



Protocolo de Atenção à Saúde

Tratamento do Melanoma cutâneo invasivo

Área(s): Oncologia Clínica

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Foram consultadas as bases MEDLINE (por meio do PubMed) e Cochrane.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Melanoma, *randomised and metastatic*, *Immune check point inhibitor*, anti- PD1 monoclonal antibodies, anti CTLA 4, pembrolizumab, nivolumab.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram selecionados 23 estudos publicados entre os anos 2000 e 2023.

2- Introdução

O melanoma cutâneo é o 12º tipo de câncer mais frequente no mundo. Segundo o Ministério da Saúde foram estimados cerca de 4.200 casos entre homens e 4.250 casos entre as mulheres no período 2020-2022 no Brasil. ¹

O prognóstico de pessoas com melanoma cutâneo metastático, geralmente é muito ruim. Recentemente, novas classes de medicamentos, por exemplo, inibidores de checkpoint, melhoraram significativamente o prognóstico do paciente, o que mudou drasticamente o cenário do manejo terapêutico do melanoma.²

3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com Melanoma cutâneo, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados e orientações gerais. O objetivo desse protocolo da SES-DF é normatizar conduta dos profissionais de saúde envolvidos na assistência dos pacientes oncológicos. Vale a pena destacar que essa ferramenta possui caráter de apoio, não restringindo a liberdade prescritiva do profissional – até porque cada paciente e cada situação clínica podem apresentar peculiaridades que não tenham sido previstas nos protocolos clínicos. A incorporação do uso de pembrolizumabe leva em consideração a alta qualidade da evidência de que a imunoterapia têm melhor eficácia do que a quimioterapia, no tratamento do melanoma irresssecável e metastático, assim como a recomendação da CONITEC feita por meio do decreto no 7.646, de 21 de dezembro de 2021, também leva em conta a escolha feita pelo INCA que é instituição SUS de referência no país.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- C43 Melanoma maligno da pele
- C43.0 Melanoma maligno do lábio
- C43.1 Melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais
- C43.2 Melanoma maligno da orelha e do conduto auditivo externo
- C43.3 Melanoma maligno de outras partes e partes não especificadas da face
- C43.4 Melanoma maligno do couro cabeludo e do pescoço
- C43.5 Melanoma maligno do tronco
- C43.6 Melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro
- C43.7 Melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril
- C43.8 Melanoma maligno invasivo da pele
- C43.9 Melanoma maligno de pele, não especificado

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Os critérios clínicos para avaliação e diagnóstico clínico, devem seguir o priorizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo do Ministério da Saúde.

O estadiamento clínico é feito a partir da história e exame físico, enfatizando a avaliação da pele, tecido subcutâneo e cadeias linfonodais de drenagem. Exames de imagem são indicados com base nos achados clínicos. Investigação dirigida deve ser realizada em caso de sintomase exames complementares.

- Estágios iniciais

1. Exames de imagem de rotina não são recomendados para os Estágios 0 - in situ, I e IIA.
2. Considerar exame do tórax (RX ou TC) e ultrassonografia da cadeia linfonodal de drenagem como parâmetro inicial em pacientes com tumor primário avançado: pT3b e/ou pT4a.

- Linfonodo sentinela positivo (Estágio IIIA)

1. Considerar TC de tórax e abdome (incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário);
2. PET/CT não recomendado rotineiramente.

- Linfonodo clinicamente positivo confirmado por biópsia e/ou metástases em trânsito e/ou satelitose/microsatelitose e/ou tumor primário de alto risco (Estágio IIB, IIC, e estágios IIIB, IIIC ou IIID)

1. TC de tórax e abdome (incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário);
2. Alternativa às tomografias é a realização do PET/CT, sobretudo para pacientes com doença estágio IIIC ou IIID; convém salientar, porém, a possibilidade de resultados falso-positivos nesse cenário. Se utilizado PET/CT nesse contexto, recomenda-se a confirmação anatomopatológica (biópsia) de áreas suspeitas que possam levar à mudança do estadiamento;
3. Considerar RM do crânio.

