

**Escola Superior  
de Tecnologia  
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

**MELANOMA, ESTADIO IV – UMA AVALIAÇÃO DE  
EFICÁCIA FARMACOLÓGICA**

Anabela Oliveira de Andrade

Coimbra, 2021



Anabela Oliveira de Andrade

# **MELANOMA, ESTADIO IV – UMA AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA FARMACOLÓGICA**

Mestrado em Farmácia – Especialização em Farmacoterapia  
aplicada

Departamento de Farmácia

Coimbra, 2021



Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia, realizada sob a orientação científica de Mestre Jorge Balteiro

Constituição do Júri:

Presidente: Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Paula Gomes Fonseca

Arguente: Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Isabel de Freitas Tavares de Oliveira

Orientador: Prof. António Jorge Dias Balteiro

Coimbra, 01 de abril de 2021



“Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importa quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuídos de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho”

***Dalai Lama***



## Agradecimentos

Chegada ao fim esta minha longa viagem quero expressar a minha gratidão a todos que fizeram parte da minha jornada e que sem eles teria sido muito mais difícil percorrer todo este imenso caminho.

Um mestrado é um enorme desafio, que nos possibilita uma formação mais profunda e nos permite desafiar a nós próprios. Este mestrado entrou na minha vida numa fase de grande turbulência pessoal. E enquanto fazia a tese surgiu no mundo uma doença que veio provocar uma grande perturbação e inquietude universal, que veio alterar a normalidade conforme a conhecemos. Mas a minha capacidade de adaptação e resiliência, tornou este desafio em algo de motivação e aprendizagem, que se tornou enriquecedor e uma prova superada.

Começo por agradecer ao meu amigo e orientador Professor Jorge Balteiro, por ser o culpado de me desafiar para esta viagem. Agradeço também toda a sua disponibilidade, sabedoria, paciência, motivação e orientação na tese, que fez com que fazer esta tese fosse algo muito motivador e de uma incrível aprendizagem.

Agradeço ao Professor Doutor Fontes Ribeiro, que é para mim uma inspiração, por me ter ajudado com a escolha do tema, que se tornou algo tão motivador e interessante.

Agradeço à Dra. Ana Cristina da biblioteca do Centro Hospitalar Tondela Viseu, por todo o trabalho que teve comigo e pela sempre pronta disponibilidade que demonstrou.

Agradeço a todos os professores pelos ensinamentos e partilhas, que tornaram enriquecedores estes 2 anos.

Aos colegas da turma gratidão por todas as partilhas, pelos almoços, pelos jantares, pelas conversas e principalmente pelas amizades que trouxe para a vida.

Aos colegas de serviço agradeço as trocas que me facilitaram e me permitiram poder ir às aulas.

À minha querida amiga Sofia Torres agradeço todo o apoio logístico que permitiu que eu pudesse dormir em Coimbra todas as vezes que precisei para poder ir às aulas.

Aos meus queridos amigos e vizinhos Rui e Sónia, agradeço todo o carinho, força e disponibilidade que tiveram comigo e principalmente com o Budha, que permitiu não ter que regressar à sexta feira e voltar ao sábado de manhã.

Aos meus amigos de todos os dias e todas as horas, que apesar de não referir diretamente aqui os seus nomes, porque felizmente são muitos, mas aos quais diariamente agradeço estarem na minha vida, uma gratidão imensa por todo o apoio, carinho e motivação para que a minha vida seja muito mais feliz com todos vocês.

Não menos importantes, os meus pais, para eles toda a gratidão, porque apesar de não entenderem a minha motivação para fazer o mestrado, estiveram sempre prontos para me ajudar quando precisei do apoio deles.

Por fim, à pessoa mais importante da minha vida, o meu filho Martim, agradeço por toda a paciência, motivação e compreensão pela falta de tempo, mas que nunca exigiu que fosse diferente porque sabia da importância desta etapa para mim.

A todos a minha enorme gratidão por terem feito parte desta viagem!! Muito obrigada!!

## Resumo Geral

O melanoma é uma doença na qual células malignas se formam nos melanócitos, que se encontram na parte inferior da epiderme e são responsáveis pela produção de melanina, o pigmento responsável pela cor natural da pele. É um cancro com grande capacidade de metastização, com grande prevalência e elevada taxa de mortalidade.

É um cancro que está na vanguarda da pesquisa devido à fraca resposta terapêutica demonstrada nas últimas décadas, mostrando ser refratário à quimioterapia, mas sugerindo um papel importante do sistema imunitário no seu tratamento. Nos últimos anos tentou-se estimular uma resposta imunitária com várias terapias, mas não foram demonstradas grandes melhorias nos doentes, apenas se conseguiu manter o interesse da comunidade científica por tentar melhorar o prognóstico da doença. A revolução surgiu com a introdução da terapia direcionada e da imunoterapia, traduzindo-se em melhor sobrevivência para os doentes e consequente melhoria na qualidade de vida.

