



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

GISELA MARCELINO SANTOS

**MELANOMA CUTÂNEO:
PERSPETIVAS ATUAIS E FUTURAS**
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. RICARDO VIEIRA**

MARÇO/2014

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA

**MELANOMA CUTÂNEO:
PERSPETIVAS ATUAIS E FUTURAS**

Gisela Marcelino Santos

E-mail: gii.santos90@gmail.com

ÍNDICE

Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	7
Introdução	9
Material e Métodos	11
Prevenção Primária	12
Prevenção Secundária (Diagnóstico Precoce)	17
Estadiamento: biopsia do gânglio sentinela	24
Estadiamento: exames imagiológicos	30
Margens cirúrgicas	32
Seguimento	35
Novos Fármacos	
Ipilimumab	46
Vemurafenib	50
Conclusão	53
Agradecimentos	55
Referências	56

ABREVIATURAS

UV – radiação ultravioleta

FPS – fator de proteção solar

PCSP – prestadores de cuidados de saúde primários

GS – gânglio sentinela

BGS – biopsia do gânglio sentinela

LT – linfadenectomia terapêutica

LE – linfadenectomia eletiva

TC – tomografia computadorizada

SPECT – single-photon emission computed tomography (tomografia computadorizada por emissão de fóton único)

PET – positron emission tomography (tomografia por emissão de positrões)

RM – ressonância magnética

CTLA-4 – antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano

TNF – fator de necrose tumoral

Ig – imunoglobulina

SNC – sistema nervoso central

RESUMO

O melanoma cutâneo é um tumor de incidência crescente que se desenvolve como resultado da transformação maligna dos melanócitos, surgindo, na maioria dos casos, como uma lesão *de novo*. Os indivíduos do sexo masculino com mais de 65 anos são duas vezes mais propensos ao seu desenvolvimento em comparação com as mulheres do mesmo estrato etário.

Nesta revisão sistemática da literatura médica internacional, pesquisada na base de dados *PubMed*, abordaram-se as áreas mais controversas que dizem respeito ao melanoma. No que toca à prevenção primária, a associação entre a radiação UV e o melanoma cutâneo está ainda por esclarecer, mas tem sido constatado que o risco de melanoma está maioritariamente associado à exposição intermitente, aguda e intensa ao sol. Uma vez que a população subvaloriza estes conceitos, deve-se procurar enfatizar a importância da adoção de medidas protetoras aquando da exposição ao sol.

As taxas de incidência do melanoma têm aumentado devido a uma maior vigilância que conduziu ao diagnóstico precoce de tumores curáveis. Por isso, nas últimas três décadas assistiu-se a um aumento da taxa de sobrevivência aos 5 anos. O conhecimento dos fatores de risco, a realização do autoexame da pele e a participação em esforços de prevenção secundária podem ajudar os doentes a combater o melanoma maligno. O exame visual da pele é o método de rastreio mais usado para diagnosticar tumores cutâneos. O ABCDE deve ser ensinado aos profissionais de saúde não diferenciados e à população em geral e complementado com a dermatoscopia.

A avaliação ganglionar é um dos mais importantes indicadores de prognóstico a ser considerado na evolução do doente. A BGS é uma técnica segura, de reduzida morbilidade e que deve ser incluída nos protocolos de estadiamento, a par de vários métodos de imagem

considerados igualmente adequados no estadiamento de doentes com melanoma e potencial metastização.

O tratamento primário do melanoma cutâneo é a excisão cirúrgica. As margens de resseção cirúrgica são ainda controversas mas estão relacionadas com a espessura do tumor (índice de Breslow).

O seguimento do melanoma permanece uma área de debate. Até à data, têm havido poucos estudos prospetivos randomizados que fundamentem um programa de seguimento em particular. Incentivar um maior consenso internacional pode melhorar os resultados para o doente e reduzir a preocupação dos clínicos e o impacto económico do melanoma nos sistemas de saúde.

O papel das novas armas terapêuticas na melhoria do prognóstico destes doentes é bastante promissor. Tanto no campo da imunoterapia como com novos inibidores BRAF desenvolvidos, os resultados têm sido muito satisfatórios, com elevadas taxas de resposta e melhoria franca da sobrevivência global.

Palavras-chave: melanoma cutâneo, deteção precoce, prevenção, margens cirúrgicas, estadiamento, biopsia do gânglio sentinela, seguimento, ipilimumab, vemurafenib.

ABSTRACT

Cutaneous melanoma is a tumor that results from malignant transformation of melanocytes, occurring with an increasing incidence in most cases without any previous lesion (*de novo*). Males older than 65 years old are twice as likely to develop melanoma when compared to females in the same age group.

In this systematic review of the international medical literature, a search was conducted in the PubMed database and the most controversial issues related to melanoma were focused. Regarding primary prevention, the association between UV radiation and cutaneous melanoma is still unclear, but it has been found that the risk of melanoma is mainly associated with intermittent, acute and intense sun exposure. Since the population undervalues these concepts, it should be emphasized the importance of adopting protective measures when exposed to the sun.

The incidence rates of melanoma have increased due to a better surveillance that led to early diagnosis of curable tumors. So, over the past three decades there has been an increase in the 5-year survival rates. The identification of risk factors, the self-examination of the skin and the participation in secondary prevention efforts may help patients to fight malignant melanoma. Visual examination of the skin is the most commonly used screening method to diagnose cutaneous tumors. The ABCDE should be taught to the healthcare providers and to general population, as well as complemented by dermatoscopy.

The lymph node evaluation is one of the most important prognostic indicators to be considered in the evolution of the patient. The sentinel lymph node biopsy is a safe technique with low morbidity that should be included in the staging guidelines, along with various imaging methods considered equally relevant for the staging of patients with melanoma and potential metastases.

The primary treatment of cutaneous melanoma is surgical excision. Surgical resection margins are still debatable but are related to tumor thickness (Breslow's depth).

The follow-up of melanoma remains controversial. To date there have been few randomized prospective studies that support a follow-up program in particular. To encourage a greater international consensus can improve patient outcomes and reduce the concern of the clinicians and the economic impact of melanoma in health systems.

The role of the new therapeutic agents in improving the prognosis of these patients is very promising. Both in the field of immunotherapy and with new BRAF inhibitors developed, the results have been very satisfactory, with high response rates and improved overall survival.

Keywords: cutaneous melanoma, early detection, prevention, surgical margins, staging, sentinel lymph node biopsy, follow-up.

INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é um tumor que se desenvolve como resultado da transformação maligna dos melanócitos e, apesar de poder surgir numa lesão pigmentada pré-existente, na maioria dos casos desenvolve-se como uma lesão *de novo*. A sua incidência aumentou substancialmente nas últimas décadas, especialmente na raça caucasiana. Um estudo realizado na Holanda estima que o número total de casos de melanoma aumente em 99% desde o ano de 2000 até 2015, com maior expressão no sexo masculino (111% nos homens com 35 a 64 anos e 139% nos homens com idade igual ou superior a 65 anos). Atualmente é o quinto tumor mais comum no sexo masculino e o sexto no feminino.(1) As taxas de incidência de melanoma são semelhantes em ambos os géneros nos indivíduos de idade inferior a 65 anos, mas os homens com mais de 65 anos são duas vezes mais propensos ao seu desenvolvimento em comparação com as mulheres do mesmo estrato etário.(2) Na Europa, aproximadamente 26100 homens e 33300 mulheres são diagnosticados anualmente com melanoma, e 8300 homens e 7600 mulheres morrem da doença a cada ano.(3) Apesar dos avanços na sua deteção precoce e do uso de novas técnicas que melhoraram a capacidade de diagnóstico, o melanoma causa mais de 75% de todas as mortes por cancro cutâneo(4), permanecendo uma questão relevante de saúde pública. Na ausência de abordagens de tratamento eficazes para a doença avançada, a melhor estratégia para reduzir a taxa de mortalidade é um investimento racional na prevenção primária e secundária.

Cerca de 20% dos indivíduos com melanoma desenvolvem metástases à distância e, para os doentes diagnosticados com doença irressuscável ou metastática, o prognóstico permanece pobre, com uma sobrevivência média de 6 a 9 meses e taxas de sobrevivência de um ano de 25.5% e de 5 anos inferior a 15%.(5) Nesse sentido, um estadiamento adequado é de extrema importância para permitir a melhor decisão clínica e terapêutica. No sistema da AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), o estágio 0 (melanoma *in situ*), estágio I e

estádio II são definidos como melanoma localizado, isto é, não existe doença metastática regional ou à distância (N0 M0). O estágio III do melanoma ocorre quando há evidência de metástases regionais (N1-3), e o estágio IV quando existem metástases à distância (M1).(6) Segundo o Instituto Nacional do Cancro dos Estados Unidos da América, 81% dos casos de melanoma cutâneo são diagnosticados quando o tumor ainda está confinado ao local primário, 12% são detetados após o tumor se ter disseminado para os gânglios linfáticos regionais, 4% são diagnosticados com doença metastática à distância e, para os restantes 3%, a informação do estadiamento é desconhecida. As correspondentes taxas de sobrevivência aos 5 anos foram: 98.7% para os tumores localizados; 65.1% se há disseminação regional; 15.5% para a metastização à distância; e 77.4% para tumores sem estágio determinado.

Os objetivos deste trabalho passam pela revisão sucinta da literatura científica atualmente disponível sobre o melanoma cutâneo. Espera-se abordar de uma forma crítica as principais controvérsias que este tema encerra, nomeadamente o impacto da prevenção primária e secundária, o estadiamento, quer pela BGS quer por exames imagiológicos, as margens cirúrgicas adequadas, procurando-se ainda explorar protocolos atuais de seguimento, assim como realçar o papel das novas armas terapêuticas na melhoria do prognóstico dos doentes com melanoma.

MATERIAL E MÉTODOS

Reviu-se e analisou-se a literatura médica sobre o melanoma cutâneo, abrangendo o período de 2000 a 2013, incluindo artigos científicos no idioma português e inglês. Realizaram-se pesquisas na base de dados PubMed, no Repositório Institucional dos HUC (rihuc.huc.min-saude.pt) e no Índice de Revistas Médicas Portuguesas com a finalidade de encontrar estudos, artigos de revisão e protocolos acerca dos pontos mais controversos sobre o tema. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, em combinações variadas: *melanoma cutâneo (cutaneous melanoma)*, *deteção precoce (early detection)*, *prevenção (prevention)*, *margens cirúrgicas (surgical margins)*, *estadiamento (staging)*, *biopsia do gânglio sentinela (sentinel lymph node biopsy)*, *seguimento (follow-up)*, *ipilimumab*, *vemurafenib*.

Tendo em conta a multiplicidade de definições relacionadas com o tema em causa, apenas foram estabelecidos como critérios de inclusão/exclusão dos diversos artigos o idioma (português ou inglês) e a atualidade da publicação (nos últimos 13 anos). Numa primeira etapa procedeu-se à pesquisa nas bases de dados escolhidas, sendo de seguida selecionados os artigos publicados nos idiomas e período supramencionados. Na terceira etapa, procedeu-se à seleção dos artigos com informação pertinente relativa aos subtemas discutidos.