- Suspeita ou confirmação de doença metastática (Estágio IV)

1. TC de tórax e abdome (incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário);
2. RM do crânio;
3. Alternativa às TCs é realização do PET/CT, especialmente em pacientes com doença oligometastática candidatos à ressecção cirúrgica;
4. Exames laboratoriais, incluindo desidrogenase láctica (DHL);
5. Em caso de lesões suspeitas, considerar biópsia para comprovação da doença metastática.

6 - Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de melanoma cutâneo.
- Idade igual ou maior de 18 anos.
- Todos os pacientes deverão passar primeiro em avaliação com a clínica cirúrgica da região topográfica do melanoma e só depois ser encaminhado a oncologia clínica, pelo especialista cirúrgico.

7- Critérios de Exclusão

- Diagnóstico efetuado apenas por imagem ou suspeita clínica.
- Diagnóstico de outros tipos de câncer de pele, como o carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas (epidermoide) ou de melanomas não cutâneos, como melanoma primário de mucosa ou melanoma ocular.
- Pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso do respectivo procedimento ou medicamento recomendados nesse protocolo.

8- Conduta

O tratamento envolve as áreas de oncologia clínica, radioterapia, cirurgia oncológica, dermatologista e radiologia intervencionista.

FLUXO DE ADMISSÃO: O encaminhamento aos serviços da SES/DF para avaliação do melanoma cutâneo é feito via SISREG/SESDF através dos Centros de Saúde para DERMATOLOGIA - Câncer de pele - Tumores cutâneos, mediante vaga nos hospitais de Base, HRT, HUB, HMIB, HRAN e/ou no CISMU onde haverá uma avaliação pelo especialista para condução da melhor terapêutica. E quando indicado o (a) paciente deverá ser inserido via SISREG para tratamento nos serviços de Oncologia Clínica e Radioterapia da SESDF (Hospital de Base, HRT e/ou HUB), mediante vaga disponível.

A escolha terapêutica do melanoma cutâneo é feita não apenas pelo estadiamento, mas também pelas condições clínicas e o desejo da paciente. Os pacientes com melanoma avançado devem ser exclusivamente atendidos em hospitais habilitados como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou em hospital com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o monitoramento clínico e assistência oncológica pelo SES-DF. O fluxo de atendimento da pessoa com melanoma cutâneo, desde o diagnóstico até os cuidados paliativos, deve ser acompanhado também pela Atenção Primária à Saúde (APS), conforme estabelecido na Nota técnica nº SEI: 12448106.

8.1 Conduta Preventiva

O rastreamento de melanoma, a exemplo de outras doenças que apresentam baixa incidência na população não apresenta uma relação custo-efetividade.²⁵

8.2 Tratamento Não Farmacológico³⁻⁸

Doença localizada

A biópsia excisional é recomendada como abordagem inicial, e deve incluir tecido celular subcutâneo;

Biópsia incisional só pode ser realizada caso a excisional não seja possível como no caso de lesões extensas e/ou em locais em que a extração de toda a lesão acarrete defeito funcional ou estético, especialmente em face e extremidades. Nas biópsias incisionais, recomenda-se buscar o local mais profundo da lesão. A ampliação de margens da lesão primária varia conforme a profundidade de invasão em milímetros (Índice de Breslow).

Breslow	Margens
In situ	0,5-1cm (NE V/FR A)
Breslow ≤ 1mm	1cm (NE I/FR A)
Breslow 1,1-2mm	1-2cm (NE I/FR A)
Breslow > 2mm	2cm (NE I/FR A)

8.3 Tratamento Farmacológico⁹⁻²³

Quimioterapia com dacarbazina (250 mg/m² de D1-D5 ou 1.000 mg/m² no D1 por via intravenosa, a cada 3 semanas por 4-6 ciclos) foi usada como primeira linha de tratamento em pacientes com melanoma avançado não-cirúrgico e metastático no SUS, nos últimos anos. Segundo Relatório de Recomendação nº 541, de julho de 2020, a recomendação final da Conitec foi favorável à incorporação da classe anti-PD1 para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, pois quando comparadas ao tratamento padrão com dacarbazina, as novas terapias, demonstraram superioridade estatisticamente significativa, tanto no desfecho de sobrevida livre de progressão quanto em sobrevida global, com bom perfil de toxicidade.¹²⁻¹⁷

Tratamento adjuvante

- Estágios I e II
- Seguimento clínico;
- Inclusão em protocolos de pesquisa, se possível.

