

PORTARIA Nº

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso da atribuição que lhe confere o art. 50 do Anexo I do Decreto nº 7.530, de 21 de julho de 2011, e

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

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

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Atenção Especializada (DAE/SAS/MS) a respeito da matéria, resolve:

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

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

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

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

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS
MELANOMA CUTÂNEO

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A busca na base de dados da Medline/Pubmed (acesso em 04/05/2011) foi feita utilizando-se os termos "Melanoma/drug therapy"[Mesh] OR "Melanoma/immunology"[Mesh] OR "Melanoma/radiotherapy"[Mesh] OR "Melanoma/surgery"[Mesh] OR "Melanoma/therapy"[Mesh] restringindo-se para estudos em humanos em inglês, utilizando-se os filtros "Meta-Analysis", "Randomized Controlled Trial" e "Clinical Trial, Phase III Trial". Assim foram obtidos 595 estudos. Quando restrito somente para meta-análises obteve-se 49 estudos.

A busca na base de dados EMBASE (acesso em 07/06/2011) foi feita utilizando-se os termos 'melanoma'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim AND ('meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'systematic review'/de) AND 'melanoma'/de AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de). Assim foram obtidos 257 estudos.

A busca na base de dados Cochrane (acesso em 04/05/2011) foi feita utilizando-se o termo "melanoma", sendo localizadas 3 revisões sistemáticas relacionadas ao tema.

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

A qualidade de todos os estudos individuais foi avaliada independentemente por dois revisores utilizando o texto completo. Foi avaliado um total de 309 estudos clínicos pelos termos da busca. Um total de 48 artigos foi selecionado pelos objetivos da pesquisa para uma avaliação completa contemplando artigos relacionados com diagnóstico, com o tratamento cirúrgico, com o tratamento adjuvante, e artigos relacionados com tratamento sistêmico de doença avançada. Foram ainda selecionados ECR de relevância clínica. Quando houvesse mais de uma meta-análise ou revisões sistemáticas sobre o mesmo tema, as mais recentes foram as consideradas para a elaboração destas Diretrizes.

2 INTRODUÇÃO

O melanoma maligno é, entre as neoplasias malignas de pele, o de pior prognóstico e tem sua origem a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo seu principal sítio primário a pele. A maioria dos melanomas (70%) se desenvolve na

normal, e os demais têm origem de nevus melanocíticos pré-existent [1]. O desenvolvimento do tumor é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular. Estas alterações podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais, ou por alteração estrutural dos cromossomos.

Os melanomas apresentam uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, sendo seguido por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e não tratado no início, o melanoma tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação [1, 2].

O melanoma é o menos frequente entre os tumores de pele (que também incluem carcinomas basocelulares e epidermóides), representando 4% do total dos cânceres cutâneos [3]. Entretanto, apesar de ter uma incidência relativamente baixa, assume grande importância devido ao seu elevado potencial de gerar metástases e a sua letalidade. Muito mais frequente em pessoas de pele clara, o melanoma afeta principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos [4]. O melanoma cutâneo acomete ambos os sexos em igual proporção, sendo no homem mais comum no dorso e na mulher nos membros inferiores [1].

Um importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os pacientes com fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, aqueles que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de bronzear-se [5-6]. Outros fatores de risco para desenvolvimento de melanoma cutâneo são a presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevus atípicos ou grande número de nevus comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância) [2,6-7], uso de camisas de bronzamento e melanoma cutâneo prévio. A história familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevus atípicos também é fator importante. A presença de mutações nos genes CDKN2A e CDK4 fora detectada em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60% a 90% para esta neoplasia [1].

Tem-se observado atualmente um expressivo crescimento das taxas de incidência desta neoplasia nas populações de fototipos claros em todo o mundo [7-8] - provavelmente em função da interação de fatores ambientais, comportamentais e fenotípicos [9]. O Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, estimou que no ano de 2010 tenham sido diagnosticados 5.930 novos casos de melanoma cutâneo no Brasil, sendo 2.960 entre homens e 2.970 entre mulheres. O número de mortes por melanoma em 2008 foi estimado em 1.303, sendo 749 homens e 554 mulheres [3].

Os esforços para reduzir a incidência de melanoma cutâneo têm se focado na identificação dos indivíduos de alto risco para desenvolver esta neoplasia e na proteção solar. Pessoas com fototipos claros, facilidade de se queimar, cabelos ruivos ou loiros ou olhos verdes ou azuis têm um risco aumentado para melanoma cutâneo, quando comparadas com a população em geral. Como os demais tipos de câncer de pele, a prevenção constitui-se basicamente na proteção solar, seja com cuidados de horário (evitando exposição solar entre 10hs e 16hs), ou principalmente com uso de barreiras físicas, como chapéu, guarda-sol e camiseta. O uso de filtros solares permanece ainda como tema controverso para a redução da incidência de melanoma cutâneo e diminuição da mortalidade por esta doença [10-12]. O diagnóstico precoce desempenha importante papel. O INCA estimula o auto-exame periódico da pele à procura de lesões suspeitas e orienta sobre sinais de alerta que devem estimular o indivíduo a procurar orientação médica [7,9,13-15].

Nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma, principalmente devido à sua detecção precoce. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e 56% nos países em desenvolvimento. [3,8]. O melanoma geralmente tem um bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estágio inicial. Devido a isso, a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.