As referências dos artigos selecionados foram consultadas a fim de identificar outros estudos, incluindo-se novos artigos a partir das mesmas, desde que contivessem informação relevante adicional.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Prevenção primária significa evitar o surgimento da doença, eliminando ou reduzindo os seus fatores desencadeantes. A redução do número de queimaduras, evitando a exposição solar durante os picos de radiação UVB (das 11 às 16 horas), e a adoção de medidas protetoras aquando da exposição ao sol são métodos que teoricamente reduzem o risco de melanoma e que, por isso, devem ser divulgados e promovidos. O uso estimado de protetor solar varia consoante os estudos numa escala de 7 a 90%, sendo que a maior adesão às recomendações se verifica no género feminino. Um fenótipo de elevada sensibilidade ao sol é também um importante fator condicionante, uma vez que aqueles que desenvolvem facilmente queimaduras têm maior probabilidade de usar protetor solar. Os indivíduos de fototipo baixo, assim como os mais informados e atentos à problemática do cancro de pele, aderem com mais frequência a estes comportamentos protetores. Por outro lado, aqueles que menosprezam o risco da exposição solar tendem a usar menos o protetor solar, argumentando que a sua aplicação consome tempo e reduz a probabilidade de atingir o bronzeado desejado.(7) A AAD (*American Academy of Dermatology*) recomenda o uso de um protetor solar com FPS mínimo de 15, com aplicação a cada 2 horas, mesmo em dias nublados.(8)

Apesar da tentativa de implementação destas medidas protetoras, uma grande parte da população subvaloriza e falha na aplicação destes conceitos. Um exemplo é o facto de em mais de 27% dos indivíduos ter sido descrita pelo menos 1 queimadura solar nos 12 meses precedentes ao diagnóstico de melanoma.(9) Este tipo de estudos enfatiza a importância de se promoverem medidas como procurar zonas de sombra, evitar o bronzeamento artificial e usar roupas protetoras, chapéu de aba e óculos de sol (que protegem da radiação UVA e UVB). Por outro lado, dada a importância da exposição solar desde a infância na génese do melanoma, uma intervenção a longo prazo com o uso de protetor solar nas crianças e adolescentes deverá trazer mais benefícios na prevenção do melanoma do que em adultos. De

facto, nos adultos que já experienciaram longos anos de exposição solar, a carcinogénese pode já ter sido iniciada.(10)

Apesar do protetor solar bloquear a síntese de vitamina D induzida pela radiação UV, Linos et al sugere que a população que afirma usá-lo não apresenta baixos níveis séricos de vitamina D, nomeadamente em comparação com aqueles que usam vestuário de proteção ou evitam a exposição solar. Isto pode ser explicado pelo facto da aplicação de protetor estar, na maioria das vezes, relacionada com uma falsa sensação de segurança, resultando em períodos excessivos de exposição solar e no surgimento de queimaduras.(11) Em dois estudos europeus, os indivíduos que aplicavam cremes com FPS 30 estavam 19% a 25% mais tempo expostos ao Sol do que os que usavam FPS 10.(12)

Muitos fatores de risco têm estado implicados na patogénese do melanoma, incluindo: múltiplos nevos atípicos; características fenotípicas específicas como ruivos, louros, de olhos azuis ou tipos de pele I e II de *Fitzpatrick*; baixa tendência para bronzear ou desenvolvimento fácil de queimaduras solares ou de efélides; mutações da p16 (gene CDKN2A); presença de melanoma familiar; distúrbios da reparação de DNA como xeroderma pigmentoso; imunossupressão; história de exposição a radiações (nomeadamente frequência de solários) ou de queimaduras solares severas.(8) Outro grupo de alto risco são os indivíduos do sexo masculino de idade igual ou superior a 50 anos, assim como o estrato socioeconómico elevado, dada a maior frequência de férias em locais solarengos.(13) Dados recentes defendem ainda que o *status* socioeconómico baixo está associado a taxas mais elevadas de melanoma em estádios avançados e a menor sobrevivência, justificado por um menor nível de educação, maior desemprego e acessibilidade médica inadequada.(14)

Segundo alguns autores, a gradual diminuição da camada de ozono a que se tem assistido nos últimos 30 anos, especialmente nas latitudes médias (-30 a -60°), e o aumento da população residente na linha do Equador parecem contribuir para o surgimento destas

neoformações, dado que causam danos estruturais no DNA (formação de dímeros de pirimidina), mutações em genes reguladores, imunossupressão, desregulação de fatores de crescimento, stress oxidativo e resposta inflamatória. Calculou-se que a cada 1% da redução da camada de ozono corresponde um aumento da mortalidade por melanoma de cerca de 1-2%, uma vez que este “escudo” estratosférico absorve toda a radiação UVC e a maioria da UVB.(8)

A principal controvérsia no que toca à prevenção primária encontra-se no papel da exposição ambiental aos UV na génese do melanoma. Apesar de estar comprovado de que o carcinoma basocelular e o carcinoma espinhocelular estão relacionados com a exposição crónica e cumulativa à radiação UVB, há menos provas da associação entre a radiação UV e o melanoma cutâneo. Embora esta relação causal não tenha sido diretamente demonstrada em humanos, há várias evidências que sustentam o papel determinante da radiação UVA e UVB na melanomagénesis. Diversos estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de desenvolver melanoma é maior entre os indivíduos de pele clara(15); em laboratório, lesões melanocíticas, incluindo o melanoma, podem ser induzidas na pele humana enxertada em ratos após exposição a radiação UVB(16); pacientes com psoríase tratados durante longos períodos com uma combinação de UVA e psoraleno oral (PUVA) apresentaram um aumento significativo na incidência de melanoma(17); uma meta-análise de 27 estudos observacionais encontrou um aumento de 20% do risco de melanoma entre os utilizadores de dispositivos de bronzeamento artificial, sendo que o risco quase duplicou naqueles que relataram a primeira utilização de solários antes dos 35 anos(18); estudos comparativos entre a Noruega e a Austrália/Nova Zelândia indicam que a radiação UVA desempenha um importante papel na oncogénese do melanoma.(19) Acredita-se que a radiação UVA (320-400 nm) pode danificar indiretamente o DNA através da formação de espécies reativas de oxigénio, enquanto a

radiação UVB (280-320 nm) danifica diretamente o DNA das células da epiderme, causando apoptose dos queratinócitos ou mutações permanentes em diversos genes críticos.(20)

Em contrapartida, a incidência do melanoma está a aumentar entre os trabalhadores de interior que recebem 3 a 9 vezes menos radiação UV que os de exterior(21), o que determina que o papel da exposição solar no melanoma continua ainda por ser esclarecido. Tem sido constatado que o risco de melanoma está maioritariamente associado à exposição intermitente, aguda e intensa ao sol, especialmente em idades jovens, definida também como exposição esporádica de férias ou de lazer (golpe de sol).(22) Godar et al propõem ainda que uma exposição elevada à radiação UVA e níveis cutâneos reduzidos de vitamina D3 promovem o melanoma maligno. A hipótese sugerida é de que os trabalhadores de interior estão expostos a UVA que atravessa as janelas, que causa assim mutações e quebra das moléculas de vitamina D3, formadas apenas após exposição a UVB no exterior.(21)

Por outro lado, a exposição crónica e gradual à radiação UV pode até desempenhar um papel inofensivo e protetor, uma vez que inicia um mecanismo de *feedback* negativo que permite a estimulação da produção de eumelanina, em maior escala, e feomelanina, oferecendo proteção, através da sua atividade antioxidante, contra outros potenciais danos induzidos pela radiação UV. Outras observações poderão reforçar esta hipótese: o surgimento de melanoma em áreas menos expostas (membros inferiores nas mulheres e ombros e dorso nos homens); a baixa incidência de melanoma em indivíduos de pele mais escura é provavelmente devida à fotoproteção garantida pelo aumento da melanina epidérmica; a elastose solar, um sinal típico de fotoexposição crónica ao longo da vida, é frequentemente associada a melhor prognóstico do melanoma.(22) Contudo, a exposição solar ocupacional não pode ser totalmente ignorada como causa do melanoma, dado que em diversos estudos demonstrou-se a existência de uma relação causal entre este tumor e trabalhadores de exterior e agricultores, expostos a radiação solar contínua.(23)

Olsen et al propôs um modelo divergente da melanomagénese, defendendo que indivíduos com baixa tendência a desenvolver nevos, e portanto com reduzida propensão para proliferação melanocítica, necessitam de elevada exposição solar cumulativa para que haja proliferação maligna dos melanócitos epidérmicos; assim, os melanomas surgem em idade mais avançada e em locais do corpo habitualmente expostos ao sol, como a cabeça e pescoço. Em contraste, indivíduos com elevado número de nevos e propensão para proliferação melanocítica, apenas requerem exposição solar esporádica para iniciar a carcinogénese, depois da qual fatores do hospedeiro impulsionam o desenvolvimento do melanoma; estes doentes tenderão assim a ter melanomas em locais do corpo com grandes populações de melanócitos, nomeadamente o dorso.(24)

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA (DIAGNÓSTICO PRECOCE)

De todos os tumores cutâneos, o melanoma constitui o maior desafio no sentido da deteção precoce, dada a dificuldade acrescida no seu diagnóstico diferencial com outras lesões pigmentadas, nomeadamente nevos melanocíticos. O objetivo é detetá-lo em estádios precoces e tratáveis, casos em que a excisão pode levar à cura.(13) No entanto, muita controvérsia se tem levantado no que toca ao valor e impacto do rastreio. O benefício dos esforços de prevenção secundária tem sido questionado dada a ausência de estudos prospetivos randomizados que comprovem a decrescente mortalidade do melanoma e que justifiquem os elevados custos associados às campanhas de rastreio de base populacional. Em 2009, a USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) não recomendou o rastreio inserido nos cuidados de saúde primários, apesar de reconhecer a sua importância em grupos de alto risco, como indivíduos do sexo masculino de maior idade. Contudo, desde este último relatório, numerosos estudos têm surgido apoiando o potencial benefício do rastreio, quer através do autoexame da pele ou da inspeção por prestadores de cuidados de saúde.(25) Com a implementação do programa piloto de rastreio sistemático do cancro de pele SCREEN num estado da Alemanha, que rastreou desde Julho de 2003 a Julho de 2004 todos os indivíduos de idade igual ou superior a 20 anos, observou-se um aumento da incidência do melanoma e, 5 anos mais tarde, um declínio de cerca de 50% da taxa de mortalidade em relação a dados daquela região anteriores ao início do rastreio e comparativamente a outras áreas da Alemanha não rastreadas. Com base nestes resultados, estabeleceu-se a inclusão do rastreio do cancro de pele como parte dos serviços prestados no país pelos Fundos de Seguros de Saúde. Assim, está disponível para todos os indivíduos de idade igual ou superior a 35 anos um rastreio completo e gratuito a cada 2 anos. Está ainda por avaliar o impacto económico deste ambicioso ensaio.(7)

O rastreio aplicado a grupos de alto risco reduz os custos económicos e sociais e melhora o sucesso e aceitação dos programas de prevenção secundária. Assim, surge a necessidade de definir critérios de avaliação do risco específico, de forma a aumentar a objetividade do processo de seleção. Um desafio para a implementação do rastreio dirigido prende-se com a necessidade de uma educação ótima dos profissionais de saúde para identificarem de forma eficaz os utentes que necessitam de um exame de rastreio, e referenciá-los a um especialista para uma vigilância mais completa, com ou sem recurso a meios auxiliares de diagnóstico. Duas abordagens podem ser usadas, dependendo do grupo-alvo: rastrear os indivíduos com alto risco de melanoma ou com elevado risco de mortalidade por melanoma. Neste último grupo enquadram-se aqueles com história pessoal, uma vez que o risco de desenvolver um segundo melanoma primário é de 8.6%. Muitos programas de rastreio têm-se centrado na educação seletiva e no rastreio de indivíduos com características de alto risco, que incluem aqueles com história pessoal ou familiar de melanoma; com antecedentes de outros tumores cutâneos; indivíduos com múltiplos nevos melanocíticos, nevos displásicos ou fenótipo de pele clara; pacientes imunodeprimidos; homens de meia-idade e idosos; e indivíduos de baixo nível socioeconómico.(14) Noutro estudo, determinaram-se 5 fatores, definidos pelo acrónimo HARMM, associados de forma independente com uma maior probabilidade de desenvolver melanoma: história de melanoma anterior, idade superior a 50 anos, frequência inadequada ao dermatologista, sexo masculino e nevo melanocítico alterado.(14) Os indivíduos de alto risco (com 4 ou 5 fatores HARMM) foram responsáveis por 13.6% do diagnóstico presuntivo de melanoma e foram 4,4 vezes mais propensos a ser eventualmente diagnosticados com melanoma em comparação com o grupo de baixo risco (com 0-1 fatores). Estes resultados demonstram que um subgrupo de alto risco pode ser identificado usando os critérios HARMM e poderia beneficiar mais de uma intervenção precoce e de iniciativas de rastreio.(14)

