



Amanda Letícia Duarte Corrêa

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO
PROTOCOLO ASSISTENCIAL: MANEJO DO MELANOMA**

**FINAL WORK DEGREE
ASSISTANCE PROTOCOL: MANAGEMENT OF MELANOMA**

Santa Maria, RS

2020

Amanda Letícia Duarte Corrêa

PROTOCOLO ASSISTENCIAL: MANEJO DO MELANOMA

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana (UFN), como requisito parcial para obtenção do grau em Medicina – Bacharel em Medicina.

Orientador: Luís Carlos Moreira Antunes

Coorientadora: Luana Pizarro Meneghello

Santa Maria, RS

2020

RESUMO

INTRODUÇÃO: No Brasil, embora o câncer de pele corresponda a cerca de 30% de todos os tumores malignos, o melanoma corresponde apenas a 3% das neoplasias desse órgão, sendo o tipo mais grave devido à alta possibilidade de provocar metástases. Os fatores de risco observados envolvem exposição aos raios ultravioletas, nevos displásicos e congênitos, pele clara, histórico pessoal de melanoma e histórico familiar. O diagnóstico de uma lesão suspeita de melanoma é feita por meio de: exame clínico, com inspeção do ABCD do melanoma; anamnese, com análise da evolução da lesão; exame dermatoscópico e mapeamento corporal total. O manejo do melanoma inicialmente segue uma abordagem cirúrgica; além disso, conforme o estadiamento, é definida a necessidade de tratamento com quimioterapia, imunoterapia ou terapia alvo. **JUSTIFICATIVA:** Diante da prevalência e possibilidade de metástase do melanoma, e da necessidade de otimizar o atendimento dos pacientes no ambulatório do Hospital Casa de Saúde, propomos a realização deste protocolo clínico. **OBJETIVO:** Elaboração de um protocolo de atendimento e conduta de pacientes com diagnóstico de melanoma. **MÉTODO:** O trabalho foi realizado por meio da revisão da bibliografia especializada da área. A busca ocorreu por meio da inserção de palavras-chave em sites especializados de literatura médica, como o PubMed e o Scielo - Biblioteca Eletrônica Científica.

Palavras-chaves: Melanoma, câncer de pele, manejo, protocolo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In Brazil, although skin cancer accounts for about 30% of all malignant tumors, melanoma corresponds only to 3% of neoplasms of this organ, being the most severe type due to the high possibility of causing metastases. The risk factors observed involve exposure to ultraviolet rays, dysplastic and congenital nevi, clear skin, personal history of melanoma and family history. The diagnosis of a suspected melanoma lesion is made by means of: clinical examination, with the ABCD rule of melanoma; anamnesis, with analysis of the evolution of the lesion; dermatoscopic examination and total body mapping. The initial management of melanoma follows a surgical approach; in addition, depending on the staging, the need for treatment with chemotherapy, immunotherapy or target therapy is defined. **JUSTIFICATION:** Given the prevalence and possibility of melanoma metastasis, and the need to optimize the

care of patients in the outpatient clinic of the “Casa de Saúde” Hospital, we propose to carry out this clinical protocol. **PURPOSES:** Development of a protocol for the care and conduct of patients diagnosed with melanoma. **METHOD:** The study was carried out by reviewing the specific bibliography of the area. The search occurred through the insertion of keywords in specialized medical literature sites, such as PubMed and Scielo - Scientific Electronic Library.

Keywords: Melanoma, skin cancer, management, protocol.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
1.1	Referencial teórico.....	7
2	DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS (CID-10).....	15
3	DIAGNÓSTICO.....	17
4	TRATAMENTO.....	18
4.1	Biópsia.....	18
4.2	Manejo cirúrgico.....	18
4.3	Exames.....	19
4.3.1	Exames laboratoriais.....	19
4.3.2	Exames de imagem.....	20
4.4	Biópsia de linfonodo sentinela.....	21
4.5	Radioterapia.....	22
4.6	Imunoterapia.....	23
4.7	Terapia direcionada.....	23
4.7.1	Mutação BRAF.....	23
4.7.2	Mutação KIT.....	24
4.8	Quimioterapia citotóxica.....	24
4.9	Manejo por estágio.....	25
4.9.1	Estágio 0 (in situ).....	25
4.9.1.1	Manejo no HCS para o estágio 0 (in situ).....	26
4.9.2	Estágio I.....	26
4.9.2.1	Manejo no HCS para o estágio I.....	27
4.9.3	Estágio II.....	27
4.9.3.1	Manejo no HCS para o estágio II.....	28
4.9.4	Estágio III.....	29
4.9.4.1	Manejo no HCS para o estágio III.....	29
4.9.5	Estágio IV.....	30
4.9.5.1	Manejo no HCS para o estágio IV.....	31
5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	32
6	MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO.....	33
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
8	ANEXO.....	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças que possuem um crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo, dando origem as metástases (INCA, 2019). Em nosso País, o câncer de pele corresponda a cerca de 30% de todos os tumores malignos, e o melanoma a 3% das neoplasias desse órgão, sendo este o tipo mais grave devido à alta possibilidade de provocar metástases (INCA, 2020a). Os fatores de risco observados envolvem exposição aos raios ultravioletas, nevos displásicos e congênitos, pele clara, imunossupressão, histórico pessoal de melanoma e histórico familiar (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

O exame clínico, com a aplicação da regra ABCD do melanoma; anamnese, com análise da evolução da lesão; exame dermatoscópico e mapeamento corporal total; são maneiras de diagnosticar melanoma em uma lesão suspeita (GROB et al., 2016). As lesões pigmentadas suspeitas são geralmente analisadas clinicamente com a regra "ABCD" (DUMMER et al., 2016). A dermatoscopia pode melhorar significativamente a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico clínico (VESTERGAARD et al., 2008). Um sistema de videodermoscopia automatizada, mapeamento corporal total e dermatoscopia digital também podem auxiliar na detecção precoce de melanoma (SALERNI et al., 2012). No entanto, a biópsia e a avaliação patológica fornecem informações prognósticas importantes que ajudam no manejo direto, e essas informações devem ser fornecidas ao clínico. Ademais, o relatório anatomopatológico deve incluir dados diagnóstico essenciais para direcionar a conduta do médico dermatologista, oncologista e cirurgião, caso necessário (LIU; MIHM, 2003).

O manejo do melanoma atualmente segue recomendações cirúrgicas, e em alguns casos, apresentam indicação de terapia sistêmica como o tratamento adjuvante da doença ressecada, ou o tratamento paliativo na doença irresssecável ou metastática (COIT et al., 2019). Diante deste panorama, este trabalho tem

como objetivo propor um protocolo de avaliação e manejo ambulatorial para o melanoma.

1.1 Referencial teórico

Há três tipos de células produtoras de melanina responsáveis por lesões pigmentares: melanócitos epidérmicos; melanócitos dérmicos; e células névicas. Os melanócitos epidérmicos, oriundos da crista neural, estão localizados entre as células da camada basal, situação que atingem pela migração durante o período embrionário. Os melanócitos dérmicos encontram-se na derme reticular. As células névicas podem estar na derme papilar, junto à camada basal, na derme reticular ou em ambas. No entanto, o termo melanoma ou melanoma maligno designa estritamente tumor maligno de melanócitos ou de células névicas (RIVITTI, 2014).

O melanoma maligno ou melanoma é o mais maligno dos tumores cutâneos, ocorrendo geralmente entre os 30 e 60 anos. Sua incidência vem aumentando de modo significativo em todo o mundo – vêm sendo registradas elevações de 4 a 8% ao ano de sua ocorrência na população branca. É excepcional na puberdade, ligeiramente mais frequente no sexo masculino (no qual se registram aumentos de incidência superiores aos observados no sexo feminino) e na raça branca. Pode originar-se de nevo melanocítico de junção ou composto, ainda que, em cerca de 70% dos casos, não seja relatada a existência prévia do nevo pigmentar (RIVITTI, 2014).