O presente trabalho tem como objetivo uma abordagem geral do melanoma cutâneo tendo em conta fundamentalmente a sua epidemiologia e a sua terapêutica, e também fazer uma avaliação farmacológica utilizando *endpoints* fundamentais como a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global da terapia direcionada e da imunoterapia usada no tratamento do melanoma avançado.

Os resultados obtidos mostram que as novas terapias dão aos doentes maior continuidade do que a tradicional terapêutica dava no melanoma avançado. E quando são feitas combinações terapêuticas, quer na terapia direcionada, quer na imunoterapia os resultados são ainda mais promissores.

Apesar de as novas terapias terem mudado o mau prognóstico da doença e terem trazido esperança aos doentes, reconhecem-se as resistências farmacológicas como uma das principais falhas da terapêutica anti-tumoral e quase metade dos doentes não conseguem alcançar os resultados terapêuticos esperados, o que demonstra que a terapêutica disponível para o melanoma atualmente, ainda é insuficiente e a comunidade científica tem ainda muitos desafios a enfrentar.

**Palavras chave:** Cancro de pele; Melanoma; Metastático; Sobrevida livre de progressão; Sobrevivência global; Taxa de resposta global; Terapia combinada; Terapia direcionada;

## ***Abstract***

Melanoma is a disease in which malignant cells form in melanocytes, which are found at the bottom of the epidermis and are responsible for the production of melanin, the pigment responsible for the natural color of the skin. It is a cancer with a great capacity for metastasis, with high prevalence and high mortality rate.

It is a cancer that is at the forefront of research due to the weak therapeutic response demonstrated in recent decades, showing to be refractory to chemotherapy, but suggesting an important role of the immune system in its treatment. In recent years, attempts have been made to stimulate an immune response with various therapies, but there have been no major improvements in patients, only the interest of the scientific community in trying to improve the prognosis of the disease has been maintained. The revolution came with the introduction of targeted therapy and immunotherapy, resulting in better survival for patients and a consequent improvement in quality of life.

The present work aims at a general approach to cutaneous melanoma taking into account fundamentally its epidemiology and its therapy, and also to make a pharmacological evaluation using fundamental endpoints such as progression-free survival and the overall survival of the targeted therapy and the immunotherapy used in the treatment of advanced melanoma.

The results obtained show that the new therapies give patients more continuity than the traditional therapy used for advanced melanoma. And when therapeutic combinations are made, either in targeted therapy or immunotherapy, the results are even more promising.

Although the new therapies have changed the poor prognosis of the disease and have brought hope to patients, pharmacological resistance is recognized as one of the main failures of anti-tumor therapy and almost half of patients are unable to achieve the expected therapeutic results, which demonstrates that the therapy available for melanoma today is still insufficient and the scientific community still has many challenges to face.

**Keywords:** Skin cancer; Melanoma; Metastatic; Progression-free survival; Global survival; Global response rate; Combination therapy; Targeted therapy;

---

## Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	<b>I</b>
<b>Resumo Geral</b> .....	<b>III</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>IV</b>
<b>Índice</b> .....	<b>V</b>
<b>Lista de Figuras, Ilustrações e Gráficos</b> .....	<b>VI</b>
<b>Lista de Tabelas</b> .....	<b>VII</b>
<b>Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Capítulo I – Introdução Geral</b> .....	<b>1</b>
1. Enquadramento do Tema .....	1
2. Estrutura do Trabalho .....	3
3. Referências Bibliográficas .....	3
<b>Capítulo II – Artigo: Melanoma Cutâneo, uma revisão sistemática</b> .....	<b>5</b>
1. Introdução .....	6
2. Material e métodos .....	7
3. Epidemiologia e etiologia .....	8
4. Tipologia do melanoma .....	12
5. Diagnóstico, prognóstico e estadiamento .....	13
6. Abordagem terapêutica .....	14
7. Conclusão .....	18
8. Referências Bibliográficas .....	21
<b>Capítulo III – Artigo: Melanoma avançado, uma avaliação farmacológica</b> .....	<b>25</b>
1. Introdução .....	26
2. Material e métodos .....	29
3. Terapêutica no Melanoma Avançado .....	30
4. Avaliação Farmacológica .....	33
4.1 Sobrevivência Global (OS) .....	33
4.2 Sobrevida Livre de Progressão (PFS) .....	37
5. Conclusão .....	38
6. Referências Bibliográficas .....	41
<b>Capítulo IV- Conclusão Final</b> .....	<b>46</b>
<b>Bibliografia Geral</b> .....	<b>48</b>
Mestrado em Farmácia – Especialização em Farmacoterapia Aplicada .....	V