As taxas de incidência do melanoma têm aumentado devido a uma maior vigilância que conduziu à identificação precoce de tumores curáveis. Por isso, nas últimas três décadas assistiu-se a um aumento da taxa de sobrevivência aos 5 anos. O conhecimento dos fatores de risco, a realização do autoexame da pele e a participação em esforços de prevenção primária, detecção precoce e intervenção podem ajudar os doentes a combater o melanoma maligno.(13) Os principais elementos responsáveis pela autodeteção eficaz de lesões suspeitas por parte da população em geral incluem o aumento da consciência pública e do conhecimento da prática do autoexame da pele, a par duma melhoria da informação fornecida pelos médicos de medicina geral. Num estudo realizado na população australiana, entre 23% e 61% dos indivíduos referem realizar o autoexame da pele pelo menos uma vez por ano, sendo que, no entanto, apenas 20% dos homens de idade maior ou igual a 50 anos o pratica.(26) A eficácia do autoexame da pele é comprovada por Pollitt et al, mostrando que um exame rigoroso, medido pelo número de locais inspecionados e pelo recurso a um auxiliar de imagem ilustrando um melanoma, é um bom preditor da redução da espessura do tumor.(25) No entanto, vários autores defendem que os melanomas detetados pelos médicos foram de menor espessura (0.40 mm) em relação aos identificados pelo próprio paciente (1.17 mm) ou cônjuge (1.00 mm). O exame da pele realizado por um dermatologista demonstrou ter elevada sensibilidade e especificidade, havendo estudos que defendem que a detecção por um dermatologista é o melhor preditor de um melanoma com espessura inferior a 1 mm. Da mesma forma, um estudo americano mostrou que melanomas iniciais identificados por dermatologistas tinham maior probabilidade de ter espessura inferior a 0.75 mm em comparação com aqueles detetados por não-dermatologistas.(14)

A abordagem complementar ao autoexame da pele implica a participação ativa dos profissionais de saúde, o que demonstra alguns desafios. Para além dos dermatologistas, os PCSP devem reforçar o seu papel neste sentido, uma vez que têm um contacto facilitado com

os doentes. Em muitos países e sistemas de saúde, a visita inicial ao dermatologista é realizada por indicação do PCSP. Isto reforça a ideia de que a sua ação é cada vez mais fulcral na avaliação inicial de lesões suspeitas, funcionando como importante ponto de diagnóstico e triagem do melanoma cutâneo.(27) Um modelo de simulação foi usado para avaliar os efeitos de um hipotético programa de rastreio do melanoma, determinando que, se realizado pelo médico de família a cada 5 anos e dirigido a homens de idade superior a 50 anos, poderia ser rentável.(14)

Contudo, há estudos que sugerem que o clínico geral poderá não estar preparado ou suficientemente treinado para identificar precocemente tumores cutâneos. As maiores limitações apontadas pelos PCSP no que toca ao exame completo da pele prendem-se com restrições de tempo de consulta, a existência de outras comorbilidades concorrentes e o constrangimento do doente.(27) Análises comparativas das competências diagnósticas dos PCSP e dermatologistas mostraram que a acuidade dos últimos em reconhecer lesões cutâneas suspeitas era quase o dobro da dos PCSP. Acredita-se que um esforço educacional dirigido aos clínicos gerais poderá resultar num desempenho diagnóstico equivalente ao dos dermatologistas.(14)

A prevenção deve começar com instruções aos pais sobre os recém-nascidos e continuar na adolescência, alertando para os riscos da exposição ao sol e para a importância da utilização de protetores solares. O exame visual da pele é o método de rastreio mais usado para diagnosticar tumores cutâneos. Uma história simples é normalmente obtida, seguida de um exame de toda a superfície cutânea, incluindo o couro cabeludo e áreas interdigitais. O ABCDE do melanoma deve ser ensinado aos profissionais de saúde não diferenciados e à população em geral, de forma a que eventos suspeitos sejam imediatamente comunicados ao médico.(13) Esta é a ferramenta mais útil para a deteção precoce de melanomas com um índice de Breslow < 1 mm e os sinais sugestivos de malignidade são então classificados de

acordo com a Assimetria, Bordos irregulares, Cor heterogénea, Diâmetro > 6 mm e Evolução (história de alterações morfológicas) (Fig. 1). O critério E deve coexistir com pelo menos um dos restantes parâmetros.(28) Reconhecendo a importância da deteção precoce do melanoma, a Sociedade Americana de Cancro publicou, há 25 anos, a mnemónica simples “ABCD”, no sentido de ajudar a identificar um subconjunto de melanomas iniciais, de baixa espessura e que facilmente poderiam ser confundidos com lesões pigmentadas benignas. Deste modo, lesões elevadas e ulceradas foram excluídas desta análise inicial porque o objetivo era alertar para as características precoces do melanoma. Lesões cutâneas pigmentadas ulceradas sem história de traumatismo anterior seriam já altamente suspeitas de melanoma avançado e seriam sujeitas a biopsia independentemente de outras características. Mais ainda, estes critérios foram desenvolvidos para ajudar médicos não diferenciados a distinguir lesões comuns deste tipo de tumor. Desde então, esta técnica de diagnóstico tem sido testada em múltiplos ensaios que documentaram a sua eficácia na prática clínica. A sua sensibilidade varia entre 57% e 90% e a especificidade entre 59% e 90%. Note-se que nem todos os melanomas têm as quatro características ABCD, mas é a sua combinação que torna as lesões cutâneas suspeitas de melanoma inicial. Sabe-se que o algoritmo ABCD não é útil para o diagnóstico de todos os melanomas. Aqueles de reduzido diâmetro (< 5 mm) e melanomas nodulares, desmoplásicos e amelanóticos normalmente não se enquadram nesses critérios. Por outro lado, muitos nevos atípicos e queratoses seborreicas cumprem a maioria dos critérios ABCD. A importância da evolução da lesão como uma característica fundamental do melanoma cutâneo foi então reconhecida, com a incorporação da letra “E” nos critérios. O sinal do patinho feio é também um método simples de deteção de um melanoma, pois uma lesão pigmentada diferente de todas as outras e que surge, na maioria dos casos, de novo poderá ser suspeita.(29)

Um exame clínico cutâneo completo é mandatório, juntamente com uma avaliação oftalmológica em pacientes com melanomas primários múltiplos ou naqueles com história familiar de melanoma ocular. O diagnóstico clínico pode ainda ser melhorado com a dermatoscopia (microscopia de superfície ou microscopia de epiluminescência), uma técnica não invasiva e de baixos custos que permite a visualização de estruturas microscópicas em lesões pigmentadas. Isto aumenta a acuidade diagnóstica para cerca de 80%, em comparação com 65% a olho nu, e contribui para a diminuição do número de biopsias desnecessárias.(30) Contudo, a eficácia deste procedimento é dependente da experiência do operador. Piccolo et al relataram que dermatologistas com 5 anos de experiência na dermatoscopia apresentaram uma taxa de sensibilidade diagnóstica de 92% e de especificidade de 99%, enquanto observadores inexperientes demonstraram uma sensibilidade de apenas 69% e especificidade de 94%.(29)

Para reforçar a eficácia da prevenção secundária, propõe-se, para além de um acesso mais fácil e um maior acompanhamento dos doentes de alto risco por dermatologistas, uma maior formação dos profissionais de clínica geral e o investimento em campanhas de informação dirigidas aos idosos.(31) De facto, a idade avançada poderá ser um fator que atrasa o reconhecimento precoce do melanoma. Indivíduos mais idosos estão frequentemente menos atentos a alterações cutâneas suspeitas, exceto no caso de lesões ulceradas, que são mais reportadas do que na população jovem e estão associadas a pior prognóstico.(32)

Ao avaliar o impacto e a eficácia do rastreio do melanoma é preciso ter em conta a tendência para o sobrediagnóstico. Isto poderá conduzir à identificação de lesões que biologicamente não iriam evoluir para doença invasiva ou metastática, contribuindo, conseqüentemente, para o surgimento de ansiedade e desconforto psicológico.(33)

Os programas de educação convencionais têm resultado num efeito de estabilização da taxa de mortalidade, apesar do constante aumento das taxas de incidência, mas é necessário

criar novas metas de modo a atingir-se uma redução substancial do número de casos fatais.(27) Para além disso, a implementação de métodos de deteção precoce do melanoma na população em geral deve ter em conta a variabilidade na distribuição racial e na suscetibilidade genética dos diferentes países.



Figura 1: Melanoma de crescimento superficial.

Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

ESTADIAMENTO: BIOPSIA DO GÂNGLIO SENTINELA

Mais de 85% dos indivíduos diagnosticados com melanoma cutâneo apresentam doença clinicamente localizada (estádios I e II), como resultado, em parte, das iniciativas de rastreio. Apesar da maioria destes pacientes ter um bom prognóstico, uma percentagem significativa já desenvolveu metástases microscópicas, clínica e radiograficamente ocultas, para os gânglios regionais.(34)

A avaliação ganglionar é um dos mais importantes indicadores de prognóstico a ser considerado na evolução do doente com melanoma. Há fortes evidências de que a existência de micrometástases num gânglio linfático sentinela é indicativo de prognóstico adverso. A BGS está incluída nos protocolos de estadiamento da AJCC e nos de tratamento da *National Comprehensive Cancer Network*, assim como na prática clínica da maioria dos especialistas que tratam doentes com melanoma. O termo “gânglio sentinela” é usado para indicar o primeiro gânglio para onde os vasos linfáticos aferentes duma determinada região drenam e constitui o primeiro local a receber as células metastáticas do tumor primitivo. Por esta razão, a avaliação das características histológicas do GS permite ao médico detetar precocemente metástases subclínicas e prever o estado das estruturas vizinhas daquela cadeia linfática. Assim, a BGS é uma técnica segura, de reduzida morbilidade e preferível à remoção mais invasiva de toda a cadeia linfática regional. Uma avaliação pré-cirúrgica do padrão de drenagem linfática do melanoma pode ser realizada através da injeção intradérmica, na região do tumor ou da cicatriz de biopsia, de 99m-Tc e posterior análise linfocintigráfica antes da BGS. A identificação do GS é também conseguida através da injeção de um corante azul no local do tumor. Combinando a maior radioatividade gama detetada com a presença do corante sob a área de incisão, é possível detetar com elevada precisão o GS (Fig. 2).(34) Mais recentemente, o uso da SPECT/TC proporcionou um aumento da resolução das áreas de maior captação focal do radiofármaco e mostrou vantagens em relação à linfocintigrafia planar

convencional no mapeamento da drenagem linfática. Esta técnica imagiológica é particularmente útil na identificação da localização anatômica do GS na região da cabeça e pescoço (devido à proximidade entre a lesão tumoral e o GS, levando a defeitos da contagem radioativa), fornecendo informação sobre a profundidade do GS e mostrando a sua relação com outras estruturas anatômicas.(35)

Cerca de 20% dos doentes com melanoma apresentam células malignas no GS. Destes, 16% dos casos são reconhecidos pelo corante hematoxilina-eosina enquanto 4% são identificados através de técnicas de imunoquímica (anti-S100; HMB-45 – human melanoma black-45; anti-MART1 – melanoma-associated antigen recognized by T cells; anti-tirosinase).(22) A sensibilidade do marcador S100 na deteção do melanoma é de 95% a 100% mas, uma vez que este antigénio está presente em muitas células saudáveis, a sua especificidade é reduzida. Em oposição, o marcador HMB-45 é muito mais específico para as células do melanoma (95%) mas menos sensível (45 a 65%).(36)

Os critérios de seleção dos doentes para BGS são: índice de Breslow ≥ 1 mm ou ≥ 0.75 mm se ulceração, índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$ ou invasão linfovascular.(22) Uma vez demonstrado o envolvimento ganglionar clínico, a capacidade de alcançar, com uma linfadenectomia terapêutica (LT), o controlo da doença e a sobrevivência a longo prazo pode estar comprometida, em comparação com abordagens cirúrgicas destinadas a tratar a doença ganglionar microscópica. Após a LT, a taxa de metastização à distância e de recidivas na região ganglionar tratada foi descrita como sendo de pelo menos 50% e de 15% a 50%, respetivamente.(34) A linfadenectomia eletiva (LE) surgiu a fim de reduzir estas elevadas taxas de recorrência, mas os opositores defendem que, uma vez que a doença ganglionar microscópica não é identificada no momento do diagnóstico na maioria dos doentes, eles não irão beneficiar desta abordagem proactiva. Como a incidência de metástases ganglionares ocultas é de aproximadamente 15% a 20%, não surpreende que não se tenha identificado, em

estudos prospectivos randomizados, uma vantagem na sobrevivência global em relação aos doentes sujeitos a observação ganglionar.(34) Surgiu então o conceito de linfadenectomia seletiva, isto é, após a realização da BGS e do mapeamento linfático para determinar se existe doença ganglionar oculta, é oferecida aos pacientes com micrometástases ganglionares documentadas uma LT precoce.

The Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I), um estudo que avaliou o impacto prognóstico da BGS, determinou que os doentes que realizam BGS não apresentam uma diferença significativa de sobrevivência global relativamente àqueles que são monitorizados através dos sinais clínicos. No entanto, a sobrevivência livre de doença aos 5 anos foi de 78.3% no grupo que realizou BGS vs. 72.1% no grupo sujeito apenas a observação ganglionar a fim de detetar gânglios palpáveis. Como o estado do GS se correlaciona fortemente com o prognóstico do doente, a sobrevivência aos 5 anos de pacientes com GS negativo (90.2%) foi significativamente mais elevada em relação àqueles com GS positivo (72.3%). Entre aqueles com metástases ganglionares, a sobrevivência aos 5 anos dos submetidos a BGS com linfadenectomia imediata (72.3%) foi muito superior à do grupo de observação, onde os doentes foram sujeitos a linfadenectomia apenas quando as metástases eram já clinicamente evidentes (52.4%). Nesta base, acredita-se que há fortes evidências que justifiquem a realização da BGS em doentes com melanoma.(36)

Zitelli et al sugere que a BGS e a linfadenectomia podem ser consideradas de grande valor em doentes que provavelmente não realizarão o seguimento com a regularidade determinada, e que portanto se apresentarão com recidivas excessivamente volumosas para tratamento.(37) A BGS poderá também estar indicada em doentes que desenvolvem uma recorrência local após a excisão de um melanoma primário, quando a espessura exata do tumor não pode ser determinada ou quando o diagnóstico de uma lesão melanocítica atípica é ambíguo.(34)

Um número crescente de autores defende que a hipótese de que todos os gânglios sentinela evoluem inevitavelmente para doença não é correta, pois pode acontecer que algumas micrometástases desapareçam devido a processos imunes do hospedeiro ou permaneçam num estado de latência. Esta hipótese não é, no entanto, corroborada pelos dados do MSTL-I, uma vez que a percentagem de doentes com micrometástases no GS é semelhante à percentagem de doentes do grupo de observação que vêm a desenvolver metástases palpáveis. O melanoma apresenta 3 formas distintas de difusão: metástases cutâneas, metástases ganglionares regionais e metástases a distância. Cerca de 50% de todas as metástases iniciais são ganglionares regionais, 30% são à distância e os restantes 20% dos casos são metástases cutâneas, em trânsito ou sob a forma de lesões satélite. Portanto, o comportamento do melanoma em particular limita muito o valor diagnóstico e terapêutico da BGS e da potencial linfadenectomia subsequente, uma vez que pode haver anteriores metástases cutâneas ou à distância que não tenham sido detetadas.(22)

Outros autores propõem que o benefício de sobrevivência ganho por 15% a 20% dos doentes com melanomas de espessura intermédia e GS positivo é diluído pelos 80% a 85% dos doentes com GS negativo e que não beneficiariam do procedimento.(36)

Outro problema que poucas vezes é discutido é o elevado número de falsos positivos e falsos negativos obtidos com esta técnica. Estes últimos podem ser explicados por diferentes fatores: quando o GS é estudado por biopsia, as células malignas podem ainda não ter atingido o gânglio, estando apenas nos vasos linfáticos; por outro lado, o reduzido fluxo linfático para o GS devido à obstrução causada pelo volume metastático pode também ser responsável pela existência de falsos negativos. Neste caso, uma avaliação utilizando um sistema de ultrassons com contraste pode identificar com sucesso o envolvimento dos gânglios linfáticos.(38) Podem surgir ainda dificuldades na interpretação das BGS, nomeadamente porque grupos de melanócitos que não são morfológicamente semelhantes a

células de melanoma (em particular, células névicas) podem ocasionalmente ser HMB-45 positivas.(39)

Este procedimento pode associar-se a vários efeitos adversos, entre os quais dor, parestesias, linfedema, seroma, tromboflebite, ulceração, infecção, hematoma, reações alérgicas e lesão vasculonervosa iatrogénica. Em dois grupos distintos, a incidência de seroma e linfedema foi de 3% vs. 7.9% e de 0.7% vs. 9.8%, respetivamente, entre os doentes submetidos apenas a BGS e a linfadenectomia completa.(34) Os riscos iatrogénicos são devidos à rotura mecânica dos vasos linfáticos, associados à BGS e à linfadenectomia. O bloqueio do fluxo linfático no interior dos vasos aferentes pode implicar uma obstrução linfática e, deste modo, as células malignas ficam capturadas nos capilares linfáticos aumentando o risco de embolização e metastização em trânsito. Metástases em trânsito correspondem a metástases cutâneas localizadas entre o melanoma e o respetivo gânglio linfático regional e são normalmente de difícil tratamento devido a recidivas frequentes com múltiplas lesões.(40) A experiência coletiva em vários centros académicos, no entanto, não apoia a hipótese de que a BGS aumenta o risco de metastização em trânsito. Dos 1395 doentes submetidos a BGS na Universidade do Texas, a incidência global de metástases em trânsito como primeiro local de recorrência foi de 6.2%.(41) Entre os pacientes com melanomas primários tratados entre 1993 e 2003 na Unidade de Melanoma de Sidney, a taxa de metastização em trânsito não foi significativamente diferente entre aqueles tratados somente por excisão (4.9%) ou por excisão e BGS (3.6%).(42) Estes resultados apoiam a proposição de que o risco de metastização em trânsito depende da biologia do tumor e não da abordagem cirúrgica dos gânglios linfáticos regionais.

Um estudo prospetivo internacional em curso (MSLT-II), que estará concluído em 2018, está atualmente a analisar doentes com pelo menos um GS positivo a fim de estudar o eventual valor terapêutico da BGS. Assim, pretende determinar o impacto na sobrevivência da

disseção ganglionar completa, em oposição a uma atitude expectante após a remoção de um GS positivo.

Os esforços futuros no que toca à BGS devem concentrar-se em redefinir as indicações para os tumores de baixa espessura, minimizar os falsos negativos desenvolvendo novos radiofármacos e sondas mais precisas e definir biomarcadores preditivos da metastização ganglionar e à distância.(36) É necessária uma estreita colaboração entre cirurgiões, imagiologistas e anatomopatologistas para assegurar um estadiamento eficaz com base na BGS e assim permitir uma abordagem terapêutica precoce que permita alterar a história natural da doença e melhorar o prognóstico.



Figura 2: Biopsia do gânglio sentinela.

Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

ESTADIAMENTO: EXAMES IMAGIOLÓGICOS

O estadiamento do melanoma cutâneo é necessário para uma correta estratificação prognóstica e para o seu tratamento adequado. Várias autópsias de doentes revelaram uma maior frequência de metástases do que é regularmente relatado, indicando que a avaliação clínica e as técnicas de imagem convencionais (radiografia do tórax, ecografia, TC e RM) subestimam a extensão da doença.(43)

Vários métodos de imagem são considerados adequados no estadiamento de doentes com melanoma maligno e potencial metastização. A TC cranioencefálica e toracoabdominopélvica é amplamente aceite e recomendada para a deteção de metástases viscerais. Contudo, apresenta uma sensibilidade limitada para a deteção de metástases linfáticas. A ecografia locorregional tem sido usada para a avaliação pré-cirúrgica ganglionar. Apesar de ser dependente do operador, vários autores consideram que a ecografia de alta resolução é superior à PET/CT na caracterização geral da doença ganglionar periférica, não substituindo a BGS.(44) Por outro lado, a combinação da punção aspirativa com a ecografia permite a maximização da eficácia desta técnica, possibilitando a identificação de mais de 65% de todas as metástases nos GS.(45)

Para ultrapassar a falta de informação funcional, a PET com [18F]-fluorodesoxiglucose (FDG) como marcador radioativo tem ganho muita aceitação, particularmente nos estádios III e IV da AJCC ou em doentes com suspeita clínica de metástases sistémicas. Fuster et al relataram uma sensibilidade e especificidade da FDG-PET de 74% e 86%, respetivamente, em comparação com 58% e 54% das técnicas convencionais.(46) No entanto, a eficácia da PET no estadiamento inicial do melanoma pode ser comprometida por reduzida resolução anatómica, assim como devido à relativa falta de sensibilidade na deteção de metástases cerebrais e metástases ≤ 5 mm. O uso combinado da PET/CT fornece dados anatomo-metabólicos e mostrou ser superior a qualquer um destes exames isolados. Estes resultados

promissores foram confirmados por Reinhardt et al que avaliou uma população de 250 doentes e determinou que a sensibilidade e especificidade da PET/CT no estadiamento N e M variam entre 95% e 100%.(47) Assim, esta técnica permite alterar a terapêutica subsequente, diminuir as taxas de morbilidade e realizar um seguimento adequado, uma vez que proporciona a deteção de metástases, mesmo quando os marcadores tumorais são negativos (S-100).(48) Outros estudos revelaram que, em doentes com melanoma metastizado cirurgicamente tratável, a FDG-PET/CT deve ser considerada no estudo pré-operatório pois pode detetar metástases inesperadas que escapam à imagiologia convencional.(49) O valor da PET/CT é menor no caso de doentes com melanoma de estágio inicial (I e II), sendo maior o impacto dos falsos positivos neste grupo, quer devido à presença de condições inflamatórias benignas, quer pela existência de tumores primários adicionais (nomeadamente nódulos tiroideus).(49)

Por outro lado, alguns autores defendem que a RM possibilita o estadiamento num único procedimento, proporcionando boa resolução de contraste para tecidos moles, com a vantagem de ser mais económica que a PET/CT e de não envolver exposição à radiação ionizante, o que torna esta opção especialmente interessante em doentes jovens.(50) Um estudo francês revelou uma sensibilidade e especificidade da RM de 82% e 97%, respetivamente, em comparação com a da PET/CT que se demonstrou ser de 72.8% e 92.7%.(51) Até à atualidade, a RM é globalmente aceite como *gold standard* na deteção de neoformações intracranianas.

MARGENS CIRÚRGICAS

O tratamento primário do melanoma cutâneo é a excisão cirúrgica. É recomendada a realização duma biopsia excisional que permite a obtenção duma amostra ótima e desta forma os parâmetros histológicos e a espessura máxima podem ser determinados com maior precisão.(13) Biopsias parciais (incisionais, por *punch*, *shaving*) de lesões melanocíticas são de evitar; no entanto, quando uma lesão pigmentada suspeita é de grandes dimensões, uma biopsia incisional ou por *punch* pode ser equacionada.(52) É preciso ainda ter em conta que uma proporção elevada da negligência médica no contexto do melanoma envolve amostras de biopsia incompletas.(53)

As margens de segurança estão relacionadas com a espessura do tumor – índice de Breslow (Tabela 1). No caso dos melanomas faciais, acrais ou anogenitais, o controlo micrográfico das margens cirúrgicas pode ser preferível para permitir reduzidas margens de segurança e conservação máxima do tecido.(54)

Tabela 1: Margens cirúrgicas recomendadas. Adaptado de Dummer R et al (55).

Índice de Breslow	Margens de excisão
pTis (<i>in situ</i>)	2 – 5 mm
pT1 (≤ 1.0 mm)	1 cm
pT2 (1.01 – 2.0 mm)	1 – 2 cm
pT3 (2.01 – 4.0 mm)	2 cm
pT4 (> 4.0 mm)	2 cm

Nota: p (classificação histopatológica), T (tumor primário).