Os fatores de risco observados envolvem exposição aos raios ultravioletas, nevos displásicos e congênitos, pele clara, sarda, cabelo claro, imunossupressão, idade, xeroderma pigmentoso, histórico pessoal de melanoma e histórico familiar (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016). Além disso, a exposição intermitente ao sol é o maior fator de risco para melanoma. Alguns estudos demonstram que os genes p53, p21, p16 e a proteína retinoblastoma são importantes na estabilidade genômica quando os melanócitos são expostos a

radiação ultravioleta e, conseqüentemente, na prevenção da transformação maligna destas células (BERMUDEZ, 2014).

O diagnóstico do melanoma é eminentemente clínico e o uso da dermatoscopia (equipamento óptico para visão ampliada) ajuda a observação mais detalhada da lesão. Além disso, o exame histopatológico é fundamental para confirmação diagnóstica, do subtipo de melanoma e para programar o tratamento adequado (BELFORT; WAISNTEIN, 2010).

O melanoma é classificado histologicamente em quatro principais tipos: melanoma de crescimento superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma e melanoma lentiginoso acral (EDGE et al., 2010). Além dessas quatro formas clássicas de melanoma, há ainda formas mais raras, como o melanoma de mucosas, ocular, desmoplásicos, associados a nevos congênitos, infantil, nevíde, persistente e associado a nevo azul (LEBOIT et al., 2006).

Um dos métodos utilizados na prática clínica é a regra do ABCDE. Ela engloba a avaliação da lesão suspeita nos seguintes parâmetros: assimetria, regularidade das bordas, cores apresentadas, diâmetro e evolução (TSAO et al., 2015).

A dermatoscopia (microscopia de epiluminescência, microscopia de superfície cutânea in vivo) é uma técnica não invasiva que pode auxiliar o clínico no diagnóstico de lesões de pele. O dermatoscópio é um dispositivo de ampliação que permite a visualização de estruturas em epiderme e derme superficial, sendo um recurso no diagnóstico de lesões cutâneas pigmentadas que não são analisadas apenas a olho nu. Logo, é mais precisa para o diagnóstico de melanoma cutâneo em lesões cutâneas suspeitas quando realizado no cenário clínico; logo, pode melhorar significativamente a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico clínico (VESTERGAARD et al., 2008).

Ademais há outros métodos que também podem melhorar a detecção precoce de melanoma. A dermatoscopia digital com fotografia corporal total provou ser útil na vigilância de populações de alto risco, fornecendo o dobro benefício de não negligenciar o MM com poucos critérios dermatoscópicos

enquanto minimiza a excisão de lesões benignas. É necessário acompanhamento a longo prazo para permitir a detecção de melanomas de crescimento lento. Com base no estudo, com duração de 10 anos, realizado por Sallerni et al. (2012), os melanomas podem ser diagnosticados a qualquer momento, sugerindo que em uma população com alto risco de melanoma, a dermatoscopia digital ou mapeamento corporal total deve ser mantido ao longo do tempo.

Apesar da importância inicial dos achados dermatoscópicos, o principal fator prognóstico está relacionado com achados histopatológicos, sendo a classificação mais importante a espessura de Breslow. Também é utilizado o nível de Clark. O primeiro, determina diferentes prognósticos em relação à espessura vertical máxima do melanoma medido em milímetros através de uma régua acoplada ao microscópio na análise histopatológica (BALCH 2009). Enquanto o segundo analisa a invasão do tumor nas camadas da pele e está relacionado, portanto, a extensão da espessura do tumor, sendo que quanto menor o nível histopatológico da lesão, melhor o prognóstico (BELFORT; WAISNTEIN, 2010).

O diagnóstico histopatológico das lesões melanocíticas é um dos maiores desafios para os patologistas. O reconhecimento de um tumor melanocítico como melanoma não se baseia na busca de características diagnósticas morfológicas únicas, objetivas e facilmente reproduzíveis, mas, em vez disso, decorre de uma constelação de critérios de diagnóstico cuja implementação, significado e peso relativo podem variar consideravelmente de um caso para outro. No relato patológico de um melanoma maligno primário, as características desejáveis incluem: características do melanoma, incluindo subtipo; se a lesão foi completamente excisada; e avaliação de indicadores prognósticos como, por exemplo, espessura de Breslow, nível de Clark e presença de ulceração. Isso permitirá decisões clínicas críticas, a fim de evitar recorrências locais e possíveis fontes de metástases (FILOSA; FILOSA, 2018).

As características histológicas que favorecem o diagnóstico de melanoma incluem assimetria, ulceração, atipia citológica, envolvimento pagetóide da

epiderme, falta de maturação e mitose dérmica com profundidade (PATRAVALA et al., 2016). Além disso, técnicas moleculares estão sendo cada vez mais propostas com o objetivo de conhecer caminhos específicos para a gênese do melanoma, mas a histopatologia continua sendo a principal e mais reprodutível ferramenta no diagnóstico e prognóstico do melanoma (PRIETO; SHEA, 2011).

O estadiamento do melanoma é crucial para a orientação clínica do paciente, sendo um sistema de classificação que leva em conta fatores prognósticos já discutidos. Nesse momento o estadiamento dos tumores malignos é regido por normas internacionais do AJCC, que publica regulamente o TNM – Classification of Malignant Tumors. (BALCH, 2009).

O sistema TNM visa à análise da extensão anatômica da doença e possui como base a avaliação de três componentes: T - a extensão do tumor primário; N - a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais; e M - a ausência ou presença de metástase à distância. A adição de números a estes três componentes indica a extensão da doença maligna. (BALCH, 2009).

Existe a classificação TNM clínica (cTNM) que se baseia nas evidências obtidas antes do tratamento, em virtude do exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biópsia, exploração cirúrgica e outros exames relevantes. Também existe a classificação TNM patológica (pTNM), cujas bases são as evidências conseguidas antes do tratamento, complementadas ou modificada pela evidência adicional conseguida através da cirurgia e do exame histopatológico (EISENBERG, 2004).

Dessa forma, os estadiamentos clínicos ou patológicos categorizam os portadores de melanoma em: portadores de doença localizada (estágios I e II), portadores de metástases regionais (estádio III), e portadores de metástases à distância (estádio IV) (BELFORT 2010). As tabelas 1, 2, 3, 4 e 5 representam o estadiamento do melanoma segundo a versão de 2017 da AJCC (AMIM et al., 2017).

Tabela 1 - Estadiamento do melanoma, categoria T, segundo AJCC - 2017.

T CATEGORY	THICKNESS	ULCERATION STATUS
TX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma in situ)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	With ulceration
	0.8-1.0 mm	With or without ulceration
T2	>1.0-2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0-2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0-2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0-4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0-4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0-4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

Tabela 2 - Estadiamento do melanoma, categoria N, segundo AJCC - 2017.

N CATEGORY	EXTENT OF REGIONAL LYMPH NODE AND/OR LYMPHATIC METASTASIS	
	NO. OF TUMOR-INVOLVED REGIONAL LYMPH NODES	PRESENCE OF IN-TRANSIT, SATELLITE, AND/OR MICROSATELLITE METASTASES
NX	Regional nodes not assessed (eg, sentinel lymph node [SLN] biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason); Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use clinical N information	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or 3 tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or 3 clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or 3, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with 2 or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or the presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

Tabela 3 - Estadiamento do melanoma, categoria M, segundo AJCC - 2017.