O principal fator prognóstico dos tumores primários é a profundidade da sua invasão (espessura) [2]. Na sequência, a ulceração, também reconhecida pelo exame patológico, é o segundo fator prognóstico independente mais importante [1], mas também são relevantes a ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, a alta taxa mitótica, a invasão vascular, a invasão linfonodal e as metástases à distância.

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
D03 Melanoma in situ
D03.0 Melanoma in situ do lábio
D03.1 Melanoma in situ da pálpebra, incluindo o canto
D03.2 Melanoma in situ da orelha e do conduto auditivo

externo
D03.3 Melanoma in situ de outras partes, e de partes não especificadas da face

D03.4 Melanoma in situ do couro cabeludo e do pescoço

D03.5 Melanoma in situ do tronco

D03.6 Melanoma in situ dos membros superiores, incluindo

ombro
D03.7 Melanoma in situ dos membros inferiores, incluindo

quadril
D03.8 Melanoma in situ de outras localizações

D03.9 Melanoma in situ, não especificado

O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Para os pacientes com doença avançada, as únicas variáveis de significado prognóstico são o número de metástases locais, ressecabilidade cirúrgica, duração da remissão e localização das metástases. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado, com sobrevida média de 6 a 9 meses após o reconhecimento da disseminação metastática. Apesar dos avanços na quimioterapia, inclusive na imunoterapia, o sucesso no tratamento medicamentoso do melanoma avançado permanece com limitações, e o prognóstico da doença metastática é reservado [1].

DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico parte da suspeita clínica de uma lesão de pele. Geralmente, o paciente se queixa do surgimento de uma nova lesão pigmentada, ou modificações de tamanho, forma ou cor de um nevo melanocítico pré-existente. Características como assimetria (A), bordas irregulares ou mal definidas (B), coloração mista (C) e diâmetro maior do que 5 mm (D), chamados critérios ABCD, são achados reconhecidamente suspeitos quando presentes em lesões melanocíticas e já podem ser detectadas nas fases iniciais de desenvolvimento do tumor [2].

A dermatoscopia é um método não invasivo que permite visualizar in vivo a distribuição da melanina na epiderme e derme superficial e analisar mais detalhadamente as lesões pigmentares, permitindo diferenciar, muitas vezes, outras doenças clinicamente confundidas com melanoma, como carcinomas basocelulares pigmentados e ceratoses seborreicas. Este método é de extrema utilidade, quando empregado por profissional experiente [14]. Estudos demonstram uma maior especificidade da dermatoscopia em relação ao exame da lesão a olho nu. São critérios dermatoscópicos sugestivos do diagnóstico de melanoma: pigmentação assimétrica, pseudópodes (estruturas irregulares na periferia da lesão), véu cinza azulado (áreas de regressão tumoral) e arquitetura vascular atípica [1,16].

4.2 BIÓPSIA EXCISIONAL E CONFIRMAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Os pacientes com lesões suspeitas de melanoma devem realizar biópsia excisional da lesão com margens de 1-2 mm de pele normal, sendo o diagnóstico confirmado pelo exame histopatológico da lesão. A biópsia incisional é aceitável somente quando a excisional não puder ser realizada, devido ao tamanho ou localização da lesão. Nestes casos, a escolha do local a ser biopsiado deve ser a porção mais enegrecida ou mais elevada da lesão clínica. Raspagens (shavings) e curetagens são completamente contraindicados como métodos para biópsia porque impossibilitam a avaliação de toda a espessura tumoral e realização do estadiamento pelo exame histopatológico [2].

Devem ser descritos no exame anátomo-patológico os seguintes achados: diagnóstico e subtipo de melanoma, margens, presença de crescimento radial somente ou vertical associado, espessura tumoral (nível de Clark e índice de Breslow), presença de ulceração, invasão vascular ou perineural, regressão, infiltrado inflamatório e número de mitoses [1,9].

A profundidade (invasão) do tumor é um determinante fundamental do prognóstico e do tratamento e é descrita de duas maneiras: o índice de Breslow, que avalia a profundidade do tumor em milímetros (que atualmente é o principal fator usado para estadiamento do melanoma cutâneo e base indispensável para o tratamento), e o nível de Clark, que descreve a invasão neoplásica em cinco níveis em relação às camadas da pele [6, 9]:

- Nível I: o tumor envolve somente a epiderme;
- Nível II: envolve a epiderme e parte da derme papilar;
- ...Nível III: o tumor preenche a derme papilar;
- Nível IV: envolve a derme reticular; e
- Nível V: invade as camadas de gordura da pele - a hipoderme.