As margens de ressecção cirúrgica são ainda controversas. O dilema está entre a realização de uma excisão ampla, com as consequentes dificuldades cirúrgicas, e o risco de recidiva com uma excisão menor, que pode comprometer a sobrevivência livre de doença e até a sobrevivência global. As excisões amplas podem também conduzir a maus resultados estéticos, linfedema, maior período de internamento hospitalar, maiores custos e necessidade frequente de enxertos ou retalhos cutâneos.(56) Por outro lado, apesar de parecer intuitivo, a forma como a margem cirúrgica clínica é determinada não está bem definida. A maioria dos especialistas defende que a medição deve iniciar-se na periferia da lesão primária e estender-se radialmente para a distância estabelecida. No entanto, a periferia efetiva de um melanoma primário pode ser subtil e influenciada pela reação do tecido circundante à biopsia, assim como pela presença de tecido cicatricial resultante da biopsia excisional.(57)

Pasquali et al sugerem que o controlo local do tumor é influenciado pela extensão da cirurgia. As margens de excisão tumoral permanecem um preditor estatisticamente significativo da sobrevivência livre de doença, mesmo quando ajustada por outras características clínicas e patológicas importantes, e margens cirúrgicas mais amplas estão associadas a uma redução do risco de recorrência local (por cada milímetro de distância entre o tumor e a margem de excisão, há uma redução de 9% do risco de recidiva local). A idade avançada, o nível de invasão de Clark V e a ulceração foram outros preditores significativos de recidiva local. Possíveis fatores de confusão, tais como o subtipo histológico e o local do tumor primário, não foram considerados preditores independentes significativos neste estudo.(58)

Quando Breslow e Match introduziram o conceito de que o prognóstico está relacionado com a profundidade/espessura do tumor, o dogma das margens amplas foi desafiado. A visão emergente é de que as recidivas locais são recorrências locais em trânsito, sendo provável que a sua presença seja indicativa de disseminação linfática à distância e, portanto, de doença

sistêmica. Consequentemente, uma cirurgia agressiva tem pouca probabilidade de ter um efeito significativo na sobrevivência, devendo ser evitada.(59)

Ringborg et al estudaram doentes com melanomas entre 0.8 a 2.0 mm de espessura submetidos a excisões de 5 cm ou 2 cm e concluíram que uma margem cirúrgica máxima de 2 cm é a mais adequada, uma vez que as taxas de mortalidade e recidiva não serão afetadas comparativamente com margens superiores.(60) No que toca aos tumores de espessura superior a 2 mm, até à década de 80 eram preconizadas margens de ressecção de 5 cm, altura em que surgiram estudos que defendiam margens de excisão menores. Gillgren et al demonstraram, num estudo escandinavo, que não há diferença significativa na sobrevivência global, sobrevivência livre de doença e recorrência local entre margens cirúrgicas de 2 cm ou 4 cm para melanomas cutâneos de Índice de Breslow superior a 2 mm.(56) Em doentes com melanomas primários de espessura superior a 4 mm, margens clínicas de 1 cm (correspondentes a margens histopatológicas de 0.8 mm) não serão suficientes; no entanto, margens de 3 cm (correspondentes a cerca de 23 mm de margens histopatológicas) poderão ser excessivas.(58)

SEGUIMENTO

Durante o seguimento, os doentes são clinicamente monitorizados de forma a detetar recidivas ou a reconhecer precocemente outros tumores cutâneos, num exame completo que inclui a palpação dos gânglios linfáticos regionais e a observação dos nevos suspeitos utilizando a dermatoscopia digital. Contudo, não está provado que esta conduta leve a uma melhoria da sobrevivência. Cinco a oito por cento destes pacientes desenvolvem um melanoma secundário dentro de 2 anos após o diagnóstico inicial e 90% de todas as metástases ocorrem durante os primeiros 5 anos.(55) O risco de desenvolver um segundo melanoma é máximo durante os primeiros 3 meses após o diagnóstico do primeiro, provavelmente devido a uma maior atenção diagnóstica. Como o melanoma é um tumor que apresenta caracteristicamente metastização tardia, esse risco permanece elevado nos anos subsequentes, mesmo após 5 anos desde o diagnóstico inicial, daí ser geralmente recomendada uma vigilância durante 10 anos.(61) Sabe-se que o estágio AJCC é o indicador dominante de recidiva durante este tempo. Assim, uma estratégia de seguimento com base na idade do doente traria pouco benefício. Em contraste, o risco de um novo tumor primário tende a ser constante em todo o período de 10 anos do seguimento, sendo a idade e a data do diagnóstico os melhores preditores.(62)

Os benefícios do seguimento percebidos pelos doentes incluem uma maior tranquilidade, uma deteção precoce de novos melanomas ou outros tumores cutâneos primários, a educação sobre o autoexame regular da pele e dos gânglios linfáticos periféricos, o apoio psicossocial, a oportunidade para esclarecer dúvidas e o reforço de comportamentos de proteção solar, no sentido de evitar queimaduras e uma exposição excessiva e desprotegida ao sol ou a radiação ultravioleta artificial. Os pacientes sentem-se mais seguros por terem um especialista competente a observá-los, confirmando a ausência de doença recidivante, nomeadamente em regiões anatómicas menos acessíveis como dorso e pescoço. Por outro

lado, valorizam o ganho de conhecimento sobre o diagnóstico, estadiamento, novas abordagens terapêuticas e prognóstico do melanoma, assim como a oportunidade de fazer questões, nomeadamente sobre sinais e sintomas ocorridos durante o período de seguimento, o risco de melanoma nos familiares e como o prevenir de forma eficaz.(63) Após o diagnóstico e tratamento de um melanoma primário, os doentes geralmente adquirem uma grande quantidade de informações contraditórias no que toca ao prognóstico. Esta situação é ainda mais evidente na Era da Internet. Os pacientes dependem, assim, do seu médico assistente para os orientar, educar, clarificar e tranquilizar.(64)

Apesar da maioria dos doentes se mostrar satisfeito, há algumas sugestões no sentido de centrar mais o seguimento no doente, tais como a criação de programas de apoio de pares, de um sistema de lembrança para as consultas agendadas e de uma formação de treino para o autoexame da pele. As principais desvantagens apontadas pelos doentes prendem-se com a ansiedade antes e durante as consultas de seguimento, a inconveniência das viagens e as horas de trabalho perdidas.(63)

O seguimento do melanoma permanece uma área de debate. Até à data, têm havido poucos estudos prospetivos randomizados que fundamentem um programa de seguimento em particular. Muitas organizações dermatológicas e oncológicas têm desenvolvido os seus próprios protocolos. Incentivar um maior consenso internacional pode melhorar os resultados para o doente e reduzir a preocupação dos clínicos e o impacto económico do melanoma nos sistemas de saúde.(65) A frequência do seguimento é entendida pelo doente como um sinal do nível de risco. Isto sugere a importância de se discutir com os pacientes esta correlação, assim como os motivos para qualquer alteração na frequência das visitas.(63)

Para todos os estádios do melanoma, o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) recomenda o exame anual da pele durante toda a vida e educação no que toca ao autoexame cutâneo mensal. Esta é a única recomendação para o estágio 0. A frequência da

vigilância dermatológica é fornecida sobre a forma de intervalo e deve ser ajustada consoante o risco de recorrência ou de desenvolvimento de um novo melanoma primário, com base no fenótipo de nevos do doente e história familiar. Nos estádios IA a IV, os pacientes devem ainda ser aconselhados a realizar o autoexame aos gânglios linfáticos. Doentes com estágio IA a IIA devem ter um seguimento a cada 3 a 12 meses durante 5 anos, e depois anualmente. Exames de imagem de rotina não são recomendados nestes estádios. Nos estádios IIB a IV, a vigilância deve ser realizada a cada 3 a 6 meses durante 2 anos, em seguida a cada 3 a 12 meses por 3 anos e depois anualmente, com a recomendação específica de seguimento dermatológico ao longo da vida. Nos estádios IIB a IV e durante 5 anos, recomenda-se a realização de exames imagiológicos de rotina de forma a monitorizar recorrências ou doença metastática: radiografia do tórax (Fig. 3), TC e/ou PET a cada 3 a 12 meses, assim como RM do cérebro anual.(65) Segundo Romano et al, doentes com estágio IIIC beneficiam, durante o primeiro ano de seguimento, de imagiologia de rotina (TC ou RM) para deteção de metástases cerebrais assintomáticas, pois apresentam um risco superior a 5% de recorrência nesta região durante os primeiros 13 meses de seguimento, sendo que 36% destes pacientes apresentaram convulsões.(66) O NCCN não recomenda análises laboratoriais em qualquer estágio. No entanto, devido ao seu valor prognóstico, os níveis séricos de LDH são considerados importantes no momento do diagnóstico no estágio IV.(65)



Figura 3: Radiografia do tórax: metástases pulmonares de melanoma.

Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Os protocolos da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) não seguem um sistema de estadiamento, mas baseiam-se antes em recomendações gerais. Não há ainda consenso atual no que toca à frequência das visitas de seguimento nem ao uso de exames de imagem. Melanomas primários de baixa espessura têm um reduzido risco de recidiva e a imagiologia não é recomendada nestes pacientes. Nos doentes de alto risco (isto é, naqueles com tumores de elevada espessura ou resseção tumoral recente), a TC e a PET são sugeridas para a deteção precoce de recorrências. A determinação do marcador sérico S100 é considerada a mais precisa e é usada para detetar recorrências ou monitorizar a progressão da doença. A ESMO sugere ainda a educação do doente sobre os perigos da exposição solar e sobre o autoexame regular e *ad eternum* da pele e dos gânglios periféricos.(65)

Os protocolos de 2010 da Academia Americana de Dermatologia (AAD) recomendam um seguimento no mínimo anual do doente e, possivelmente, a cada 3 a 12 meses, com base em vários fatores que afetam o risco individual de recorrência ou de novo tumor primário: estágio tumoral, história de múltiplos melanomas, presença de nevos atípicos, história familiar de melanoma, ansiedade do paciente e capacidade do doente para reconhecer sinais e sintomas da doença. Os pacientes devem ainda ser instruídos no sentido da realização mensal do autoexame da pele e gânglios. Testes laboratoriais e exames de imagem não são recomendados em pacientes assintomáticos. Embora estudos imagiológicos possam ser considerados em doentes com alto risco de recorrência, eles não são aconselhados após cinco anos.(65)

A Associação Britânica de Dermatologistas (BAD) recomenda, para melanomas *in situ*, o autoexame sem acompanhamento adicional. Tumores com estágio IA devem ser seguidos 2 a 4 vezes durante 12 meses; no estágio IB a IIIA o seguimento deve ser realizado a cada 3 meses durante 3 anos, e depois a cada 6 meses durante 2 anos; no estágio IIIB a C e estágio IV sujeito a resseção devem ser seguidos a cada 3 meses durante 3 anos, depois a cada 6

meses nos 2 anos seguintes e de seguida anualmente durante 5 anos e a TC pode ser considerada nestes doentes; um melanoma no estágio IV não submetido a ressecção deve ser avaliado de acordo com a necessidade clínica. Não existem protocolos específicos para a utilização de testes laboratoriais. Recomenda-se que o seguimento dos doentes com melanoma seja realizado por equipas multidisciplinares de especialistas em tumores cutâneos.(65)

Os protocolos de melanoma da Suíça sugerem recomendações específicas com base no estadiamento inicial TNM. No estágio I ($\leq T1N0$), a vigilância deve passar por um exame físico a cada 6 meses nos 3 primeiros anos e anualmente até 10 anos após o diagnóstico inicial. O exame físico para os estádios I (T2N0) a IIB é aconselhado a cada 3 meses durante os 3 primeiros anos, depois a cada 6 meses nos 2 anos seguintes e finalmente a cada 6 a 12 meses até perfazer 10 anos após o diagnóstico. Para os estádios IIC a III, o seguimento deve ser realizado a cada 3 meses nos primeiros 5 anos e depois semestralmente até 10 anos. A proteína S100 é um bom marcador de recorrência do melanoma e o seu doseamento é recomendado nos primeiros 5 anos de seguimento, a cada 6 a 12 meses para os estádios I (T2N0) a IIB e a cada 6 meses para os estádios IIC a III. De forma semelhante, uma ecografia locorregional dos gânglios linfáticos é recomendada a cada 6 a 12 meses para os estádios I (T2N0) a IIB e a cada 6 meses para os estádios IIC a III. A ecografia abdominal e a radiografia do tórax são consideradas de forma individual nos doentes com estágio I (T2N0) a III durante 5 anos após o diagnóstico inicial. Exames de imagem de toda a superfície corporal por TC, RM, PET ou PET-TC são recomendados a cada 6 a 12 meses nos primeiros 5 anos de seguimento de doentes com estágio IIC a III. No estágio IV, os intervalos de seguimento e a avaliação clínica, imagiológica e laboratorial devem ser ajustados individualmente e de acordo com a terapêutica implementada.(65)