M CATEGORY ^b	M CRITERIA	
	ANATOMIC SITE	LDH LEVEL
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Not elevated
M1d(1)		Elevated

Tabela 4 - Estadiamento clínico do melanoma, segundo AJCC - 2017.

WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	THEN THE CLINICAL STAGE GROUP IS...
Tis	NO	M0	0
T1a	NO	M0	IA
T1b	NO	M0	IB
T2a	NO	M0	IB
T2b	NO	M0	IIA
T3a	NO	M0	IIA
T3b	NO	M0	IIB
T4a	NO	M0	IIB
T4b	NO	M0	IIC
Any T, Tis	≥N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

Tabela 5 - Estadiamento patológico do melanoma, segundo AJCC - 2017.

WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	THEN THE PATHOLOGICAL STAGE GROUP IS...
Tis	N0 ^b	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N \geq N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

Em relação ao tratamento, a Diretriz de Prática Clínica da NCCN em Oncologia, é a declaração de evidência e consenso dos autores sobre suas visões das abordagens atualmente aceitas na conduta do melanoma (COIT et al., 2019). Logo, o objetivo inclui o controle local da doença evitando quando possível a disseminação à distância, sendo que o principal tratamento do melanoma ainda é a cirurgia.

Nas fases iniciais o tratamento é cirúrgico e o prognóstico é favorável (VAZQUEZ et al, 2015). Além disso, as metástases linfonodais diagnosticadas clinicamente também são tratadas com cirurgia e o prognóstico é relacionado com a carga tumoral linfonodal (VAN DER PLOEG et al., 2014).

Nas últimas três décadas, a quimioterapia com dacarbazina foi o gold-standard do tratamento do melanoma metastático, sendo considerada terapia sistêmica de primeira linha. Desde 2011 este tratamento deixou de ser

considerado a primeira opção para terapia sistêmica do melanoma, após o surgimento da terapia alvo e da imunoterapia (MOREIRA, 2014). Assim, os tratamentos com terapia alvo e imunoterapia, vêm se mostrando mais eficientes ao melhorar a sobrevida, e são agora uma parte do atendimento oncológico de rotina dos pacientes com melanoma em vários países (SINGH; SALAMA, 2016). No Brasil, esses tratamentos já são uma realidade no sistema de saúde complementar, e deverão, em breve, ser incorporados também ao arsenal terapêutico do sistema público de saúde brasileiro (MELO et al., 2018).

Vale ressaltar que, o melanoma é um tumor considerado radio-resistente e a radioterapia é utilizada em situações específicas, principalmente para tratamento paliativo e eventualmente no cenário adjuvante, sendo que neste, deve ser indicada para pacientes considerados de alto risco para recaída loco regional ou naqueles em que a localização da lesão limita o tratamento cirúrgico adequado (BURMEISTER, 2012).

2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS (CID-10)

Os códigos utilizados para as doenças relacionadas ao melanoma são os seguintes:

- C43, para melanoma maligno da pele;
- C43.0, para melanoma maligno do lábio;
- C43.1, para melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais;
- C43.2, para melanoma maligno da orelha e do conduto auditivo externo;
- C43.3, para melanoma maligno de outras partes e partes não especificadas da face;
- C43.4, para melanoma maligno do couro cabeludo e pescoço;
- C43.5, para melanoma maligno do tronco;
- C43.6, para melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro;
- C43.7, para melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril;
- C43.8, para melanoma maligno invasivo da pele;
- C43.9, para melanoma maligno de pele, não especificado;
- D03, para melanoma in situ;
- D03.0, para melanoma in situ do lábio;
- D03.1, para melanoma in situ da pálpebra, incluindo o canto;
- D03.2, para melanoma in situ da orelha e do conduto auditivo externo;

- D03.3, para melanoma in situ de outras partes, e de partes não especificadas;
- D03.4, para melanoma in situ do couro cabeludo e do pescoço;
- D03.5, para melanoma in situ do tronco;
- D03.6, para melanoma in situ dos membros superiores, incluindo ombro;
- D03.7, para melanoma in situ dos membros inferiores, incluindo quadril;
- D03.8, para melanoma in situ de outras localizações;
- D03.9, para melanoma in situ, não especificado.

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do melanoma é eminentemente clínico e o uso da dermatoscopia (equipamento óptico para visão ampliada) ajuda a observação mais detalhada da lesão. Além disso, o exame histopatológico é fundamental para confirmação diagnóstica, do subtipo de melanoma e para definição do tratamento mais adequado (BELFORT; WAISNTEIN, 2010). Nele deve ser incluído dados referentes ao diagnóstico e oferecer informações prognósticas para, dessa forma, direcionar a melhor conduta (LIU; MIHM, 2003).

4 TRATAMENTO

As opções de tratamento para o câncer de pele melanoma baseiam-se principalmente no estágio da doença, local do tumor, mas outros fatores, como estado geral de saúde, assim como determinadas características do próprio câncer, também são importantes. O estadiamento preciso do melanoma leva ao tratamento cirúrgico, intensidade de vigilância e outras opções terapêuticas incluindo o uso, mais recente, de terapias adjuvantes (SWETTER et al., 2019).

4.1 Biópsia

A biópsia é a parte inicial do tratamento do melanoma cutâneo. Se possível, deve-se fazer biópsia totalmente excisional com margens estreitas (entre 1-3mm) e orientada paralelamente a rede linfática para não interferir no mapeamento linfático, caso necessário fazê-lo após. Quando for impossível fazer uma biópsia excisional, (lesões na face, lesões grandes e lesões plantares), biópsias incisionais ou punções avaliando a espessura total, para fornecer o micro estadiamento preciso, devem ser realizadas. Margens de ressecção largas devem ser evitadas para preservar o mapeamento linfático correto. Os achados sugestivos de metástases devem ser confirmados por biópsia (SILVA et al., 2020).

4.2 Manejo cirúrgico

Em relação ao manejo cirúrgico, seus objetivos incluem confirmação histológica do diagnóstico, que idealmente foi estabelecido por meio de uma biópsia devidamente planejada; obtenção de micro estadiamento completo e preciso do tumor primário para orientar o tratamento posterior; a excisão do local primário com uma margem apropriada de tecido normal ao redor do local primário para minimizar o risco de recorrência local sem comprometer as manobras de

estadiamento adicionais e a excisão do local primário com ótimo resultado funcional e resultados estéticos (COIT et al, 2019).

A maioria das excisões é realizada por meio de uma incisão elíptica, com a margem necessária medida no eixo curto da elipse. É importante notar que os dados que suportam várias larguras de margem são baseados em estudos nos quais a margem cirúrgica foi medida pelo cirurgião no momento da ressecção e não pelo patologista. Isso se deve à elasticidade da pele, a amostra de pele ressecada encolherá de tamanho (WHEATLEY, 2016). A largura recomendada da margem de ressecção do tecido normal ao redor da lesão diminuiu progressivamente como resultado de vários grandes ensaios clínicos que examinaram o impacto da margem cirúrgica nas taxas de recorrência local. A margem cirúrgica é definida de acordo com a tabela 6 (SWETTER et al., 2019).

Tabela 6 - Recomendações de margem cirúrgica para melanoma cutâneo primário, segundo JAAD - 2019.

Tumor thickness	Surgical margin*
In situ	0.5-1 cm [†]
≤1.0 mm	1 cm
>1.0 to 2.0 mm	1-2 cm
>2.0 mm	2 cm

* As margens de excisão cirúrgica recomendadas são medidas clinicamente a partir da borda da lesão ou biópsia prévia no momento da cirurgia; eles não são margens histológicas medidas pelo patologista. As margens podem ser modificadas para considerações funcionais ou localização anatômica.