4.3. ESTADIAMENTO

A extensão do tumor na pele e além dela (estadiamento clínico) é que definirá o tratamento clínico e o prognóstico dos pacientes. A definição do estágio clínico é realizada pela definição dos critérios de tamanho do tumor em relação à profundidade na derme (T, definido patologicamente - pT1 a pT4), acometimento linfonodal (N0 a N3) e ausência (M0) ou presença (M1) de metástase à distância, adotando-se as seguintes categorias e subcategorias [15,17]:

GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS CLÍNICOS (EC)			
Estádio 0	pTis (*)	N0	M0
		Estádio I	
Estádio IA	pT1a	N0	M0
Estádio IB	pT1b	N0	M0
Estádio II			
Estádio IIA	pT2a	N0	M0
	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Estádio IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Estádio IIC	pT4b	N0	M0

Estádio III

Estádio IIIA	pT1a-4a	N1a, 2a	M0
Estádio IIIB	pT1a-4a	N1b, 2b, 2c	M0
	pT1b-4b	N1a, 2a, 2c	M0
Estádio IIIC	pT1b-4b	N1b, 2b	M0
	Qualquer pT	N3	M0
Estádio IV	Qualquer pT	Qualquer N	M1

(*) pTis - Tumor in situ

Recomendação quanto aos exames de estadiamento e de decisões terapêuticas:

Estádio clínico I e II sem linfonodo sentinela positivo microscopicamente e índice de Breslow abaixo de 4mm sem ulceração: obter radiografia simples de tórax, dosagem sérica de desidrogenase láctica (DHL) e provas de função hepática.

Estádio clínico I e II com comprometimento nodal macroscópico ou linfonodo sentinela positivo microscopicamente e índice de Breslow acima de 4mm ou com ulceração: obter hemograma, provas de função hepática, DHL, tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen.

Estádio III e IV: obter hemograma, provas de função hepática, DHL e TC de tórax e abdômen.

Se, com estes exames, há suspeita de doença visceral, deve-se realizar uma punção aspirativa com agulha fina guiada por exame de imagem ou uma biópsia aberta da área suspeita; e, quando positivo para malignidade, devem-se considerar as opções terapêuticas a seguir, detalhadas no item 5 - Opções Terapêuticas):

metástase solitária ou limitada: considerar ressecção, ou considerar terapia sistêmica, principalmente quando há progressão da metástase;

metástases disseminadas não acometendo o Sistema Nervoso Central (SNC): considerar terapia sistêmica;

metástases disseminadas acometendo o Sistema Nervoso Central: considerar uso de cirurgia/radioterapia ou terapia sistêmica.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário [8,13].

5.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO

5.1.1 AMPLIAÇÃO DE MARGENS

Após o diagnóstico e o estadiamento, quando o tumor não é metastático, é realizada a ampliação da excisão local, pois a excisão com margens estreitas é acompanhada geralmente por recidiva local, já que lesões satélites são bastante comuns [2,9]. A definição da margem a ser ampliada é definida pela espessura tumoral. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2011 [18] mostra que não existe diferença significativa para a sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre a realização de ampliação de margens amplas (maiores de 4-5 cm) ou reduzidas. Este estudo corrobora meta-análises anteriores [19-22] e recomenda as seguintes margens:

Melanoma in situ: margem de 0,5 cm ou Nível I de Clark;

Melanoma com espessura menor de 1 mm ou Nível de Clark maior de II e menor ou igual a III: 1,0 cm de margem;

Melanoma com espessura menor ou igual a 1 mm e Nível de Clark igual ou maior a IV ou com ulceração: 1,0 cm de margem - considerar biópsia de linfonodo sentinela;

Melanoma com espessura entre 1,01 e 2,00 mm: 1,0 a 2,0 cm de margem - considerar biópsia de linfonodo sentinela;

Melanoma com espessura entre 2,01 e 4,00 mm: margem igual ou maior que 2,00 cm - considerar biópsia de linfonodo sentinela.

5.1.2 LINFONODO SENTINELA

No passado, havia controvérsias com relação à dissecação eletiva dos linfonodos da cadeia de drenagem da área topográfica do melanoma. A biópsia do primeiro linfonodo de drenagem (Linfonodo Sentinela - LS) permite a avaliação do acometimento linfático regional. Não havendo metástase no LS, há mais de 95% de possibilidade de que não haja doença metastática naquela cadeia. A retirada de amostra do LS poupa os pacientes da morbidade associada com dissecações linfáticas extensas e por vezes desnecessárias [18].

A indicação para realização de biópsia do LS é um assunto amplamente discutido. O Grupo Brasileiro de Melanoma - GBM (acesso: www.gbm.org.br) indica que o procedimento deve ser realizado em casos de lesões que apresentem índice de Breslow maior ou igual a 0,76 cm, sem evidências clínicas, radiológicas ou histopatológicas de metástase, e em casos de lesões menores que 0,76 cm associadas a ulceração ou regressão tumoral.

É realizada a linfocintilografia pré-operatória para determinar o primeiro linfonodo de drenagem da cadeia linfonodal acometida pelo tumor. Realiza-se com o uso de corante azul patente e o gama probe intra-operatório. É realizada então a biópsia do LS (determinado pela linfocintilografia) e procedido ao exame patológico. Caso haja LS positivo, a linfadectomia deve ser realizada [23]. Quando há ausência de metástase para linfonodo, o paciente é acompanhado clinicamente e com exames periódicos, e, ficando o linfonodo acometido pelo melanoma, indica-se a linfadectomia seletiva. Apenas a retirada dos linfonodos regionais metastáticos não aumenta comprovadamente a sobrevida dos doentes, mas diminui a recorrência local e auxilia na identificação dos pacientes que podem ser beneficiados pela terapia adjuvante - tratamento complementar para o tumor primário [24].