Os protocolos alemães baseiam-se no estágio e espessura do tumor (índice de Breslow). O exame físico é recomendado para o estágio I < 1.0 mm a cada 6 meses nos primeiros 5 anos e de seguida a cada 6 a 12 meses até 10 anos. Nos estádios I e II > 1.0 mm o exame físico deve ser realizado a cada 3 meses nos primeiros 5 anos e depois a cada 6 a 12 meses até perfazer 10 anos. No estágio III aconselha-se um seguimento a cada 3 meses durante 5 anos e a cada 6 meses nos 5 anos seguintes. Não se recomenda ecografia dos gânglios linfáticos nos estádios I < 1.0 mm, mas é aconselhada a sua realização a cada 6 meses para os estádios I e II > 1.0 mm e a cada 3 a 6 meses nos estádios III durante 5 anos. A determinação dos níveis do marcador S100 é apenas recomendada a cada 3 a 6 meses durante 5 anos para os estádios III e IV. Os estudos de imagem, incluindo a ecografia abdominal e radiografia do tórax ou TC, RM ou PET devem ser efetuados apenas no estágio IV em intervalos de 6 meses durante 5 anos.(65)

Por fim, os protocolos da Austrália e Nova Zelândia enfatizam a importância do autoexame em doentes devidamente treinados para detetar doença recorrente. Em conjunto com esta medida, os pacientes com estágio I devem ser submetidos a um exame físico a cada 6 meses, durante 5 anos, por um profissional de saúde à sua escolha. Doentes com estágio II e III devem ser seguidos a cada 3 a 4 meses durante 5 anos e depois anualmente. A ecografia é o exame de imagem recomendado no caso de doença avançada, desde que realizada por um profissional experiente. Não há recomendações específicas para o estágio IV. Contudo, são aconselhadas visitas de seguimento mais frequentes em pacientes com doença extensa, múltiplos nevos atípicos, história familiar de melanoma e para aqueles com dificuldade na realização do autoexame. Estas recomendações reforçam o importante papel da educação para o autoexame.(65)

Num estudo efetuado por Turner et al., por cada 1000 doentes com estágio I ou II que iniciam o seguimento, 229 desenvolvem recorrências e 61 desenvolvem um novo tumor

primário no espaço de 10 anos. Não se verificou um atraso de diagnóstico de recorrências ou de novo tumor primário significativo com a aplicação de um programa menos intensivo (durante 10 anos, menos 3000 visitas por 1000 pacientes) que aquele recomendado nos protocolos de 2008 da Austrália e Nova Zelândia, particularmente quando se assume que cerca de 75% dos doentes detetam as suas próprias recorrências e que aproximadamente 50% deteta os seus novos tumores primários. Os autores defendem, assim, visitas de seguimento menos frequentes, como as sugeridas por Francken et al, de forma a diminuir os custos de saúde e a otimizar o uso dos recursos: seguimento anual durante 10 anos para o estágio I; semestral durante 2 anos e depois anual durante 8 anos para o estágio IIA; ou a cada 4 meses durante 2 anos, seguido de semestral durante 3 anos e depois anual por 5 anos para os estádios IIB e IIC.(62, 67) Com uma monitorização menos intensiva, seria possível reduzir o número de falsos positivos e a sobrecarga sobre os pacientes em termos de ansiedade, tempo e custos.(62, 63) Para além disso, vários estudos comprovam que não existe diferença significativa na sobrevivência entre as recorrências detetadas pelo médico ou pelo próprio doente.(64)

Melanomas inferiores a 0,5 mm de espessura têm muito baixa probabilidade de recorrência. Por esse motivo, alguns autores propõem uma abordagem alternativa de seguimento, na condição de não existirem fatores de risco adicionais, tais como história familiar positiva ou múltiplos nevos: oferecer um período pós-diagnóstico de educação dos doentes, focado no reconhecimento de um segundo tumor primário, a par de um rápido acesso a um especialista, se necessário.(68)

Como a maioria das recorrências do melanoma de estádios I ou II é locorregional, é consensual entre os diferentes protocolos que o exame físico é a base do seguimento. Basseres et al demonstraram que das 115 recorrências detetadas em 528 doentes com melanoma de estágio I, 87% foram observadas no exame clínico. O ensaio randomizado “Check It Out”

demonstrou, adicionalmente, que a educação do doente melhorou a eficácia do autoexame da pele e a deteção precoce do melanoma. Apesar da importância do exame físico, não existe consenso sobre a frequência ideal e a duração longitudinal das visitas depois de um diagnóstico primário de melanoma.(65)

O uso da imagiologia e dos testes laboratoriais levanta duas questões fundamentais. Por um lado, a sua sensibilidade ou especificidade para detetar metástases precoces ou recorrências. Por outro, a dúvida sobre o seu impacto na sobrevivência. O exame de sangue mais estudado no caso do melanoma é o marcador tumoral S100-beta. Os marcadores tumorais são substâncias produzidas pelas células do tumor ou por células não-malignas do hospedeiro, nomeadamente do sistema imunitário. Estão presentes a nível intracelular ou na membrana, podendo ser libertadas e detetadas no sangue e urina. A maioria dos marcadores serológicos do melanoma é detetada num estágio mais avançado da doença e a sua positividade pode ser influenciada por doenças autoimunes, condições infecciosas, imunoterapia, etc. Estes marcadores parecem, assim, não ter lugar no diagnóstico precoce do melanoma. Por outro lado, a sua sensibilidade nos estádios avançados da doença não atinge os 100%, comprometendo o seu uso como novo método de estadiamento. No entanto, alguns marcadores mostram resultados promissores como fatores de prognóstico na progressão do melanoma ou na previsão da resposta terapêutica: S100-beta, MIA (melanoma inhibitory activity) e LDH (lactado desidrogenase). O aumento da proteína S100-beta tem maior especificidade que a MIA como indicador precoce da progressão da doença, de recidivas ou de metastização. Ambos mostraram ser biomarcadores de prognóstico úteis em doentes com melanoma com metastização à distância (estádio IV da AJCC), não fornecendo significado prognóstico em estádios iniciais, especialmente em doentes livres do tumor após procedimentos cirúrgicos. Devido à forte correlação entre as suas concentrações séricas e a carga tumoral, são úteis no seguimento e monitorização da resposta terapêutica no estágio IV.

Uma variedade de outras moléculas do sangue periférico tem sido descrita: derivadas da diferenciação melanocítica (tirosinase), angiogénese tumoral (VEGF, IL-8), adesão celular e motilidade (ICAM-1, MMP), citocinas e seus recetores (IL-6, IL-10), apresentação antigénica (moléculas HLA), metabolismo das células tumorais (TuM2-PK), apoptose (Faz/CD95) e outros. Contudo, nenhum destes marcadores séricos parece ser superior ao S100-beta, MIA ou LDH em refletir o prognóstico de pacientes com doença avançada.(55, 69, 70) Miliotis et al demonstraram que a proteína S100 isoladamente apresenta uma sensibilidade e especificidade na deteção de recorrências de 43 e 94%, respetivamente. Contudo, apenas os protocolos da Alemanha, ESMO e Suíça recomendam o seu uso no seguimento. O uso do marcador LDH não é especificamente recomendado pela maioria das organizações, à exceção da NCCN que o menciona na abordagem inicial de doentes com estágio IV.(65)

Uma vez que cerca de 11% dos doentes, independentemente do estágio inicial, desenvolvem metástases, é requerido um algoritmo imagiológico eficiente de seguimento.(48) Tumores de baixa espessura (índice de Breslow <1 mm) têm um reduzido risco de recorrência e, portanto, não necessitam de um seguimento com base em exames de imagem.(69) Para além disso, alguns autores defendem que não existe diferença na sobrevivência entre as recorrências detetadas clinicamente ou por exames laboratoriais/imagiológicos. Assim, não há evidências que apoiem o uso rotineiro de técnicas laboratoriais e de imagem no seguimento de doentes com melanoma.(64) Os exames sugeridos na maioria dos protocolos incluem a radiografia do tórax, TC, PET, ecografia abdominal e aos gânglios linfáticos e RM. Apesar do facto da radiografia do tórax poder detetar metástases em 6% dos pacientes sintomáticos(65), o seu uso na deteção de metástases pulmonares assintomáticas demonstrou não ser benéfico, causando maior ansiedade devido à elevada taxa de falsos positivos.(71) A TC, RM ou PET de rotina na ausência de sintomas clínicos, achados físicos ou anormalidades laboratoriais tem uma reduzida importância na deteção de metástases. A ecografia dos gânglios linfáticos

regionais pode melhorar as taxas de sobrevivência e o seu uso é aceite de forma consensual na maioria dos protocolos. Xing et al demonstraram recentemente que a ecografia é a modalidade de imagem mais precisa para o estadiamento e vigilância dos doentes com melanoma de estágio III e IV.(65) Outros autores defendem que a ecografia, sendo um procedimento simples, de baixo custo, não prejudicial para o doente e de alta sensibilidade e especificidade, deve ser realizada por rotina no diagnóstico de metástases ganglionares.(64, 69) O ensaio MSLT-II, ainda em curso, avaliará se a deteção precoce de recidiva ganglionar residual se relaciona com um melhor prognóstico. Em contrapartida, alguns estudos, apesar de confirmarem a maior sensibilidade do exame ecográfico no diagnóstico de metástases ganglionares do melanoma cutâneo, questionam a sua relevância no seguimento, uma vez que apenas 1.3% dos doentes beneficiam realmente do uso desta técnica.(72) Apesar do uso da ecografia abdominal ser reconhecido nos protocolos da Suíça e Alemanha, é desencorajado por alguns autores que não conseguiram demonstrar um benefício na sua aplicação, tendo descrito taxas de falsos-positivos na ordem dos 20%.(64)

Para alguns autores, o seguimento poderia ser incorporado nos cuidados de saúde primários, passando a ser realizado pelos médicos de clínica geral sem sacrifício das taxas de deteção de recorrências ou da satisfação dos doentes, e trazendo igualmente vantagens em termos de custos para o sistema de saúde.(73) Mais recentemente, tem-se procurado alargar este conceito também a enfermeiros e outros técnicos de saúde, tornando o seguimento multidisciplinar. O prestador de cuidados de seguimento aos doentes com melanoma é muitas vezes ditado pelo estágio do melanoma, pela preferência do paciente, pelo acesso a cuidados especializados e pelas limitações do sistema de saúde. Um estudo realizado por McKenna et al concluiu que os dermatologistas devem ter o papel mais interventivo, argumentando-se que uma compreensão completa da doença é necessária para a vigilância adequada do doente.(65)

Inegavelmente, o melanoma tem efeitos emocionais profundos sobre os pacientes. Os cuidados de acompanhamento devem, por isso, ser ajustados às necessidades psicológicas do doente, uma realidade apontada nas recomendações da AAD.(65)

Apesar das inúmeras tentativas para alcançar um consenso internacional sobre o seguimento destes doentes, não há até ao momento um acordo válido universal.

NOVOS FÁRMACOS

IPILIMUMAB

Em 2011, a FDA (*Food and Drug Administration*) e a EMA (*European Medicines Agency*) aprovaram dois novos agentes para o tratamento do melanoma, o ipilimumab (Yervoy®) e o vemurafenib (Zelboraf®).