† Margens maiores que 0,5 cm podem ser necessárias para melanoma in situ, tipo lentigo maligno.

4.3 Exames

4.3.1 Exames laboratoriais

Exames laboratoriais em estágios iniciais (in situ, I, II e IIA de baixo risco) como hemograma, função hepática, lactato desidrogenase podem ser feitos apenas para estadiamento basal e para avaliar sinais e sintomas específicos, mas não são mandatórios. No estágio 0 (in situ), os exames de imagem e de laboratório de rotina não são recomendados (SILVA et al., 2020). Na suspeita ou confirmação de doença metastática (Estágio IV), nos exames laboratoriais pode se incluir a desidrogenase láctica (DHL) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020).

4.3.2 Exames de imagem

Exames de imagem são indicados com base na apresentação clínica e histopatológica da lesão. A investigação dirigida deve ser sempre realizada em caso de sintomas, e acrescentada aos exames recomendados rotineiramente de acordo com a necessidade (SILVA et al., 2020).

Linfonodos clinicamente negativos e sem indicação de pesquisa de linfonodo sentinela ou linfonodo sentinela negativo (Estágios I e II) os exames de imagem de rotina não são recomendados. Linfonodo sentinela positivo (Estágio III de baixo risco) considerar exames de imagem como parâmetro inicial: tomografias de tórax e abdome; incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário. PET/CT e RNM do crânio não recomendados rotineiramente. Linfonodo clinicamente positivo confirmado por biópsia e /ou metástases em trânsito/satelitose extensa (Estágio III de risco intermediário ou alto) realizar exames de imagem: tomografias de tórax e abdome; incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário; alternativa às tomografias é realização do PET-CT, porém convém salientar a possibilidade de resultados falso-positivos nesse cenário; considerar RNM do crânio. Ressaltando que pacientes com estágio clínico III o PET-CT tem taxa de detecção de metástases à distância até 30% mais do que a TC (SMYTH, 2012) (SWETTER et al., 2019).

Para avaliação do estágio IV, realizar tomografias de tórax e abdome, além de ressonância do crânio; incluir imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário. Uma alternativa às tomografias é realização do PET-CT, especialmente em pacientes com doença oligometastática e potencialmente candidatos à ressecção cirúrgica. Deve-se incluir ressonância magnética (RNM) e PET-CT, especialmente quando a ressecção de doença metastática única é planejada (SWETTER et al., 2019).

Importante ressaltar que Segundo a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear, o acesso ao PET no Brasil é assimétrico e deficiente. Só recentemente, em 2014, o PET passou a ser oferecido pelo SUS para pacientes com alguns tipos de tumores. Na saúde suplementar, a faixa de cobertura é maior, podendo ser utilizada na avaliação de pacientes com melanoma, porém metade dos dispositivos estão localizados na região sudeste do país (SBMN, 2016).

4.4 Biopsia de linfonodo sentinela

Denomina-se linfonodo sentinela o primeiro linfonodo para o qual drena o tumor primário, nem sempre sendo o linfonodo mais próximo da lesão. Portanto, é o primeiro sítio de metástase linfonodal. A biópsia do linfonodo sentinela pode fornecer informações diagnósticas importantes para futuras decisões de tratamento. O estadiamento cirúrgico dos linfonodos regionais é baseado no risco de disseminação. As indicações para biópsia de linfonodo sentinela dos linfonodos regionais e a incorporação dos resultados no tratamento cirúrgico subsequente de pacientes com melanoma cutâneo são discutidas em cada caso (SWETTER et al., 2019).

O tecnécio 99 ou contraste corante azul pode ser usado tanto para o mapeamento pré-operatório quanto para a identificação do linfonodo sentinela na sala de cirurgia. A precisão é maior quando as duas modalidades são realizadas simultaneamente (SURASI; O'MALLEY; BHAMBHVANI, 2015).

Além disso, auxilia no estadiamento minimamente invasivo desenvolvido para estratificar ainda mais os pacientes com melanoma de acordo com a presença ou ausência de metástases nodais subclínicas (STATIUS et al., 2001). Pacientes com linfonodo sentinela positivo apresentam maior risco de recorrência e podem ser candidatos à dissecação completa dos linfonodos e ou terapia sistêmica adjuvante (JOHNSON et al., 2006).

A biópsia do linfonodo sentinela está associada ao aumento da sobrevida específica do melanoma, ou seja, sobrevida até a morte por melanoma, entre pacientes com melanomas de espessura intermediária com linfonodo positivo, de 1,2 a 3,5 mm (FARIES et al., 2017). Se o linfonodo sentinela for positivo, a linfadenectomia completa da cadeia linfática pode ser realizada. Se negativo, é lícito considerar que não há comprometimento metastático e não se impõe o esvaziamento linfonodal (GBM, 2019).

A biópsia do linfonodo sentinela é indicada nos casos de Breslow > 1 mm ou < 0,8 mm se houver: ulceração, invasão linfática, microsatelitose. Além disso, se a margem profunda for comprometida em casos de: recidiva local, lesão em mucosa, índice mitótico aumentado e para tumores melanocíticos de potencial maligno incerto (GBM, 2019) (COIT et al., 2019).

4.5 Radioterapia

A radioterapia pode ser uma opção de tratamento útil para pacientes com melanoma em alguns em alguns sítios anatômicos. Ela tem sido utilizada como terapia adjuvante após a excisão completa de um melanoma primário ou após linfadenectomia terapêutica para reduzir a taxa de recorrência local ou nodal para certos tipos de melanoma (SWETTER et al., 2019).

Com o desenvolvimento das novas terapias sistêmicas, a terapia alvo e a imunoterapia são as opções preferidas na maioria dos cenários clínicos de doença em estágio IV. Assim, o uso de radioterapia está reservado para palição, como no caso de metástases ósseas dolorosas, compressão da medula espinhal,

metástases cerebrais ou metástases de tecidos moles causando dor, sangramento ou obstrução. Cada vez mais, a radioterapia é usada como terapia de complementação para doença residual em pacientes que não alcançam uma resposta importante ao tratamento sistêmico (RAO et al, 2011). A consulta multidisciplinar envolvendo cirurgião oncológico, oncologista clínico e radioterapeuta, é necessária para garantir o atendimento ideal ao paciente.

4.6 Imunoterapia

A imunoterapia é uma importante modalidade de tratamento sistêmico para o melanoma metastático. As respostas à imunoterapia podem se desenvolver lentamente, e os pacientes podem ter uma piora transitória da doença antes que ela se estabilize ou o tumor regrida. Os pacientes que apresentam uma resposta contínua à imunoterapia devem ser reavaliados para possível ressecção cirúrgica de metástases residuais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

A inibição de uma molécula reguladora encontrada na superfície celular de células do sistema imune, chamada PD-1 (do inglês, programmed cell death), pode ser alcançada com imunoterapias como o pembrolizumabe ou o nivolumabe. Estas podem ser usadas como monoterapia ou em combinação com ipilimumabe, apresentando uma melhor eficácia (taxas de resposta e sobrevida livre de progressão) do que a terapia de agente único anti-PD-1 (BEAVER et al., 2018). A combinação de nivolumabe mais ipilimumabe também melhorou a sobrevida em comparação com ipilimumabe (LARKIN et al, 2015). Existem estudos prospectivos em andamento para explorar melhor essas descobertas. Até que uma plataforma sólida de dados seja esperada para ser liberada, as escolhas de tratamento devem ser realizadas com cautela por uma equipe multidisciplinar (CRITTENDEN et al, 2015).