5.1.3 ESVAZIAMENTO LINFÁTICO E RESSECÇÃO

Pacientes com linfonodos palpáveis ou com biópsia positiva para linfonodo sentinela devem ser submetidos à dissecação formal de todos os linfonodos da respectiva cadeia de drenagem. A presença de metástases linfáticas pode significar doença sistêmica, o que confere ao paciente um prognóstico sobrevida de 40% em 5 anos [2].

5.1.4 RESSECÇÃO DE METÁSTASES À DISTÂNCIA

Pode-se recomendar em alguns casos selecionados. Baseia-se em relatos de séries de pacientes com metástase pulmonar, hepática ou cerebral única, que, após a ressecção cirúrgica, apresentaram maior

sobrevida em comparação com casos não operados [25]. Existem também relatos de casos com longas sobrevidas e mesmo cura em pacientes submetidos à ressecção de metástase isolada tardia. A intenção de uma ressecção curativa de metástase pode ser considerada para pacientes com estado geral preservado, longo tempo de evolução livre de recidivas e tumores com comportamento biológico menos agressivo que possibilitam ressecções de menor morbi-mortalidade.

5.2 TRATAMENTO ADJUVANTE SISTÊMICO

A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se ao diagnóstico em estágios iniciais da doença (I e IIA): tumor localizado ou menor de 4 mm de espessura, sem ulceração ou igual ou menor de 2 mm de espessura com ulceração) tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos [1,2,8]. Nesses pacientes, a cirurgia é curativa em 70% a 90% dos casos. Em comparação, a doença em estágio IIB (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura, sem ulceração, ou com 2,01-4,0 mm de espessura com ulceração), em estágio IIC (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura com ulceração) ou em estágio da doença III (acometimento linfático regional) estão associados com um risco de 30% a 80% de recorrência. Estes grupos de alto risco têm sido o foco principal dos estudos que avaliaram a eficácia da terapia adjuvante [2,8].

Nos últimos 30 anos, uma série de terapias tem sido testada em um esforço para reduzir as taxas de recorrência em populações de alto risco, incluindo a quimioterapia adjuvante com antineoplásicos como a dacarbazina, ou agentes com ação autoimune e vacinas, como a vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) e Corynebacterium parvum, ou levamisol e agentes hormonais, tais como acetato de megestrol. Apesar de resultados iniciais promissores, nenhum destes agentes utilizados isoladamente ou em combinação provou benefício quando comparado a qualquer observação ou placebo em ensaios clínicos randomizados (ECR) [6,9].

Os resultados mais promissores foram relatados com alfa-interferona (a-IFN), que se tornou uma opção de tratamento na Europa e EUA para pacientes com melanoma ressecado com linfonodo positivo (estádio clínico III) e pode ser considerado para pacientes com linfonodos negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30% a 40% ou mais (estádio IIB e IIC) [6,9].

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) com altas doses de a-IFN adjuvante (indução de 20 milhões de unidades internacionais (UI)/m2/dia de D1-D5 durante 4 semanas seguido de manutenção 10 milhões de UI/m2, 3 vezes por semana, durante 11 meses - ECOG1684) mostraram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de recidiva. No entanto, os resultados em termos de sobrevida global têm sido conflitantes [26-30]. Vários ECR avaliaram doses mais baixas (indução de 10 milhões de UI/dia de D1-D5 durante 4 semanas seguida de 5 milhões de UI, 3 vezes por semana durante 2 anos - EORTC 18952) de a-IFN isoladamente ou em combinação com interleucina-2 (IL-2) para determinar se eficácia semelhante poderia ser alcançada com menor toxicidade. Embora alguns desses estudos tenham demonstrado um benefício na sobrevida livre de recidiva para o braço de a-IFN em relação ao placebo, principalmente em pacientes com melanomas de 1,5-4 mm de espessura, este benefício foi perdido assim que o tratamento foi interrompido, levantando a possibilidade de que o tratamento prolongado pode ser necessário [31-33]. Globalmente, os ECRs com doses intermediárias ou baixas demonstraram menos benefícios do que a observada com altas doses de a-IFN adjuvante em termos de sobrevida global.

O estudo EORTC 18952 [34] com a-IFN em doses intermediárias no braço com duração de 25 meses mostrou um aumento absoluto de 7,2% no intervalo livre de metástase e de 5,4% em sobrevida global. Em pacientes com doença de pouco volume (acometimento linfonodal microscópico), a magnitude da redução de risco foi maior. Outro estudo com a-IFN peguado com duração de 5 anos versus observação (EORTC 18991) [35] não demonstrou aumento de sobrevida global (HR 0,90 IC95% 0,77-1,06, p = 0,2). Eggermont e colegas, em uma análise combinada destes dois estudos, não demonstrou benefícios sobre a sobrevida global dos doentes [36].

Wheatley et al. [37] realizaram a primeira importante meta-análise da literatura baseada em estudos randomizados de a-IFN adjuvante versus observação em pacientes com melanoma de alto risco. A análise de 12 estudos permitiu aos autores concluir que a sobrevida livre de recidiva foi melhor com a-IFN (HR para recidiva, 0,83, 95% CI, 0,77-0,90 [P <0,0001]), correspondente a 17% de redução do risco de recorrência. Entretanto, não houve benefício em termos de sobrevida global (HR para mortalidade, 0,93, 95% CI, 0,85-1,02 [P <0,1]). Posteriormente, uma série de autores publicou diversas meta-análises sugerindo um benefício conflitante ou apenas modesto em termos de sobrevida global para interferon adjuvante particularmente em pacientes de alto risco e com tumores ulcerados. [38-40].