- Estágio III

- Tratamento adjuvante em adultos com melanoma estágio III com envolvimento de linfonodos, que tenham sido submetidos a ressecção cirúrgica completa.

- Pembrolizumabe 200mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400mg/dose EV a cada 6 semanas, por 12 meses.

- Radioterapia para pacientes selecionados com base na localização, tamanho, número de linfonodos positivos, e extensão extranodal.

- Em paciente com doença linfonodal volumosa cuja ressecção completa não pode ser garantida ou pode causar morbidade significativa, considerar inclusão em protocolo de pesquisa para terapia sistêmica neoadjuvante, se disponível.

- Estágio IV

- Pembrolizumabe 200mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400mg/dose EV a cada 6 semanas, até progressão de doença ou toxicidade limitante.

- DACARBAZINA de 250 mg/m² dia IV por 5 (cinco) dias, EV, a cada 3 semanas.

- 1) Tratamento de melanoma maligno em adultos:

A despeito do custo elevado do medicamento, segundo estimativas do INCA no Distrito Federal, o melanoma ocupa a 16ª posição em incidência, com previsão de 130 novos casos em 2023, dos quais espera-se que aproximadamente 46 sejam metastáticos.

Nesse protocolo, não estão incluídos medicamentos não padronizados SES-DF.

8.3.1 Fármaco(s)

CODIGO REME-DF*	MEDICAMENTO*	LOCAL DE DISPENSAÇÃO*
35240	Pembrolizumabe solução injetável 25mg/ml frasco-ampola 4mL	Uso Hospitalar
90783	Dacarbazina pó liofilizado para solução injetável 200 mg frasco-ampola	Uso Hospitalar

* <https://www.saude.df.gov.br/remedios>

8.3.2 Esquema de Administração

- Pembrolizumabe em monoterapia: 2mg/kg EV a cada 3 semanas ou 200mg/dose EV a cada 3 semanas ou 400mg/dose EV a cada 6 semanas. Infusão de 30 minutos

- Dacarbazina: 250 mg/m² IV por 5 (cinco) dias, a cada 3 semanas ou 2 a 4,5 mg/kg/dia IV por 10 dias, a cada 04 semanas.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Tratamento deverá ser mantido até progressão de doença ou toxicidade limitante por no máximo 35 ciclos.

9-Benefícios Esperados

As terapias-alvo conseguiram uma redução do risco de progressão da doença de 78% (70% no pior cenário) com o uso dos esquemas combinados e 60-70% (54-59% no pior cenário) com o uso dos esquemas em monoterapia.²⁶

Para o desfecho de sobrevida global, as imunoterapias apresentaram os melhores resultados em relação à dacarbazina, redução do risco de morte foi de 54% (41% no pior cenário) com o uso de nivolumabe ou pembrolizumabe isolados.

O menor risco de eventos adversos sérios foi observado para a classe de imunoterapia em monoterapia.²⁶

Monitorização

Pacientes em tratamento com imunoterapia devem ser monitorizados para resposta terapêutica com exames de imagem, (TC preferencialmente), de tórax, abdome e pelve a cada 8 a 12 semanas ou antes se clinicamente indicado.

Pacientes com metástases ósseas devem ser seguidos também com cintilografias ósseas e pacientes com metástases cerebrais devem ser seguidos com RM de crânio.

Todos os pacientes devem ser monitorados quanto aos eventos adversos, conforme previsto em bula.

10- Acompanhamento Pós-tratamento

Pacientes que obtiverem resposta completa ou que completarem 2 anos de tratamento sem sinais de progressão devem permanecer em vigilância com tomografias de tórax e abdome total a cada 12 semanas ou antes em caso de sintomas.

11- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatório o esclarecimento e o consentimento do paciente ou de seu responsável legal em função dos reais benefícios potenciais, dos riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, conforme anexo.