4.7 Terapia direcionada

4.7.1 Mutações BRAF

Nos casos de melanoma não familiar ou esporádico, a mutação BRAF está presente em cerca de 50% dos casos de melanoma cutâneo (BAUER et al., 2011). Entre 15% e 25% dos casos de melanoma cutâneo ocorre mutação do NRAS, principalmente em áreas foto-expostas da pele. Essas mutações nos genes BRAF e NRAS são mutuamente exclusivas e causam a ativação constitutiva de serina-treonina quinases na via ERK-MAPK, resultando na oncogênese e o crescimento em células de melanoma (PLATZ et al., 2008).

Na maioria dos pacientes com melanoma positivo para mutação BRAF V600, a inibição de BRAF produz uma rápida regressão do tumor. A adição de inibição de MEK reduz a resistência e diminui a toxicidade cutânea observada com a inibição de BRAF por agente único (EROGLU et al., 2016).

4.7.2 Mutação KIT

A mutação KIT é mais frequente nos melanomas de mucosa (15 a 22%), acral e de áreas do corpo com dano solar crônico, sendo que nesses pacientes a mutação BRAF não está presente (WOODMAN; DAVIES, 2010). Apenas aproximadamente um terço dos melanomas com mutações no KIT respondem à terapia direcionada, e os pacientes com mutações ativadoras no KIT tiveram respostas clinicamente significativas em pequenos ensaios com agentes como o imatinibe (HODI 2008).

4.8 Quimioterapia citotóxica

A quimioterapia citotóxica (agente único ou combinação) não demonstrou melhorar a sobrevida geral em pacientes com melanoma avançado. No entanto, com o desenvolvimento de novas abordagens de imunoterapia e terapia direcionada para tumores com mutação de BRAF, a quimioterapia é agora geralmente restrita a linhas subsequentes de tratamento, ou não mais usada (JEFFREY, 2020).

4.9 Manejo por estágio

4.9.1 Estágio 0 (in situ)

O melanoma estágio 0 ou melanoma in situ é um câncer que não se desenvolveu além da epiderme, sendo o tratamento com cirurgia (excisão ampla). É recomendado uma margem de 0,5 a 1 cm, com avaliação cuidadosa da histopatologia para garantir a eliminação. Os cirurgiões geralmente podem selecionar uma margem de 1 cm em vez de 0,5 cm para o melanoma in situ em muitos locais (mas não na face) onde a pele é abundante e extensível.

Lesões localizadas em regiões onde há pele ampla para cobertura também são aqueles locais onde a lesão tem maior probabilidade de ser bem circunscrita e completamente ressecada com margens de 0,5 cm. Em áreas cosméticas e ou funcionalmente sensíveis (pele do rosto, canela, superfície plantar do pé), a margem mais estreita de 0,5 cm geralmente é suficiente. Iniciar com uma margem mais larga inicialmente na face pode ser desnecessariamente excessiva para a doença in situ.

Se a margem for inadequada, excisão adicional pode ser realizada; no entanto, isso não é necessário para a grande maioria das lesões. Além disso, se as bordas da amostra retirada contiverem células cancerígenas, pode ser feita uma nova excisão até que as margens fiquem livres (SWETTER et al., 2019).

A cirurgia micrográfica de Mohs também é usada para melanoma in situ localizados em áreas sensíveis do rosto e áreas selecionadas, sendo as taxas de recorrência local e sobrevida são semelhantes à excisão local ampla. Mohs é normalmente usada para melanoma in situ, tipo lentigo maligno, da cabeça e pescoço (incluindo rosto), particularmente em pacientes idosos (PHAN, LOYA, 2019) Se o melanoma cutâneo invasivo for identificado em uma seção de MOHS no intraoperatório, o tecido deve ser submetido a uma revisão formal da patologia (SWETTER et al., 2019). No estágio 0 (in situ), os exames de imagem e de laboratório de rotina não são recomendados (SILVA et al., 2020).

4.9.1.1 Manejo no HCS para estágio 0 (in situ)

Em caso de lesão suspeita o paciente será encaminhado para ambulatório o de cirurgia plástica do HCS para avaliação do médico e realização de excisão com margem mínima. Essa lesão será enviada para análise anatomopatológica. O paciente retornará para consulta no ambulatório de dermatologia com o resultado do exame. Caso o resultado seja melanoma estágio 0 (in situ), com margens comprometidas ou exíguas, o paciente será encaminhado novamente para o ambulatório de cirurgia plástica, para cirurgia de excisão com ampliação de margem para tratamento. Além disso, nesse estágio não é necessário exames laboratoriais, exames de imagem ou indicação de biópsia de linfonodo sentinela. Em suma, o paciente manterá acompanhamento com o ambulatório de dermatologia do Hospital Casa de Saúde (HCS) com a frequência definida pelo item 6.

4.9.2 Estágio I

No estágio I, o melanoma é tratado por excisão ampla de acordo com as diretrizes. A quantidade de pele normal a ser retirada dependerá da localização do melanoma. Se o melanoma é estágio IB ou tem outras características que o tornam mais propenso a se disseminar para os linfonodos é recomendada a biópsia do linfonodo sentinela. Se a biópsia do linfonodo sentinela for positiva, normalmente, recomenda-se a dissecação mais ampla de linfonodos (SWETTER et al., 2019).

Exames laboratoriais no estágio I podem ser feitos apenas para obtenção de uma avaliação basal, e para avaliar sinais e sintomas específicos, sendo avaliado cada caso. Exames de imagem de rotina não são recomendados se linfonodos clinicamente negativos e sem indicação de pesquisa de linfonodo sentinela, ou linfonodo sentinela negativo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020).

4.9.2.1 Manejo HCS para estágio I

Em caso de lesão suspeita o paciente será encaminhado para ambulatório de cirurgia plástica do HCS para avaliação do médico e realização de excisão com margem mínima recomendada. Essa lesão será enviada para análise anatomopatológica. O paciente retornará para consulta no ambulatório de dermatologia com o resultado do exame. A partir do anatomopatológico podemos dividir o estágio I em IA e IB.

Caso o resultado seja melanoma estágio IA, o paciente será encaminhado novamente para o ambulatório de cirurgia plástica para cirurgia de excisão com ampliação margem, nos casos de margens comprometidas ou exíguas. Além disso, nesse estágio não é necessário exames laboratoriais, exames de imagem e indicação de biópsia de linfonodo sentinela. Em suma, o paciente manterá acompanhamento com o ambulatório de dermatologia do HCS com a frequência definida pelo item 6.

Caso o resultado seja melanoma estágio IB será preenchida a folha da Secretaria Municipal de Saúde de Santa Maria de Referência/Contrarreferência (Anexo 1), com todos os detalhes do caso. O paciente aguardará a consulta com o ambulatório de cirurgia oncológica Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) para seu correto manejo, incluindo a excisão de margem ampla, biópsia de linfonodo sentinela e outras condutas conforme decisão da equipe. Avaliar a necessidade ultrassom e exames laboratoriais de acordo com cada caso, para auxílio do manejo posterior do paciente. Além disso, enquanto o paciente aguarda manejo pelo HUSM, ele continuará consultando no ambulatório de dermatologia do HCS com a frequência descrita pelo item 6.

4.9.3 Estágio II

O tratamento padrão para o melanoma estágio II é a excisão ampla. A quantidade de pele normal removida depende da espessura e localização do tumor. Como o melanoma pode se disseminar para os linfonodos próximos ao

tumor, muitos médicos recomendam também a biópsia do linfonodo sentinela. Se o linfonodo sentinela não contém células cancerígenas, não é necessário qualquer tratamento adicional, embora seja importante a realização do acompanhamento clínico. Se a biópsia do linfonodo sentinela contém células cancerígenas, poderá ser realizada a dissecação linfonodal, ou ser indicado um tratamento adjuvante com imunoterapia ou com terapia alvo (se o melanoma tiver uma mutação no gene BRAF) para diminuir a chance da recidiva (SWETTER et al., 2019).