Recentemente, uma meta-análise [41] com base em 14 estudos randomizados publicados entre 1990 e 2008, com pacientes de alto risco, demonstrou um aumento de sobrevida global (HR 0,89, 95% CI 0,83-0,96), contudo não foi capaz de identificar um esquema terapêutico ideal de a-IFN ou qual a duração mais adequada de tratamento. Garbe e colegas também publicaram uma revisão sistemática recentemente e demonstraram que a sobrevida global entre os pacientes com melanoma foi melhorada com a-IFN adjuvante em comparação ao grupo controle (p 0,03; OR 0,88, IC 95% 0,79-0,99), independentemente da dose ou pegulação do a-IFN adjuvante [42].

Embora o impacto na sobrevida seja pequeno, algumas meta-análises demonstram um benefício em termos de mortalidade na faixa de 3% a 5% em 5 anos. Decisões de tratamento para pacientes com alto risco devem ser individualizados, baseado em uma estimativa do risco de recaída do paciente de acordo com os critérios de estadiamento TNM e comorbidades. ECR que explorem outras terapias nessa população de pacientes ainda são necessários, e o uso de a-IFN adjuvante deve ser discutido com pacientes no que diz respeito ao seu risco-benefício.

É importante salientar que o tratamento com a-IFN tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e efeitos colaterais que limitam seu uso prolongado, principalmente com doses mais altas.

No Brasil, a Comissão de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC deliberou sobre o uso de doses intermediárias de a-IFN para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III.

5.3 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, o tempo médio de sobrevida estimado é em torno de 8 meses (com variação de mais ou menos 2 meses), e só 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico [43]. A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses doentes, porém a palição de sintomas, respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e podem beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados.

Os quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são a dacarbazina, a temozolomida (análogo da imidazotetrazina estrutural e funcionalmente semelhante à dacarbazina), as nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (os alcaloides da vinca e taxanos). As taxas de respostas são semelhantes e os efeitos colaterais e tolerância ao tratamento variam de acordo com medicamento escolhido [42].

A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático [44]. Foi originalmente relatado que a dacarbazina produziria respostas objetivas em até um quarto dos pacientes, em estudos de fase II mais antigos, porém em estudos atuais as taxas de resposta giram em torno de 5% a 12% [45-46]. Infelizmente, a maioria das respostas tanto a dacarbazina como a seu análogo oral, a temozolomida, é transitória, e apenas 1%-2% dos pacientes obtêm uma resposta de longo prazo à quimioterapia [47] e não se evidenciou diferença clinicamente significativa entre elas [47a]. A fotemustina, em estudo comparativo com a dacarbazina, mostrou-se equivalente (se não superior, mas o estudo tem poder estatístico reduzido), em termos de eficácia e sobrevida [47b].

Alguns pacientes obtêm melhora dos sintomas, mas não há um único estudo clínico randomizado (ECR) que mostrou melhores resultados em termos de sobrevida global. Muitos agentes quimioterápicos foram testados sozinhos ou em combinação em ECR de fase III (por exemplo, o esquema Dartmouth: cisplatina, carmustina e tamoxifeno vs dacarbazina) e também não conseguiram demonstrar um benefício de sobrevida global em comparação com dacarbazina como agente único. Uma taxa de resposta objetiva em torno de 16% foi observada com o uso de interleucina-2 (IL-2) no conjunto de estudos de fase II em pacientes com melanoma metastático. O tratamento foi administrado usando um esquema de altas doses (por exemplo, 600.000 unidades/kg de 8/8 horas por 14 doses durante 2 dias com intervalos de 2 semanas, repetido por 4 ciclos a cada 6 semanas em havendo resposta ao tratamento inicial) e 5% dos pacientes obtiveram respostas completas em longo prazo. No entanto, a terapia com IL-2 não demonstrou ter aumentado a sobrevida global na população de doentes e nunca foi avaliada em ECR de fase III [48]. Baixas doses de IL-2 e vias alternativas de administração têm sido estudadas como formas de reduzir a sua toxicidade, pois, apesar da taxa de resposta global, esta terapia está associada à toxicidade grave o que limita ainda mais a sua indicação; portanto o uso de IL-2 não está recomendado fora de estudos clínicos.

A a-IFN foi a primeira citocina recombinante utilizada no tratamento do melanoma metastático. A incorporação de uma molécula de polietilenoglicol ao a-IFN (alfapeginterferona - PEG-IFN) que aumenta a meia-vida da a-IFN e permite administração menos frequente, parece ser igualmente eficaz [49]. Estudos iniciais com a-IFN tiveram uma taxa de resposta objetiva de 16%, e cerca de 1/3 das respostas foram completas [50]. Em contraste com quimioterapia com outros antineoplásicos, as respostas foram, por vezes, adiadas para até 6 meses após o início da terapia. A utilidade do a-IFN em pacientes com melanoma metastático é limitada uma vez que as respostas do tumor têm sido largamente confinadas aos pacientes com pequenos volumes de doença no tecido cutâneo e a duração média da resposta é de apenas 4 meses [51]. Devido a isso, o uso de a-IFN não é recomendado na prática clínica para pacientes com melanoma maligno em estágios avançados.