O ipilimumab é um anticorpo que bloqueia o CTLA-4, uma molécula expressa nas células T ativadas. O bloqueio deste importante ponto de regulação pode originar a regressão duradoura do tumor, e os estudos de fase III mostram, pela primeira vez, um benefício de sobrevivência global em doentes com melanoma irressecável ou metastático (estádio IV ou estágio III irressecável). Durante o desenvolvimento clínico do ipilimumab, foram identificadas várias características únicas desta imunoterapia, incluindo a duração notável das respostas e um perfil de reações adversas distinto. O bloqueio do CTLA-4 e a consequente ativação do sistema imunitário pode resultar em inflamação específica do tecido, ocasionando dermatites, enterocolites, hepatites e inflamação dos órgãos endócrinos (hipofisites e tiroidites). Em geral, estes efeitos secundários são transitórios e reversíveis; dependendo da severidade dos sintomas, a intervenção pode incluir a interrupção da terapêutica com ipilimumab, o tratamento com esteróides ou o uso de outros imunossuppressores mais potentes, tais como antagonistas do TNF. No estudo de fase III, 29% dos doentes tratados com uma dose de 3 mg/kg de ipilimumab desenvolveram reações adversas gastrointestinais e 43.5% apresentaram toxicidade cutânea.(74) O exantema é a reação adversa mais comum ao ipilimumab. No caso das endocrinopatias, cefaleias súbitas podem ser compatíveis com hipofisite autoimune; os doentes devem, portanto, ser monitorizados com a TSH.(75)

A observação de que o CTLA-4 diminui a ativação dos linfócitos T resultou na hipótese de que o seu bloqueio poderia melhorar a resposta imune antitumoral.(76) Existem dois mecanismos responsáveis por esta resposta: um interferindo com as células efectoras

específicas do tumor, tais como as células CD8, onde o bloqueio do CTLA-4 origina um aumento da expansão clonal; outro através da depleção dos linfócitos T reguladores (Tregs) induzidos pelo tumor, que inibem a resposta imune aos antígenos tumorais. As Tregs são uma população de células T CD4 com função imunossupressora.(75)

A modificação dos processos imunitários pelo ipilimumab prolonga a observação dos benefícios até semanas ou meses após a terapêutica. Assim, os critérios clássicos de resposta à quimioterapia não avaliam corretamente os efeitos da imunoterapia e as 12 semanas de referência poderão não ser suficientes para determinar a resposta ao ipilimumab. Um aumento inicial da carga tumoral pode preceder a regressão tumoral e o surgimento de novas lesões pode ser relacionado com a inflamação imunomediada em áreas de micrometástases subclínicas prévias. Até ao momento, não é conhecido nenhum biomarcador preditivo da resposta tumoral mas foram já propostos novos critérios, nomeadamente radiológicos, para a avaliação das respostas com agentes imunoterapêuticos.(75) A monoterapia com ipilimumab resulta em quatro padrões de resposta distintos: diminuição das lesões de base, sem surgimento de novas lesões; doença estável prolongada; resposta após um aumento da carga tumoral total; e resposta na presença de novas lesões. Todas as respostas podem ser associadas com uma sobrevivência favorável. Contudo, os dois últimos padrões seriam classificados como doença progressiva segundo os critérios da *World Health Organization* (WHO). Por outro lado, a infiltração de células T e a inflamação provocam um aumento do tamanho do tumor em imagens radiológicas que pode ser interpretado como doença evolutiva.(77) Assim, poderá ser vantajoso observar os doentes durante 20 semanas desde a primeira dose de ipilimumab, antes de se tomar uma decisão de alteração da terapêutica.(75)

O ipilimumab é uma Ig G1 com uma semivida de 12 a 14 dias. Foi aprovado pela FDA em março de 2011 numa dose de 3 mg/kg, a ser administrada de 3 em 3 semanas num total de 4 doses.(74) Este regime, no entanto, pode não refletir a atividade clínica ótima, e várias

questões permanecem por responder, nomeadamente no que toca à dose mais eficaz. Num estudo duplamente cego de fase II que comparou três doses de ipilimumab (0.3 mg/kg; 3 mg/kg; e 10 mg/kg), a atividade antitumoral dose-dependente foi observada com taxas de resposta de 0%, 4.2% e 11.1%, respetivamente. Isto deve ser contrabalançado com um aumento das reações adversas relacionadas com o sistema imunológico: 0%, 7% e 25%, respetivamente. A atividade do ipilimumab na dose de 10 mg/kg está a ser comparada com a dose de 3 mg/kg num estudo randomizado de fase III a decorrer. Outra questão que está ainda por esclarecer relaciona-se com a duração adequada do tratamento. Até ao momento não existe um tratamento de manutenção aprovado, mas alguns autores sugerem uma terapêutica de re-indução usando o esquema original de 4 doses.(76)

Ao contrário do vemurafenib, a presença ou ausência de uma mutação BRAF não parece ter qualquer efeito na probabilidade de resposta ao ipilimumab, uma vez que a taxa de controlo da doença na presença da mutação (30%) é comparável com a dos pacientes sem mutação (33%).(78)

Em doentes com melanoma avançado que desenvolvem metástases do SNC, o prognóstico é especialmente mau. Embora os dados sejam ainda limitados, o ipilimumab pode trazer algum benefício a este subgrupo.(79)

A combinação do ipilimumab com terapêuticas tradicionais ou experimentais pode melhorar as taxas de resposta e expandir os seus benefícios. A mais comum tem sido a combinação deste fármaco com vacinas tumorais, incluindo vacinas peptídicas, celulares e de DNA/RNA. A associação do ipilimumab com uma vacina peptídica de glicoproteína 100 (gp100) foi testada num estudo de fase III, mas não mostrou atividade superior ao ipilimumab isolado.(74) A eficácia da combinação de ipilimumab com a quimioterapia no melanoma avançado é clara, talvez refletindo a atividade limitada da quimioterapia convencional, nomeadamente com dacarbazina.(80) A taxa de sobrevivência aos 3 anos dos pacientes sob

terapêutica com ipilimumab + dacarbazina foi de 20.8%, em comparação com 12.2% nos doentes que receberam apenas dacarbazina.(81) Outros estudos estão a testar diferentes associações, nomeadamente com IL-2, não tendo sido demonstrado nenhum efeito sinérgico entre estes dois agentes.(82)

Uma vez que o ipilimumab está já incluído nos protocolos de tratamento do melanoma avançado, a educação dos doentes e dos médicos é fundamental para um uso bem-sucedido e seguro desta nova terapêutica promissora. A atividade do ipilimumab em monoterapia abre a porta ao desenvolvimento de outros anticorpos e novas combinações terapêuticas.(76)

VEMURAFENIB

O vemurafenib (Zelboraf®) é um inibidor seletivo e reversível da cinase oncogénica serina-treonina BRAF V600, aprovado para o tratamento do melanoma metastático ou irresssecável, após de ter sido reportado o seu benefício em cerca de 80% dos doentes. A genética molecular tem proporcionado uma melhor compreensão da heterogeneidade do melanoma. Neste tumor, múltiplas mutações são expressas e acredita-se que estas se relacionam com a localização da lesão primária e com a sua histologia. Apesar das mutações BRAF predominarem, a mutação da proteína NRAS tem sido observada em cerca de 15 a 30% dos melanomas, o que representa um alvo futuro da indústria farmacológica.(83)

Para cerca de 50 a 60% dos doentes com melanoma avançado que têm a mutação BRAF V600E (onde a valina é substituída pelo ácido glutâmico na posição 600 da proteína cinase BRAF), o vemurafenib foi aprovado com base num benefício de sobrevivência global, estando disponível na forma oral.(84) A dose recomendada é de 960 mg duas vezes por dia, sendo que a primeira dose deve ser administrada de manhã e a segunda 12 horas depois.(5) Nesta população-alvo, este fármaco tem uma taxa de resposta 50% superior à do ipilimumab, assim como uma cinética de resposta mais rápida. Contudo, ao contrário do ipilimumab, as respostas ao vemurafenib raramente são duradouras e a progressão da doença geralmente ocorre num período de 6 a 8 meses.(85)

Com base nos resultados do estudo BRIM-3, em pacientes com doença avançada (estádios IIIC irresssecável ou IV) previamente não tratados, é esperado que a terapêutica com vemurafenib proporcione uma redução relativa de 74% do risco de progressão tumoral, em comparação com a dacarbazina. A sobrevivência global determinada foi de 9.9 meses *versus* 13.2 meses para a dacarbazina e para o vemurafenib, respetivamente.(84) Outro estudo multicêntrico que suporta estes resultados foi o BRIM-2, onde se identificou uma taxa de resposta global de 52% com uma duração média de resposta de 6,5 meses.(5) Nestes ensaios

clínicos de fase II e III, os doentes foram identificados utilizando uma reação em cadeia da polimerase em tempo real (teste COBAS® 4800 BRAF V600). Este teste foi projetado para detetar, com alta sensibilidade, a mutação BRAF V600E predominante.(5)

Apesar dos resultados positivos, foi igualmente observado que a resistência aos inibidores BRAF se desenvolve dentro de alguns meses após o início do tratamento, o que limita a duração da resposta a esta terapêutica.(86) É, portanto, essencial determinar os mecanismos que conduzem a esta resistência e identificar potenciais formas de a eliminar ou prevenir. Um dos modelos propostos relaciona-se com a reativação da via de sinalização BRAF (V600E) → MEK (ou MAP2K, *mitogen-activated protein kinase kinase*) → ERK (*extracellular signal-regulated kinase*, também conhecida como MAPK – *mitogen-activated protein kinase*), devido à elevada expressão BRAF (V600E). Mais ainda, demonstrou-se que os melanomas resistentes ao vemurafenib tornam-se dependentes deste fármaco para a sua proliferação contínua, de tal forma que a interrupção da administração do fármaco conduz à regressão tumoral. Isto é provavelmente devido à elevada ativação ERK1/2 que origina a interrupção do ciclo de divisão celular ou apoptose. Uma estratégia de dosagem intermitente e descontínua pode assim prevenir o aparecimento de resistência.(87) Está a decorrer um ensaio de fase 3 com o trametinib, um inibidor seletivo MEK, em 322 doentes com melanoma metastático com mutação BRAF V600E ou V600K. O trametinib demonstrou que a sobrevivência média livre de progressão foi de 4,8 meses no grupo que recebeu este agente, em comparação com 1,5 meses no grupo submetido a quimioterapia (dacarbazina ou paclitaxel). Aos 6 meses, a taxa de sobrevivência global foi 81% no primeiro grupo e 67% no segundo. Este agente pode ser uma alternativa para minorar a resistência ao vemurafenib, apesar de serem necessários mais estudos para entender o papel individual dos inibidores BRAF vs. inibidores MEK.(88)

As reações adversas mais reportadas com o vemurafenib (afetando mais de 30% dos doentes) são artralguas, fotossensibilidade, astenia, prurido, alopecia, diarreia e náuseas, a maioria de grau 1 e 2. Os eventos adversos mais comuns de grau igual ou superior a 3 são os carcinomas espinhocelulares cutâneos (11%) e o exantema (8%).(5, 85) O carcinoma espinhocelular surge numa fase precoce do tratamento, geralmente nas primeiras 7 a 8 semanas, e aproximadamente 33% dos indivíduos apresentaram mais do que um evento. A maioria das lesões excisadas são do subtipo queratoacantoma e os doentes idosos têm um risco 2,5 a 5 vezes superior de desenvolverem este tumor. Uma estratégia para minimização do risco passa por sensibilizar a comunidade médica no sentido da deteção e tratamento precoces do carcinoma espinhocelular. Outras reações adversas observadas foram o aumento do intervalo QT, arritmias e alteração da função hepática.(5)

CONCLUSÃO

O melanoma é uma das neoplasias cuja incidência mais aumentou nas últimas décadas. Estima-se que cerca de 160.000 novos casos são diagnosticados anualmente no mundo inteiro, período em que ocorrem cerca de 48.000 mortes motivadas pela doença.(88) A incidência crescente e a mortalidade considerável exigem um esforço centrado na prevenção primária e secundária, envolvendo a população geral, grupos de risco, educadores e pessoal médico-sanitário.

A biopsia do gânglio sentinela, apesar das suas limitações e da controvérsia que gerou nas duas últimas décadas, estabeleceu-se como procedimento de inegável utilidade na estratificação prognóstica, parecendo melhorar a sobrevivência global dos doentes com micrometástases ganglionares. Neste âmbito, as perspectivas futuras passam pela demonstração de um eventual valor terapêutico desta técnica, facto que permanece em avaliação através de um extenso estudo multicêntrico ainda em curso (MSTL-II).

Até 2010, nenhum tratamento sistémico tinha mostrado melhorar a sobrevivência global dos pacientes com melanoma metastático, e apenas melhorias modestas foram observadas com o interferon como terapêutica adjuvante. O ipilimumab, um anticorpo monoclonal que bloqueia o CTLA-4, e o vemurafenib, um inibidor BRAF seletivo, mostraram melhorar a sobrevivência de doentes com melanoma metastático, marcando uma nova era na terapêutica médica do melanoma avançado. Estes fármacos traduzem o enorme avanço do conhecimento acerca da biologia do melanoma registado nos últimos 10 a 15 anos e estão já bem estabelecidos como tratamentos de primeira linha, com ampla vantagem em comparação com o fármaco-padrão (dacarbazina). No que respeita a perspectivas futuras, sublinha-se a aprovação recente pela FDA de um novo tratamento de combinação (dabrafenib + trametinib). O primeiro, um inibidor BRAF seletivo, demonstrou eficácia comparável ao vemurafenib em doentes com mutações BRAF V600E, incluindo aqueles com metástases

cerebrais ativas. A sua combinação com o trametinib (inibidor MEK) permite ultrapassar a resistência aos inibidores BRAF, aumentando a percentagem de respostas parciais e totais, bem como a duração das mesmas.(88)

No campo da imunoterapia, onde se inclui o ipilimumab, estão em fase adiantada de desenvolvimento fármacos muito promissores: os inibidores de PD-1, como o nivolumab. Este agente é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido contra o recetor PD-1 (*programmed death 1*), resultando numa ativação das células T e demonstrando atividade contra o melanoma avançado (estadio III irressecável e estadio IV).(89)

Num passado recente, o interesse pelo melanoma residia principalmente na magnitude do crescimento da sua incidência. Este interesse era quase exclusivo daqueles que perseveraram no estabelecimento de medidas de prevenção primária e secundária e era manifestamente ofuscado pelo relativo insucesso da terapêutica da doença avançada. Porém, este paradigma parece ter mudado: de uma forma inédita, o foco que incide atualmente sobre o melanoma diz essencialmente respeito à inovação terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento ao Dr. Ricardo Vieira, especialista na área de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e assistente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela orientação e total disponibilidade prestadas, fundamentais na elaboração deste artigo.