4.9.3.1 Manejo no HCS para Estágio II

Em caso de lesão suspeita o paciente será encaminhado para ambulatório o de cirurgia plástica do HCS para avaliação do médico e realização de excisão com margem mínima recomendada. Essa lesão será enviada para análise anatomopatológica. O paciente retornará para consulta no ambulatório de dermatologia com o resultado do exame.

Caso o resultado seja melanoma estágio IIA, o paciente será encaminhado novamente para o ambulatório de cirurgia plástica para cirurgia de excisão com ampliação margem, nos casos de margens comprometidas ou exíguas, podendo ser considerada a pesquisa de linfonodo sentinela. Além disso, nesse estágio não é necessário exames laboratoriais, exames de imagem e indicação de biópsia de linfonodo sentinela. Em suma, o paciente manterá acompanhamento com o ambulatório de dermatologia do HCS com a frequência definida pelo item 6.

Caso o resultado seja estágio IIB ou IIC será preenchida a folha da Secretaria Municipal de Saúde de Santa Maria de Referência/Contrarreferência (Anexo 1), com todos os detalhes do caso. O paciente aguardará a consulta com o ambulatório de cirurgia oncológica do HUSM para seu correto manejo, incluindo a excisão de margem ampla quando indicada, biópsia de linfonodo sentinela e outras condutas conforme decisão da equipe. Avaliar a necessidade ultrassom e exames laboratoriais de acordo com cada caso, para auxílio do manejo posterior

do paciente. Além disso, enquanto o paciente aguarda manejo pelo HUSM, ele continuará consultando no ambulatório de dermatologia do HCS com a frequência descrita pelo item 6.

4.9.4 Estágio III

Nesse estágio, o tumor já atingiu os linfonodos quando diagnosticado. O tratamento cirúrgico para o estágio III, geralmente, requer excisão ampla do tumor primário, com dissecação dos linfonodos. Após a cirurgia, a terapia adjuvante com imunoterapia, ou com medicamentos de terapia alvo para tumores com alterações no gene BRAF, podem ajudar a evitar a recidiva.

Outros tratamentos possíveis incluem terapia alvo, imunoterapia, radioterapia ou quimioterapia. Alguns pacientes com melanoma estágio III podem não se beneficiar com os tratamentos atuais, portanto pode-se considerar a participação em um estudo clínico. (SWETTER et al., 2019).

4.9.4.1 Manejo no HCS para Estágio III

Em caso de lesão suspeita o paciente será encaminhado para ambulatório o de cirurgia plástica do HCS para avaliação do médico e realização de excisão com margem mínima. Essa lesão será enviada para análise anatomopatológica. O paciente retornará para consulta no ambulatório de dermatologia com o resultado do exame. O paciente retornará para consulta no ambulatório de dermatologia com o resultado do exame confirmando melanoma.

Será revisado a tabela 5 do estadiamento patológico, resultando em uma alta suspeita diagnóstica de estágio III. Assim, será preenchida a folha da Secretaria Municipal de Saúde de Santa Maria de Referência/Contrarreferência (Anexo 1), com todos os detalhes do caso, para confirmação do correto estágio do paciente, visto que o estágio III, doença no linfonodo, inclui metástases para linfonodos regionais ou em trânsito. O paciente aguardará a consulta com o ambulatório de cirurgia oncológica do HUSM para seu correto manejo, incluindo

a excisão de margem ampla quando indicada, biópsia de linfonodo sentinela e outras condutas conforme decisão da equipe.

Avaliar a necessidade de exames de imagem e exames laboratoriais, ressaltando que alguns exames podem ser requisitados pelo HCS para auxiliar no manejo posterior pelo HUSM. Logo, em caso linfonodo sentinela positivo (Estágio III de baixo risco) é sugerido realizar tomografias de tórax e abdome, incluir pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário. Caso linfonodo clinicamente positivo, confirmado por biópsia e/ou metástases em trânsito/ satelitose extensa (Estágio III de risco intermediário ou alto) é sugerido realizar tomografias de tórax e abdome, inclui imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário e considerar RNM do crânio. Além disso, enquanto o paciente aguarda manejo pelo HUSM, ele continuará consultando no ambulatório de dermatologia do HCS com a frequência descrita pelo item 6.

4.9.5 Estágio IV

Pacientes com doença metastática à distância, ou seja, em estágio IV, podem ser submetidos a confirmação histológica das metástases (SWETTER et al., 2019). Em instituições privadas, as análises genéticas (por exemplo, estado de mutação BRAF ou KIT) estão disponíveis para pacientes que estão sendo considerados para tratamento com terapia direcionada ou para participação em um ensaio clínico. As metástases cerebrais são frequentemente tratadas sem confirmação histológica (SILVA et al., 2020).

É importante considerar cuidadosamente os possíveis benefícios e efeitos colaterais de qualquer tratamento indicado antes de iniciá-lo, por isso é discutido individualmente cada caso e todas as opções terapêuticas. Como o melanoma estágio IV é difícil de ser tratado com as terapias atuais, os pacientes podem considerar participar de estudos clínicos. Muitos estudos em andamento estão avaliando novos medicamentos alvo, imunoterapia, drogas quimioterápicas e

combinações de diferentes tipos de tratamentos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Embora amplamente utilizado em instalações privadas, nem imunoterapias nem terapias-alvo são oferecidas para pacientes atendidos na rede pública de saúde no Brasil. Devido à reconhecida menor resposta da quimioterapia na doença metastática, muitos casos isolados são judicializados para receber tratamento com imunoterapia ou terapias-alvo (SILVA et al., 2020).

4.9.5.1 Manejo no HCS para estágio IV

Em caso de lesão suspeita o paciente será encaminhado para ambulatório o de cirurgia plástica do HCS para avaliação do médico e realização de excisão com margem mínima. Essa lesão será enviada para análise anatomopatológica. O paciente retornará para consulta no ambulatório de dermatologia com o resultado do exame.

Será revisado a tabela 5 do estadiamento patológico, resultando em uma alta suspeita diagnóstica de estágio IV. Assim, será preenchida a folha da Secretaria Municipal de Saúde de Santa Maria de Referência/Contrarreferência (Anexo 1), com todos os detalhes do caso, para confirmação do correto estágio do paciente, visto que o estágio IV, inclui metástases. O paciente aguardará a consulta com o ambulatório de Oncologia do HUSM, para realizar o estadiamento completo e definir o plano terapêutico.

Avaliar a necessidade de exames de imagem e exames laboratoriais, ressaltando que alguns exames podem ser requisitados pelo HCS para auxiliar no manejo posterior pelo HUSM. Logo, é sugerido tomografias de tórax e abdome, ressonância do crânio, imagem da pelve ou pescoço a depender da localização do tumor primário. Além disso, enquanto o paciente aguarda manejo pelo HUSM, ele continuará consultando no ambulatório de dermatologia do HCS com a frequência escrita pelo item 6.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Como critério de inclusão para o protocolo foram selecionados os artigos científicos, com foco em pesquisa empírica ou revisão bibliográfica, publicados nos últimos vinte e anos, tendo enfoque principal nos últimos 5 anos. Por sua vez, foram objeto de exclusão os artigos científicos, com foco em pesquisa empírica ou revisão bibliográfica, publicados há mais de vinte anos.