Alguns vacinas têm sido estudadas na esperança de aumentar o reconhecimento imunológico e respostas antitumorais através da apresentação de antígenos e melhorar a capacidade de respostas de memória das células T. O maior conhecimento dos epítopos antigênicos que são relevantes e capazes de induzir uma imunidade antitumoral levou a uma variedade de condutas com a utilização de vacinas. Embora bem toleradas, as vacinas raramente têm sido monitoradas com métodos suficientemente críticos para detectar se a vacina induziu ou não uma resposta imune. ECR em pacientes metastáticos não conseguiram melhorar a eficácia do tratamento, particularmente no que diz respeito à sobrevida global e, atualmente, o uso de vacinas não é recomendado fora de estudos clínicos [27, 52-53].

A utilização de agentes hormonais, particularmente o tamoxifeno, pode trazer benefício em alguns pacientes com melanoma metastático. Uma meta-análise comparando a quimioterapia com tamoxifeno como agente único ou em combinação com outras modalidades de tratamento versus o não uso de tamoxifeno foi recentemente publicada [54]. Nove ECR foram selecionados, e o uso de tamoxifeno teve uma maior probabilidade de resposta com risco relativo de 1,36 (95% CI: 1,04-1,77, P = 0,02), no entanto não houve melhora na mortalidade absoluta em 1 ano. A incidência de toxicidade hematológica foi maior no grupo que utilizou o tamoxifeno, e análises de subgrupo mostraram que pacientes do sexo feminino tinham mais chances de responder. A associação de outros quimioterápicos com o tamoxifeno aumenta as taxas de resposta, mas a custo

a uma maior toxicidade e sem aumento da sobrevida global. Seu uso em associação com outros agentes não está recomendado na prática clínica.

A estratégia de "bioquimioterapia", utilizando a associação de quimioterápicos como cisplatina, vimblastina e dacarbazina com a a-IFN ou IL-2, aumenta as taxas de resposta, mas ainda não significativamente a sobrevida global, em comparação com quimioterapia sozinha, em ECR de fase II e III [55-56]. Em duas revisões sistemáticas anteriores a 2004, uma avaliando 41 ECR e outra avaliando 20 ECR utilizando vários esquemas de tratamento, incluindo estes esquemas quimioterápicos, nenhuma delas evidenciou melhora na sobrevida sem progressão ou na sobrevida global dos doentes; apenas observou-se melhora nas taxas de resposta objetiva [47, 57]. Meta-análises publicadas posteriormente confirmaram as informações anteriores de que a associação de quimioterápicos com a-IFN e IL-2, ou "bioquimioterapia", não trazem benefícios em termos de sobrevida global, mas somente aumento das taxas de resposta objetiva e ao custo de uma maior toxicidade. [58-60].

Resumindo, nenhum tratamento medicamentoso demonstrou ser mais eficaz e custo-efetivo do que a dacarbazina (250 mg/m² de D1-D5 ou 1.000 mg/m² no D1 a cada 4 semanas EV por 4-6 ciclos); recomendando-se, portanto, o seu uso em pacientes bem selecionados com condições clínicas de tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento sistêmico. O uso de IL-2, a-IFN, vacinas, hormônios ou "bioquimioterapia" não tem impacto em termos de sobrevida global e não oferecem vantagens significativas em relação a quimioterapia padrão em primeira linha.

5.4 RADIOTERAPIA

O melanoma tem sido considerado historicamente como um tumor resistente à radioterapia, quando comparado a outros tipos de cânceres [61]. Embora o tratamento curativo seja a cirurgia de ressecção completa da lesão primária, a radioterapia permanece tendo utilidade, em casos selecionados, quando o resultado cosmético for desfavorável quando a cirurgia é empregada, principalmente em estruturas da região da face e cabeça e pescoço. A radioterapia permanece com uma modalidade de tratamento paliativo principalmente em sistema nervoso central, coluna vertebral e ossos. O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida global. Pode ser considerada em pacientes com alto risco de recidiva local após linfadenectomia radical, mas não está isento de toxicidade adicional e o risco-benefício deve ser amplamente discutido com os pacientes antes da sua utilização. Novas modalidades terapêuticas como radiocirurgia e novas técnicas de radioterapia ainda estão sendo investigadas em estudos clínicos para avaliação da melhor eficácia clínica [62-63].

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Pacientes devem ser monitorados para resposta terapêutica nos sítios de doença com exames de imagem (tomografia computadorizada preferencialmente) a cada 6 semanas ou após 2 ciclos de quimioterapia. Em caso de resposta ao tratamento ou doença estável, devem receber um total de 4-6 ciclos conforme a tolerância ao tratamento.

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes que tiverem qualquer tipo de intolerância à quimioterapia de grau 3 e 4 de acordo com a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versão 4 [64] devem ter sua dose reduzida em 20%. Pacientes devem retornar ao tratamento apenas quando a toxicidade retornar para grau 1 ou 2. Aqueles que não tolerarem doses reduzidas devem ter seu tratamento suspenso.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O exame periódico dos pacientes com melanoma tem o intuito de detectar a recorrência da doença e o desenvolvimento de um segundo tumor primário. Os padrões de seguimento são baseados na frequência de recorrência para cada categoria de espessura do melanoma. Assim, os pacientes com tumores mais espessos, particularmente acima de 1,5 mm, requerem observação de perto nos primeiros dois anos de seguimento. Os tumores menos espessos (abaixo de 0,76 mm) podem ser seguidos menos frequentemente porque o risco do retorno é de aproximadamente 1% ao ano.