Atualmente, os seguintes procedimentos estão incluídos na SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS):

02.01.01.002-0 - BIOPSIA / PUNCAO DE TUMOR SUPERFICIAL DA PELE

02.01.01.037-2 - BIOPSIA DE PELE E PARTES MOLES

04.01.01.007-4 - EXERESE DE TUMOR DE PELE E ANEXOS / CISTO SEBACEO / LIPOMA

03.04.01.040-5 - RADIOTERAPIA DE PELE

04.01.02.004-5 - EXCISÃO E ENXERTO DE PELE (HEMANGIOMA, NEVUS OU TUMOR)
04.01.02.005-3 - EXCISÃO E SUTURA DE LESÃO NA PELE C/ PLÁSTICA EM Z OU ROTAÇÃO DE RETALHO
04.01.02.010-0 - EXTIRPAÇÃO E SUPRESSÃO DE LESÃO DE PELE E DE TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO
04.16.08.001-4 - EXCISÃO E ENXERTO DE PELE EM ONCOLOGIA
04.16.08.003-0 - EXCISÃO E SUTURA COM PLÁSTICA EM Z NA PELE EM ONCOLOGIA
04.16.08.012-0 - EXTIRPAÇÃO MÚLTIPLA DE LESÃO DA PELE OU TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO EM ONCOLOGIA

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Doentes com diagnóstico de Melanoma cutâneo devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Para acompanhar o andamento do protocolo, as ferramentas utilizadas pela ASCCAN consistem na avaliação da sobrevida global dos pacientes, bem como a tolerabilidade ao tratamento e avaliação da qualidade de vida.

14- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Doentes com diagnóstico de Melanoma cutâneo devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Para acompanhar o andamento do protocolo, as ferramentas utilizadas pela ASCCAN consistem na avaliação da sobrevida global dos pacientes, bem como a tolerabilidade ao tratamento e avaliação da qualidade de vida.

15- Referências Bibliográficas

1. INCA - <https://www.gov.br/inca/pt-br/>
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472–92.
3. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, Curtis AM, Poo WJ, Bolognia JL, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11(4):638–43.
4. 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 Apr;42(4):606–11.
5. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, Johnson MM, Schacherer CW, Ng CS, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2858–65.
6. Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Feb;18(2):506–13.
7. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):184–92.
8. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599–609.
9. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 August ; 16(8): 908–918. doi:10.1016/S1470-2045(15)00083-2;
10. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
11. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
12. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-17.
13. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.

14. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
15. 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 Oncology* 2015;16(4):375-84.
16. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
17. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*. 2016;315(15):1600-1609.
18. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 30: 582–588, 2019.
19. Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. *J Clin Oncol* 37:52-60.
20. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018 Feb 1;36(4):383-390.
21. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: Three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol* 2019;5:187-194.
22. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000 Mar;19(1):21-34.
23. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2.
24. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
25. CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE, 2008
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 19, de 25 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. 2022.

ANEXO

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE Pembrolizumabe e Dacarbazina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **Pembrolizumabe ou Dacarbazina** indicados para o tratamento da **Melanoma cutâneo**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- redução do risco de progressão da doença e/ou aumento da sobrevida global, redução do risco de morte e melhora dos sintomas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de Pembrolizumabe ou Dacarbazina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- Pembrolizumabe ou Dacarbazina não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto, sendo que deve ser suspenso imediatamente em caso de suspeita de gravidez;
- **efeitos adversos do Pembrolizumabe:** febre, vômitos, dores de cabeça, dores abdominais, redução no número dos glóbulos vermelhos e brancos do sangue, tosse e constipação.
- **efeitos adversos da Dacarbazina:** anorexia, náusea, vômito, mialgias, mal-estar, alopecia, rubor facial e parestesia facial.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

() **Pembrolizumabe**

Ou

() **Dacarbazina**

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:		

Assinatura e carimbo do
médico Data: _____

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Lista de abreviaturas

AJCC American Joint Comitee on Cancer

BRAF Gene ou proteína B-Raf

CACON - Centro de Assistência de Alta

Complexidade em Oncologia

CTLA-4 Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4

DHL desidrogenase lática

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

EV Endovenoso

“FDA” Food and Drug Administrativo

FR Força de recomendação

“HR” Hazard ratio

IC Intervalo de confiança

“MEK” Gene ou proteína MEK

INCA - Instituto Nacional de Câncer

NE Nível de evidência

PD Progressão de doença

PD-1 Programmed cell death protein 1

PD-L1 Programmed death-ligand 1

PET/CT Positron emission tomography/computed tomography

RM Ressonância magnética

RX Radiografia

TC Tomografia computadorizada

USG Ultrassonografia

UNACON - Unidade de Assistência de Alta complexidade em Oncologia

VO Via oral