6 MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

No caso de acompanhamento de lesões suspeitas que não foram excisadas manter o prontuário atualizado, com documentação clínica inicial do tamanho e aparência da lesão e, se possível, imagens clínicas e dermatoscópicas iniciais de lesões suspeitas que não foram excisadas e devem ser obtidas no momento do primeiro exame e armazenadas para comparação. Essas lesões devem ser examinadas três meses após o exame inicial e comparadas com as imagens basais para detectar possíveis alterações e sinais precoces de melanoma. A documentação dermatoscópica digital sequencial é especialmente útil para pacientes com múltiplos nevos atípicos, pois permite a detecção de melanoma e reduz o número de excisões desnecessárias (GARBE et al, 2019). Considerar também ultrassonografia para seguimento da cadeia linfonodal de drenagem nos casos de linfonodo sentinela positivo nos quais foi optado pela não realização da linfadenectomia, bem como nos casos em que havia indicação da pesquisa do linfonodo sentinela, mas que, por alguma razão, não foi realizada.

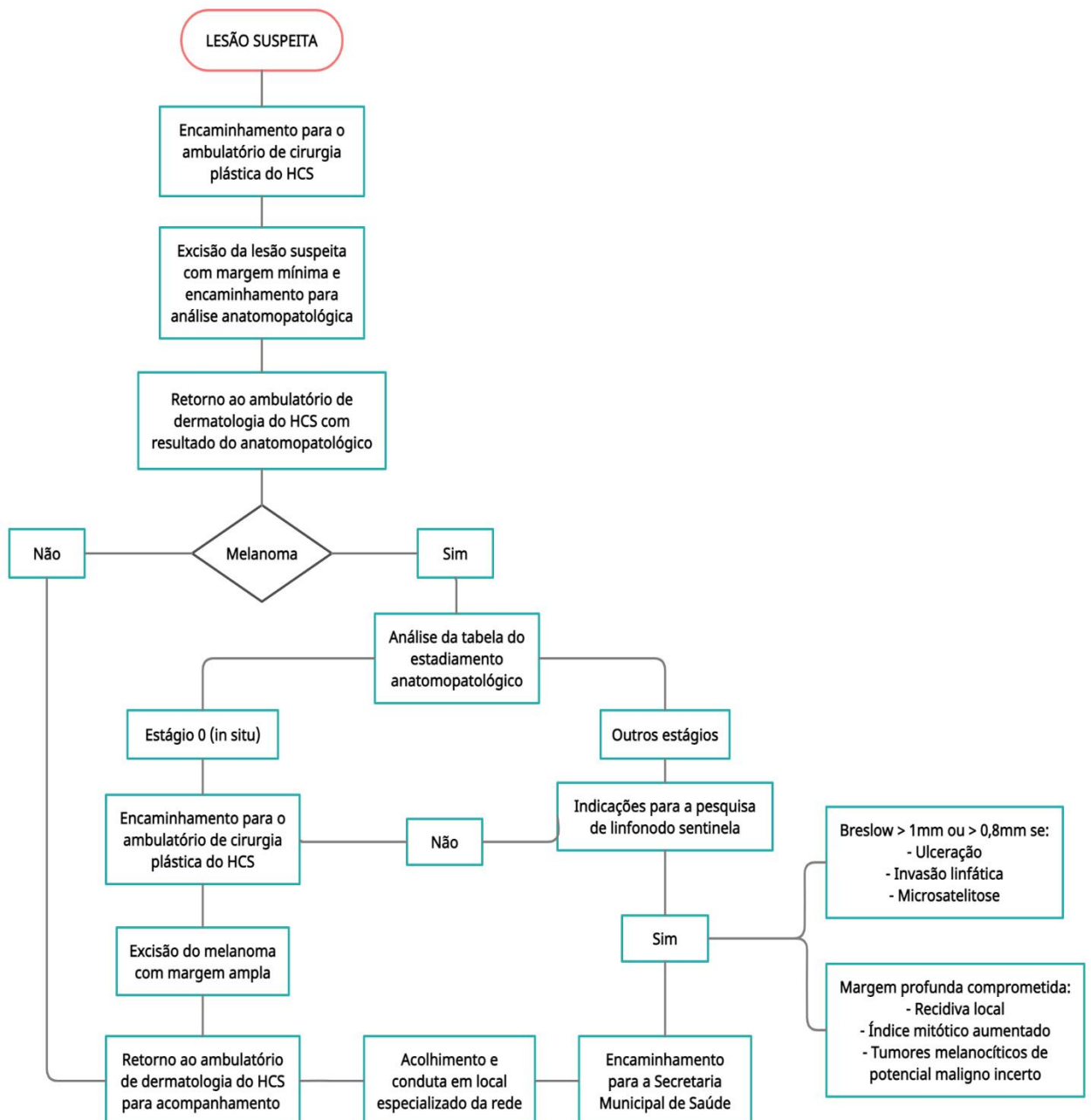
Seguimento após diagnóstico, tratamento da doença localizada e ou em acompanhamento concomitante com a cirurgia oncológica e ambulatório de oncologia do HUSM, deve seguir as seguintes recomendações:

- Manter o paciente vinculado no ambulatório de dermatologia do HCS, atualizando corretamente o prontuário, constando história e exame físico, com ênfase na possibilidade de recidiva cutânea local e regional, com intervalo de avaliação ajustado ao risco à apresentação inicial.
- Consultar a cada 3 meses durante o primeiro ano do diagnóstico de melanoma, consultar a cada 6 meses durante o segundo ano de diagnóstico e após consultar anual para toda a vida.

Relembrando que mesmo que o paciente possua vínculo com os ambulatórios de oncologia clínica, cirurgia oncologia e dermatologia do HUSM, se

possuir interesse, pode manter-se vinculado ao ambulatório de dermatologia do HCS, de acordo a regularidade de consultas descrita anteriormente.

7 FLUXOGRAMA



7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Risk Factors for Melanoma Skin Cancer**. 2016. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Acesso em: 13 de abr. de 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Melanoma treating**. 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating/surgery.html>. Acesso em: 24 de nov. de 2020

AMIN, M. B., *et al.* **American Joint Committee Cancer Staging Manual**. 8ª ed. New York: Springer, 2017.

Australian Institute of Health and Welfare. Cancer survival and prevalence in Australia: period estimates from 1982 to 2010. **Asia Pac J Clin Oncol**. v. 9, n. 1, p. 29-39, 2013.

BALCH, C. M., *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. **J Clin Oncol**. v. 36, n. 27, p. 199-206, 2009.

BAUER, J., *et al.* BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, the anatomical site of the primary tumor and the degree of solar elastosis at the site of the primary tumor. **Pigment Cell Melanoma Res**. v. 24, n. 2, p. 345-351, 2011.

BEAVER, J. A., *et al.* Melanoma patients treated with an anti-PD-1 antibody in addition to RECIST progression: a combined analysis from the US Food and Drug Administration. **Lancet Oncol.** v. 19, n. 229, 2018.

BELFORT, F., WAISNTEIN, A. **Melanoma Diagnóstico e Tratamento.** 2ª ed. Lemar, 2010.

BERMUDEZ, Y. Ultraviolet involvement in melanocyte transformation to melanoma. **Jornal Brasileiro de Dermatologia.** v. 6, n. 171, p. 1289, 2014.

BURMEISTER, B. H., *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.** v. 6, n. 13, p. 589-597, 2012.

Brasil: estimativa dos casos novos. 2020b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>. Acesso em: 16 de abr. de 2020.

Câncer de pele melanoma. 2020a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>. Acesso em: 13 de abr. de 2020.

COIT, D. G., *et al.* Cutaneous Melanoma Version 2.2019. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network.** v. 17, n. 4, 2019.

CRITTENDEN, M., *et al.* Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. **Semin Radiat Oncol.** v. 25, n. 1, p. 54-64, 2015.

DUMMER, R., *et al.* The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. **Swiss Med Wkly.** v. 146, 2016.

