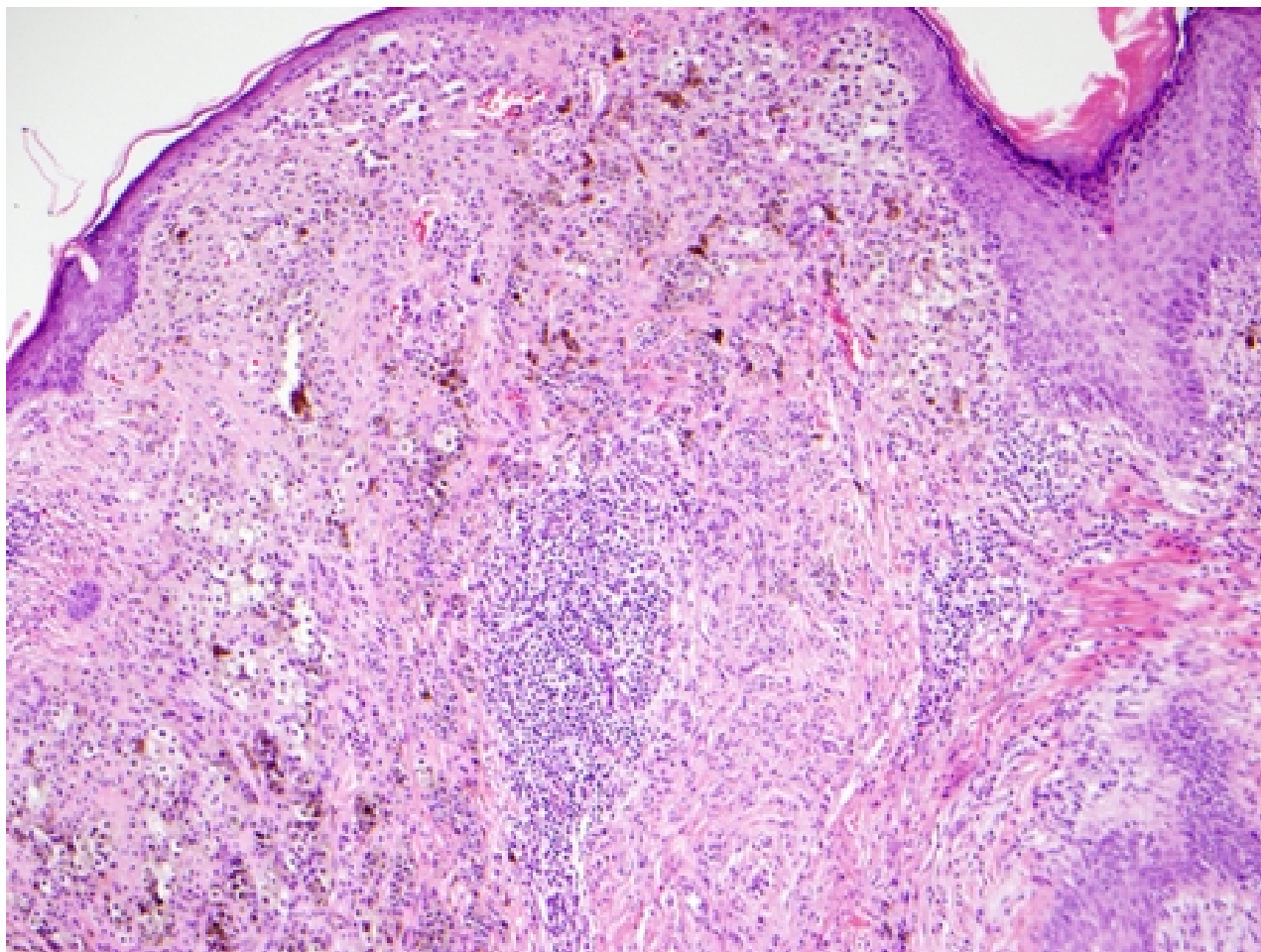


Figura 6: Fotomicrografia do melanoma invasivo do nível de Clark IV

Do acervo pessoal do Dr. Hobart Walling e Dr. Brian Swick.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|-------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,00 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 09, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Alexander M. Menzies, MBBS, FRACP, PhD

Melanoma Institute Australia

The University of Sydney, Sydney, Australia

DIVULGAÇÕES: AMM has received honoraria from Novartis and BMS. AMM is on the advisory boards of MSD and Chugai.

Robyn P.M. Saw, MS, FRACS

Melanoma Institute Australia

The University of Sydney, Royal Prince Alfred and Mater Hospitals, Sydney, Australia

DIVULGAÇÕES: RPMS is on the advisory board for Amgen and has received honoraria from BMS.

Pablo Fernandez-Peñas, MD, PhD, FACD

Associate Professor of Dermatology

The University of Sydney, Sydney, Australia

DIVULGAÇÕES: PF-P declares that he has no competing interests with the topic Melanoma. PF-P has advisory roles with Leo, Novartis, Lilly, Abbvie, Janssen, Celgene (psoriasis, atopic eczema, hidradenitis). He has been paid to do research for Incyte Europe Sarl, and clinical trials for Leo, Janssen, Kyowa Hakko Kirin, Xoma, Akaal, Amgen, Merk. PF-P has also been paid for lectures by Abbvie, Amgen, Lilly, Novartis, Janssen.

// Reconhecimentos:

Dr Alexander M. Menzies, Dr Robyn P.M. Saw, and Dr Pablo Fernandez-Peñas would like to gratefully acknowledge Dr Philip Friedlander, Dr Hobart W. Walling, and Dr Brian L. Swick, previous contributors to this monograph. PF is a consultant for Genentech. HWW and BLS declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

David Cassarino, MD, PhD

Assistant Professor

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of California, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: DC declares that he has no competing interests.

James DeBloom, MD

Dermatologist/Dermatologic Surgeon

President of the South Carolina Skin Cancer Center, Greenville, SC

DIVULGAÇÕES: JB declares that he has no competing interests.

Mai Brooks, MD, FACS

Associate Director

JCCC Women's Cancers Program Area, Jonsson Comprehensive Cancer Center at UCLA, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: MB declares that she has no competing interests.

Colaboradores:

Karol Sikora, MA, MBBCh, PhD, FRCR, FRCP, FFPM

Medical Director

CancerPartnersUK, London, UK

DIVULGAÇÕES: KS declares that he has no competing interests.