Recomendação para acompanhamento clínico:

EC I e II:

- Exame clínico a cada 3 meses nos primeiros 2 anos. Após, a cada 6 meses até o quinto ano.

- Radiografia simples de tórax e DHL a cada 6 meses nos 2 primeiros anos. Após, anual até completar 5 anos.

- Após o quinto ano, apenas exame clínico anual.

EC III:

- Exame clínico, provas de função hepática e DHL a cada 3 meses nos primeiros 2 anos. Após, a cada 6 meses até o quinto ano.

- Radiografia simples de tórax a cada 6 meses nos 2 primeiros anos. Após, anual, até completar 5 anos.

- Após o quinto ano, apenas exame clínico anual.

No geral, após 5 anos, todos os pacientes devem ser seguidos em um programa anual - a menos que tenham nevus displásicos, casos que recomendam visitas a cada 6 meses. O risco de um segundo tumor primário é aumentado significativamente nos pacientes com nevus displásicos e história familiar de melanoma. O exame anual deve continuar por pelo menos 10 anos (mas provavelmente para toda a vida) porque as recidivas tardias surgem em aproximadamente 3% dos pacientes. O seguimento contínuo é recomendado também para pacientes com nevus displásicos [1].

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Além da familiaridade com esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento e o controle dos efeitos adversos das diversas modalidades terapêuticas, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e leucemia aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/iniicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS compatíveis com a quimioterapia do melanoma maligno:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO

03.04.02.023-0 - Quimioterapia Paliativa do Melanoma Maligno avançado (metastático / recidivado / inoperável)

QUIMIOTERAPIA DE TUMORES DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

03.04.07.001-7 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 1ª linha

03.04.07.002-5 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 2ª linha (primeira recidiva)

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Austen F, Goldsmith L, Stephen K: Fitzpatrick's Dermatology In: General Medicine. (Ed.) (2003).

2. Lawrence W, Gerard D: Cirurgia - diagnóstico e tratamento. (11). Guanabara Koogan, (2004).

3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativas 2010 - Incidência de câncer no Brasil. Disponível em <http://www2.inca.gov.br>. Último acesso em 11.11.2011.

4. Sampaio S, Rivitti E: Dermatologia. (2). Artes Médicas, São Paulo. (2001).

5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al.: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer 41(1), 45-60 (2005).

6. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF: Cutaneous melanoma. Lancet 365(9460), 687-701 (2005).

7. Bakos L, Wagner M, Bakos RM et al.: Sunburn, sunscreens, and phenotypes: Some risk factors for cutaneous melanoma in Southern Brazil. Int J Dermatol 41(9), 557-562 (2002).

8. Boyle P, Maisonneuve P, Dore JF: Epidemiology of malignant melanoma. Br Med Bull 51(3), 523-547 (1995).

9. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ: Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 351(10), 998-1012 (2004).

10. Robinson JK, Bigby M: Prevention of melanoma with regular sunscreen use. JAMA 306(3), 302-303 (2011).

11. Lewohl M: ACP journal club. Regular sunscreen use reduces invasive but not overall melanoma in white adults. Ann Intern Med 154(10), JC5-12 (2011).

12. Bastuji-Garin S, Diepgen TL: Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: Epidemiological evidence. Br J Dermatol 146 Suppl 61, 24-30 (2002).

13. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M: Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 3(3), 159-165 (2002).

14. Cestari TF, Miozzo A, Centeno A, Brodt C, Pacheco F, Bakos L: Evaluation of ultraviolet-b susceptibility in the population of Rio Grande do Sul, Brazil. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 9, s140 (1997).

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA): Diretrizes Melanoma. (2011). Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma. Último acesso em 11.11.2011.

16. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW: Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol 159(3), 669-676 (2008).

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer: União Internacional Contra o Câncer-UICC - TNM: Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. INCA, 2006. Ed. Amaral Eisenberg AL.

18. Wright F, Spithoff K, Easson A et al.: Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative melanoma of the trunk or extremities. Clin Oncol (R Coll Radiol) (2011).

19. Lens MB, Nathan P, Bataille V: Excision margins for primary cutaneous melanoma: Updated pooled analysis of randomized controlled trials. Arch Surg 142(9), 885-891; discussion 891-883 (2007).

20. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA et al.: Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev (4), CD004835 (2009).

21. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA: Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: A systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. Arch Surg 137(10), 1101-1105 (2002).

22. Haigh PI, Difronzo LA, Mccready DR: Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. Can J Surg 46(6), 419-426 (2003).

23. Thompson JF, Uren RF: Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. Lancet Oncol 6(11), 877-885 (2005).

24. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman Jj, 3rd: The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. Ann Surg Oncol 13(7), 927-932 (2006).

25. Wong SL, Coit DG: Role of surgery in patients with stage iv melanoma. Curr Opin Oncol 16(2), 155-160 (2004).

26. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al.: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial e1690/s9111/c9190. J Clin Oncol 18(12), 2444-2458 (2000).

27. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA et al.: High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the gm2-klh/qs-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of intergroup trial E1694/s9512/C509801. J Clin Oncol 19(9), 2370-2380 (2001).

28. Kirkwood Jm, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff Ms, Rao U: A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. Clin Cancer Res 10(5), 1670-1677 (2004).

29. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The eastern cooperative oncology group trial EST 1684. J Clin Oncol 14(1), 7-17 (1996).

30. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D et al.: Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. J Clin Oncol 27(6), 939-944 (2009).

31. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, Souteyrand P, Sasselou B, Cesarini JP, Lionnet S, Lok C, Chastang C, Bonerandi JJ: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 351(9120):1905-10 (1998).

32. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Auböck J, Fritsch P, Kerl H, Wolff K: Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol.16(4):1425-9 (1998).

33. Hauschild A, Weichenhal M, Rass K, Linse R, Berking C, Böttjer J, Vogt T, Spieth K, Eigentler T, Brockmeyer NH, Stein A, Näher H, Schadendorf D, Mohr P, Kaatz M, Tronnier M, Hein R, Schuler G, Egberts F, Garbe C: Efficacy of low-dose interferon {alpha}2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of >= 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. J Clin Oncol.:28(5):841-6 (2010).

34. Eggermont AM, Suciú S, Mackie R et al.: Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (eortc 18952): Randomised controlled trial. Lancet 366(9492), 1189-1196 (2005).

35. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M et al.: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 372(9633), 117-126 (2008).

36. Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Patel A, Spatz A, Group Em: Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 in 2,644 patients Journal of Clinical Oncology 27, 462s (2009).

37. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciú S: Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. Cancer Treat Rev 29(4), 241-252 (2003).

38. Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P: Interferon alpha as adjuvant posturgical treatment of melanoma: A meta-analysis. Dermatology 208(1), 43-48 (2004).

39. Verma S, Quirt I, McCreedy D, Bak K, Charette M, Iscoe N: Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 106(7), 1431-1442 (2006).
40. Wheatley K, Ives N, Eggermont A et al.: Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Journal of Clinical Oncology* 25, 18s (2007).
41. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102(7), 493-501 (2010).
42. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM: Systematic review of medical treatment in melanoma: Current status and future prospects. *Oncologist* 16(1), 5-24 (2011).
43. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27(36), 6199-6206 (2009).
44. Lens MB, Eisen TG: Systemic chemotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Expert Opin Pharmacother* 4(12), 2205-2211 (2003).
45. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ et al.: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *J Clin Oncol* 22(6), 1118-1125 (2004).
46. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B et al.: Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: A randomized phase III trial of the dc study group of the decog. *Ann Oncol* 17(4), 563-570 (2006).
47. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C: Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: A systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 4(12), 748-759 (2003).
- 47a. Middleton MR et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma, *J Clin Oncol* 2000; 18(1):158-66.
- 47b. Avril MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004, 22(6):1118-25.
48. Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, Scheibenbogen C, Lejeune F, Eggermont AM: Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: The experience of the european organization for research and treatment of cancer melanoma cooperative group. *Cancer J Sci Am* 3 Suppl 1, S22-28 (1997).
49. Dummer R, Garbe C, Thompson JA et al.: Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 24(7), 1188-1194 (2006).
50. Agarwala SS, Kirkwood JM: Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol* 8(2), 167-174 (1996).
51. Creagan ET, Ahmann DL, Frytak S, Long HJ, Chang MN, Itri LM: Phase II trials of recombinant leukocyte a interferon in disseminated malignant melanoma: Results in 96 patients. *Cancer Treat Rep* 70(5), 619-624 (1986).
52. Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM et al.: Gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 364(22), 2119-2127 (2011).

53. Eggermont AM: Immunotherapy: Vaccine trials in melanoma -- time for reflection. *Nat Rev Clin Oncol* 6(5), 256-258 (2009).

54. Beguerie JR, Xingzhong J, Valdez RP: Tamoxifen vs. Non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: A meta-analysis. *Int J Dermatol* 49(10), 1194-1202 (2010).

55. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P et al.: Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (cvd regimen) versus the same chemotherapy (ct) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 17(4), 571-577 (2006).

56. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M et al.: Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: Results from an italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 20(6), 1600-1607 (2002).

57. Huncharek M, Caubet Jf, Mcgarry R: Single-agent dtic versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: A meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 11(1), 75-81 (2001).

58. Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR: Treatments for metastatic melanoma: Synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 33(8), 665-680 (2007).

59. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K: Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 25(34), 5426-5434 (2007).

60. Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Ulloa L, Clark OA: Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD005413 (2007).

61. Pak BJ, Lee J, Thai BL, Fuchs SY, Shaked Y, Ronai Z, Kerbel RS, Ben-David Y: Radiation resistance of human melanoma analysed by retroviral insertional mutagenesis reveals a possible role for dopachrome tautomerase. *Oncogene*.23(1):30-8 (2011).

62. Khan MK, Khan N, Almasan A, Macklis R: Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. *Onco Targets Ther* 4, 137-148 (2011).

63. Khan N, Khan MK, Almasan A, Singh AD, Macklis R: The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(3), 645-654 (2011).

64. National Cancer Institute: Common toxicity criteria adverse events version 4.0 (CTCAV4.0). Disponível em: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE> . Último acesso em: 2011(11/11/2011).