EDGE, S. B., *et al.* **American Joint Committee Cancer Staging Manual.** 7^a ed. New York: Springer, 2010.

EISENBERG, A. L. A. **TNM: classificação de tumores malignos.** 6^a ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004, p. 254.

EROGLU, R. Z., *et al.* Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. **A Ther Adv Med Oncol.** v. 8, n. 1, p. 48, 2016.

FARIES, M. B., *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. **N Engl J Med.** v. 376, n. 23. p. 211-222, 2017.

FILOSA, A., FILOSA, G. Melanoma Diagnosis: The Importance of Histopathological Report. **Dermatopathology.** v. 1, n. 1, p. 41-43, 2018.

GARBE C., *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnosis - update 2019. **Eur J Cancer.** v. 126, p. 141-158, 2020.

Melanoma. Grupo Brasileiro de Melanoma, 2019. Publicação oficial GBM. Disponível em: <https://gbm.org.br/boletim-gbm/>. Acesso em: 13 de dez. de 2020.

GROB, J. J., *et al.* Melanoma. **Rook's Textbook of Dermatology**. 9. ed., v. 4, c. 143, 2016.

JEFFREY, A. S. **Cytotoxic chemotherapy for metastatic melanoma**. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cytotoxic-chemotherapy-for-metastatic-melanoma?search=quimioterapia%20e%20melanoma&source=search>. Acesso em: 23 de nov. de 2020.

JOHNSON, T. M., *et al.* The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence killer. **J Am Acad Dermatol**. v. 54, n. 1, p. 19-27, 2006.

LARKIN J., *et al.* Nivolumabe e ipilimumabe combinados ou monoterapia no melanoma não tratado. **N Engl J Med**. v. 373, n. 1, p. 23, 2015.

LEBOIT, P. E., *et al.* Pathology and Genetics of Tumors of the Skins. **Lyon: IARC Press**. 2006.

LIU, V., MIHM, M. C. Pathology of malignant melanoma. **Surg Clin North Am**. v. 83, n.1, 2003.

Melanoma maligno da pele (taxas brutas). 2020c. Disponível em <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/melanoma-maligno-da-pele>. Acesso em: 16 de abr. de 2020.

MELO, A. C., *et al.* Melanoma signature in Brazil. **Melanoma Research**. v. 28, n. 6, 2018.

MOREIRA, R. B., *et al.* Algoritmo de manejo do melanoma cutâneo metastático. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica.** n. 37, v. 10, 2014.

NCCN. Practice Guidelines in Oncology: Cutaneous Melanoma. Version 2.2019. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network.** v. 17, n. 4, abr 2019.

O que é câncer? 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 13 de abr. de 2020.

PATRAVALA, S., *et al.* Discordance of histopathologic parameters in cutaneous melanoma: clinical implication. **J Am Acad Dermatol.** v. 74, n. 1, p. 75-80, 2016.

PHAN, K., LOYA, A. Mohs micrographic surgery versus wide local excision for melanoma in situ: analysis of a national database. **Int J Dermatol.** v. 58, n. 6, p. 697, jan 2019.

PLATZ A., *et al.* Human cutaneous melanoma; a review of the frequencies of NRAS and BRAF mutations in relation to the histogenetic and local subclass of the body. **Mol Oncol.** v. 1, n. 4, p. 395-405, 2008.

PRIETO, V. G., SHEA, C. R. Immunohistochemistry of melanocytic proliferation. **Arch Pathol Lab Med.** v. 7, n. 135, p. 853-859, 2011.

RAO, N. G., *et al.* The role of radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. **Surg Oncol Clin N Am.** v. 20, p.115, 2011.

RIVITTI, E. **Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti**. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.

SALERNI, G., *et al.* Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 67, n. 1, 2012.

SBMN. **Acesso tecnologia é deficitário e assimétrico no País**. 2016. Disponível em: [http://sbmn.org.br / pet-ct- acesso-a-tecnologia-deficitario-e-assimetrico-no-pais-prejudica-assistencia-a-populacao-brasileira /](http://sbmn.org.br/pet-ct-acesso-a-tecnologia-deficitario-e-assimetrico-no-pais-prejudica-assistencia-a-populacao-brasileira/). Acesso em: 7 de dez. de 2020.

SILVA, M. F., *et al.* **Cancer Management in Latin America: Melanoma to Cost-effectiveness**. Nova Science Pub Inc. mar 2020.

SINGH, B. P., SALAMA, A. K. Updates in Therapy for Advanced Melanoma. **Cancers**. v. 1, n. 8, 2016.

SMYTH, E. C., *et al.* Histology and results of lung lesions recently detected in patients with melanoma. **Ann Oncol**. v. 23, n. 3, p. 577-582, 2012.

STATIUS, M. G., *et al.* The status of the sentinel lymph node is an important factor in predicting the clinical outcome in patients with cutaneous melanoma in stage I or I. **Cancer**. v. 91, n. 12, p. 2401-2408, 2001.

SURASI, D. S., O'MALLEY, J., BHAMBHVANI, P. J. 99mTc-Tilmanocept: um novo agente molecular para mapeamento linfático e localização de linfonodo sentinela. **Nucl Med Technol.** v. 43, n. 2, pg 87, 2015.

SWETTER, S. M., *et al.* Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. **J Am Acad Dermatol.** v. 80, n. 1, jan 2019.

TSAO, H., *et al.* Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. **J Am Acad Dermatol.** v. 4, n. 72, p. 717-723, 2015.

VAN DER PLOEG, A. P., *et al.* The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. **Eur J Cancer.** v. 1, n. 50, 2014.

VAZQUEZ, V. L., *et al.* Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. **BMC Res Notes.** v. 4, n. 8, 2015.

VESTERGAARD, M. E., *et al.* Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. **British Journal of Dermatology.** v. 159, n. 3, 2008.

WHEATLEY, K., *et al.* Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and assessment of Bayesian probability. **Cancer Treat Rev.** v. 42, n. 73, 2016.

WOODMAN, S. E., DAVIES, M. A. Targeting KIT in melanoma: a paradigm of molecular medicine and targeted therapy. **Biochem Pharmacol.** v. 80, n. 5, p. 568-574, 2010.

8 ANEXO

Anexo 1: Secretaria Municipal de Saúde de Santa Maria
Referência/Contrarreferência



SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SANTA MARIA
REFERÊNCIA /CONTRA-REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE	
NOME DO PACIENTE: _____	SEXO: _____ COR: _____
FILIAÇÃO: _____ E _____	
DATA NASCIMENTO: ____/____/____	FONE: _____
ENDEREÇO: _____	
CARTÃO SUS: _____	RG: _____ CPF: _____
UNIDADE SOLICITANTE: _____	MÉDICO SOLICITANTE: _____
INFORMAÇÕES PARA REFERÊNCIA – (PREENCHIDO PELO MÉDICO SOLICITANTE)	
HISTÓRIA CLÍNICA: _____	

EXAME FÍSICO FC: bpm: PA: mmHg:	EXAME REALIZADOS:
_____	_____
_____	_____
HIPÓTESE DIAGNÓSTICA: _____	

CID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
DATA: ____/____/____	CARIMBO E ASSINATURA DO MÉDICO
REFERENCIAMENTO (ENCAMINHAMENTO)	
UNIDADE REFERENCIADA: _____	
ESPECIALIDADE: _____	PROFISSIONAL: _____
AGENDAMENTO – SECRETARIA DE SAÚDE	
DATA DA CONSULTA: ____/____/____	HORA: _____ LOCAL: _____ FONE: _____
INFORMAÇÕES DE CONTRA – REFERÊNCIA	
DIAGNÓSTICO: _____	

CONDUTA: _____	

DATA: ____/____/____	CARIMBO E ASSINATURA DO MÉDICO