À família, em especial à mãe e às primas, por serem incansáveis.

Ao meu Eduardo, pelo apoio incondicional.

Às P., com quem partilho esta maratona.

À Estela e à Fi, por serem o meu braço direito.

Aos avós, que estão sempre comigo.

REFERÊNCIAS

1. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *The British journal of dermatology*. 2005;152(3):481-8.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2001;94(2):153-6.
4. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1994;44(1):7-26.
5. da Rocha Dias S, Salmonson T, van Zwieten-Boot B, Jonsson B, Marchetti S, Schellens JH, et al. The European Medicines Agency review of vemurafenib (Zelboraf(R)) for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *European journal of cancer*. 2013;49(7):1654-61.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
7. Curiel-Lewandrowski C, Chen SC, Swetter SM, Melanoma Prevention Working Group-Pigmented Skin Lesion S-C. Screening and prevention measures for melanoma: is there a survival advantage? *Current oncology reports*. 2012;14(5):458-67.
8. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *International journal of dermatology*. 2010;49(9):978-86.

9. Branstrom R, Kasparian NA, Chang YM, Affleck P, Tibben A, Aspinwall LG, et al. Predictors of sun protection behaviors and severe sunburn in an international online study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2010;19(9):2199-210.

10. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(3):257-63.

11. Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer causes & control : CCC.* 2012;23(1):133-40.

12. Autier P, Boniol M, Dore JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2007;121(1):1-5.

13. Brenner S, Tamir E. Early detection of melanoma: the best strategy for a favorable prognosis. *Clinics in dermatology.* 2002;20(3):203-11.

14. Stratigos AJ, Katsambas AD. The value of screening in melanoma. *Clinics in dermatology.* 2009;27(1):10-25.

15. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *The New England journal of medicine.* 1999;340(17):1341-8.

16. Atillasoy ES, Seykora JT, Soballe PW, Elenitsas R, Nesbit M, Elder DE, et al. UVB induces atypical melanocytic lesions and melanoma in human skin. *The American journal of pathology.* 1998;152(5):1179-86.

17. Stern RS, Study PFu. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2001;44(5):755-61.

18. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345:e4757.

19. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Advances in experimental medicine and biology*. 2008;624:104-16.

20. Berking C. [The role of ultraviolet irradiation in malignant melanoma]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2005;56(7):687-96; quiz 97.

21. Godar DE, Landry RJ, Lucas AD. Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D(3) levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma. *Medical hypotheses*. 2009;72(4):434-43.

22. Lotti T, Bruscinò N, Hercogova J, de Giorgi V. Controversial issues on melanoma. *Dermatologic therapy*. 2012;25(5):458-62.

23. Young C. Solar ultraviolet radiation and skin cancer. *Occupational medicine*. 2009;59(2):82-8.

24. Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang YM, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;124(4):937-44.

25. Pollitt RA, Geller AC, Brooks DR, Johnson TM, Park ER, Swetter SM. Efficacy of skin self-examination practices for early melanoma detection. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(11):3018-23.

26. Aitken JF, Janda M, Lowe JB, Elwood M, Ring IT, Youl PH, et al. Prevalence of whole-body skin self-examination in a population at high risk for skin cancer (Australia). *Cancer causes & control : CCC*. 2004;15(5):453-63.

27. Goulart JM, Quigley EA, Dusza S, Jewell ST, Alexander G, Asgari MM, et al. Skin cancer education for primary care physicians: a systematic review of published evaluated interventions. *Journal of general internal medicine.* 2011;26(9):1027-35.
28. Negrier S, Fervers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Dore JF, et al. Cutaneous melanoma. *British journal of cancer.* 2001;84 Suppl 2:81-5.
29. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2010;60(5):301-16.
30. Herschorn A. Dermoscopy for melanoma detection in family practice. *Canadian family physician Medecin de famille canadien.* 2012;58(7):740-5, e372-8.
31. Durbec F, Vitry F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Aubin F, Hedelin G, et al. The role of circumstances of diagnosis and access to dermatological care in early diagnosis of cutaneous melanoma: a population-based study in France. *Archives of dermatology.* 2010;146(3):240-6.
32. Christos PJ, Oliveria SA, Berwick M, Guerry Dt, Elder DE, Synnestvedt M, et al. Signs and symptoms of melanoma in older populations. *Journal of clinical epidemiology.* 2000;53(10):1044-53.
33. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 2010;102(9):605-13.
34. Ross MI, Gershenwald JE. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: a critical update for dermatologists after two decades of experience. *Clinics in dermatology.* 2013;31(3):298-310.
35. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Klop WM, van der Ploeg IM, Nieweg OE, Balm AJ, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head & neck.* 2011;33(1):1-6.

36. Baldwin BT, Cherpelis BS, Sondak V, Fenske NA. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(3):319-23.

37. Zitelli JA. Sentinel lymph node biopsy: an alternate view. *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2008;34(4):544-9; discussion 9.

38. De Giorgi V, Gori A, Grazzini M, Rossari S, Marino G, D'Elia G, et al. Contrast-enhanced ultrasound: a filter role in AJCC stage I/II melanoma patients. *Oncology*. 2010;79(5-6):370-5.

39. LeBoit PE. What sentinel node biopsy in patients with melanoma (or patients whose doctors worry that they could have melanoma) might and might not do. *Clinics in dermatology*. 2009;27(6):588-93.

40. Estourgie SH, Nieweg OE, Kroon BB. High incidence of in-transit metastases after sentinel node biopsy in patients with melanoma. *The British journal of surgery*. 2004;91(10):1370-1.

41. Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, Schacherer CW, McClain DM, Mansfield PF, et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(8):587-96.

42. van Poll D, Thompson JF, Colman MH, McKinnon JG, Saw RP, Stretch JR, et al. A sentinel node biopsy does not increase the incidence of in-transit metastasis in patients with primary cutaneous melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(8):597-608.

43. Krug B, Crott R, Lonneux M, Baurain JF, Pirson AS, Vander Borgh T. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology*. 2008;249(3):836-44.

44. Hinz T, Voth H, Ahmadzadehfar H, Hoeller T, Wenzel J, Bieber T, et al. Role of high-resolution ultrasound and PET/CT imaging for preoperative characterization of sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. *Ultrasound in medicine & biology*. 2013;39(1):30-6.

45. Voit C, Van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(5):847-52.

46. Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(8):1323-7.

47. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J, et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(7):1178-87.

48. Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(6):910-8.

49. Bronstein Y, Ng CS, Rohren E, Ross MI, Lee JE, Cormier J, et al. PET/CT in the management of patients with stage IIIc and IV metastatic melanoma considered candidates for surgery: evaluation of the additive value after conventional imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(4):902-8.

50. Hausmann D, Jochum S, Utikal J, Hoffmann RC, Zechmann C, Neff KW, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2011;9(3):212-22.

51. Laurent V, Trausch G, Bruot O, Olivier P, Felblinger J, Regent D. Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases: advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion-weighted sequence in comparison with PET-CT. *European journal of radiology.* 2010;75(3):376-83.

52. Thompson JF, Scolyer RA, Uren RF. Surgical management of primary cutaneous melanoma: excision margins and the role of sentinel lymph node examination. *Surgical oncology clinics of North America.* 2006;15(2):301-18.

53. Troxel DB. Pitfalls in the diagnosis of malignant melanoma: findings of a risk management panel study. *The American journal of surgical pathology.* 2003;27(9):1278-83.

54. Leiter U, Eigentler TK, Forschner A, Pflugfelder A, Weide B, Held L, et al. Excision guidelines and follow-up strategies in cutaneous melanoma: Facts and controversies. *Clinics in dermatology.* 2010;28(3):311-5.

55. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, Group EGW. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2012;23 Suppl 7:vii86-91.

56. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *The Lancet.* 2011;378(9803):1635-42.

57. Clausen SP, Brady MS. Surgical margins in patients with cutaneous melanoma--assessing the adequacy of excision. *Melanoma research.* 2005;15(6):539-42.

58. Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA, Winstanley JB, Spillane AJ, Quinn MJ, et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Annals of surgery.* 2013;258(1):152-7.

59. 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. *Archives of surgery.* 2002;137(10):1101-5.

60. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, Hafstrom L, Jacobsson S, et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer.* 1996;77(9):1809-14.

61. de Giorgi V, Rossari S, Papi F, Buzzoni C, Gori A, Grazzini M, et al. Risk of second primary melanoma: how should be long follow-up be? Ratio of observed and expected cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2012;26(11):1454-5.

62. Turner RM, Bell KJ, Morton RL, Hayen A, Francken AB, Howard K, et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(35):4641-6.

63. Morton RL, Rychetnik L, McCaffery K, Thompson JF, Irwig L. Patients' perspectives of long-term follow-up for localised cutaneous melanoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2013;39(3):297-303.

64. Fields RC, Coit DG. Evidence-based follow-up for the patient with melanoma. *Surgical oncology clinics of North America.* 2011;20(1):181-200.

65. Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel M. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology.* 2013;6(9):18-26.

66. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(18):3042-7.

67. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Colman MH, Wiener M, Soong SJ, et al. Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. *The British journal of surgery.* 2008;95(11):1401-7.

68. Einwachter-Thompson J, MacKie RM. An evidence base for reconsidering current follow-up guidelines for patients with cutaneous melanoma less than 0.5 mm thick at diagnosis. *The British journal of dermatology.* 2008;159(2):337-41.

69. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R, Project Group Melanoma of the Swiss Group for Clinical Cancer R. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss medical weekly.* 2011;141:w13320.

70. Utikal J, Schadendorf D, Ugurel S. Serologic and immunohistochemical prognostic biomarkers of cutaneous malignancies. *Archives of dermatological research.* 2007;298(10):469-77.

71. Morton RL, Craig JC, Thompson JF. The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Annals of surgical oncology.* 2009;16(3):571-7.

72. Machet L, Nemeth-Normand F, Giraudeau B, Perrinaud A, Tiguemounine J, Ayoub J, et al. Is ultrasound lymph node examination superior to clinical examination in melanoma follow-up? A monocentre cohort study of 373 patients. *The British journal of dermatology.* 2005;152(1):66-70.

73. Murchie P, Nicolson MC, Hannaford PC, Raja EA, Lee AJ, Campbell NC. Patient satisfaction with GP-led melanoma follow-up: a randomised controlled trial. *British journal of cancer.* 2010;102(10):1447-55.

74. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine.* 2010;363(8):711-23.

75. Verschraegen C. The monoclonal antibody to cytotoxic T lymphocyte antigen 4, ipilimumab, in the treatment of melanoma. *Cancer management and research.* 2012;4:1-8.

76. Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Immunomodulatory therapy for melanoma: ipilimumab and beyond. *Clinics in dermatology.* 2013;31(2):191-9.

77. Pennock GK, Waterfield W, Wolchok JD. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: how different are these from conventional treatment responses? *American journal of clinical oncology.* 2012;35(6):606-11.

78. Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthi S, et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer immunology, immunotherapy : CII.* 2012;61(5):733-7.

79. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology.* 2012;13(5):459-65.

80. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. *Investigational new drugs.* 2011;29(3):489-98.

81. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine.* 2011;364(26):2517-26.

82. Maker AV, Phan GQ, Attia P, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, et al. Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(12):1005-16.

83. Ravnán MC, Matalka MS. Vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma. *Clinical therapeutics*. 2012;34(7):1474-86.

84. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2507-16.

85. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *The New England journal of medicine*. 2012;366(8):707-14.

86. Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *The New England journal of medicine*. 2011;364(8):772-4.

87. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013;494(7436):251-5.

88. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*. 2012;367(2):107-14.

89. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(2):122-33.