## Índice de Figuras, Ilustrações e Gráficos

### Artigo – Melanoma cutâneo, uma revisão sistemática

<b>Figura 1</b> - Número de novos casos por etnia e sexo .....	10
<b>Figura 2</b> - Percentagem de novos casos por faixa etária .....	11
<b>Figura 3</b> - Percentagem de mortes por faixa etária .....	11

### Artigo – Melanoma avançado, uma avaliação farmacológica

<b>Ilustração 1</b> – Cronograma de tratamentos para o melanoma estadio IV, retirado de The Immunology of Melanoma .....	31
<b>Gráfico 1</b> - Sobrevivência global a 12 meses na terapia direcionada .....	34
<b>Gráfico 2</b> - Sobrevivência Global a 12 meses na imunoterapia .....	34
<b>Gráfico 3</b> - Sobrevivência Global a 24 meses na terapia direcionada.....	35
<b>Gráfico 4</b> - Sobrevivência Global a 24 meses na imunoterapia .....	35
<b>Gráfico 5</b> - Sobrevivência Global a 36 meses na imunoterapia .....	36
<b>Gráfico 6</b> - Sobrevivência Global mediana na terapia direcionada (meses) .....	37
<b>Gráfico 7</b> - Sobrevida Livre de Progressão na terapia direcionada .....	37
<b>Gráfico 8</b> - Sobrevida Livre de Progressão na imunoterapia (meses).....	38

## Índice de Tabelas

### Artigo – Melanoma cutâneo, uma revisão sistemática

<b>Tabela 1</b> - Estadio do melanoma versus opção de tratamento .....	15
<b>Tabela 2</b> - Opções terapêuticas para o melanoma metastático ou irressecável .....	17

### Artigo – Melanoma avançado, uma avaliação farmacológica

<b>Tabela 3</b> - Opções terapêuticas para o melanoma metastático ou irressecável .....	32
<b>Tabela 4</b> – Endpoints em análise da terapêutica do melanoma metastático .....	33

## Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ARN - Ácido ribonucleico

CDK4 - Quinase 4 dependente de ciclina

CTLA-4 - Proteína T-linfócito-associada citotóxico 4

ECOG - *Eastern Cooperative Oncologic Group*

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

HPSE - Heparanase

LDH – Lactato Desidrogenase

MAPK - *Mitogen Activated Protein Kinases*

MGMT – O-6-metilguanina-DNA metiltransferase

NCCN - *Nacional Comprehensive Cancer Network*

NCI - *Nacional Cancer Institute*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OS – Sobrevivência global

PD-1 – Proteína de morte celular programada 1

PFS – Sobrevida livre de progressão

RCM - Resumo das Características do Medicamento

ROR - Registo Oncológico Regional

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

SIA – Sistema imune adaptativo

SII – Sistema imune inato

SNC - Sistema Nervoso Central

UV - Radiação Ultravioleta

## Capítulo I – Introdução Geral

### 1. Enquadramento do Tema

Em 1947, a Organização Mundial de Saúde (OMS), definiu saúde, no preâmbulo da Constituição, como sendo “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas ausência de doença ou enfermidade”.<sup>(1)</sup>

De acordo com a definição proposta em 1957 pela Comissão de Doenças Crônicas de Cambridge, são incluídas na definição de ‘doenças crônicas’ todos os desvios do normal que apresentem uma ou mais das seguintes características: permanência, presença de incapacidade residual, mudança patológica não reversível no sistema corporal, necessidade de reabilitação e previsão de um longo período de supervisão, observação e cuidados. Além disso, Woods em 1989 considerou doença crônica aquela que tem um curso longo, podendo ser incurável, deixar sequelas e impor limitações ao indivíduo, requerendo uma adaptação.<sup>(2)</sup>

O cancro é uma doença crônica que se destaca para além das outras, devido à premissa popular de significado de morte. A descoberta de uma neoplasia pode gerar vários sentimentos e comportamentos num ser humano, alterando por completo o bem-estar.<sup>(2)</sup>

O cancro é uma doença inflamatória. As células neoplásicas têm a capacidade de contornar o sistema imunitário e criar um ambiente propício à sua proliferação. O sistema imunitário possui células em diferentes tipos de maturação, podendo por isso dizer-se que está subdividido em sistema imune inato (SII) e sistema imune adaptativo (SIA). O SII é a nossa primeira linha na defesa contra o que é estranho ao nosso organismo, mas não possui uma memória imunológica, o que significa que não reconhece as proteínas imunogénicas, os chamados antigénios. O SIA tem a capacidade de dar uma resposta específica, porque identifica o agressor ou antigénio e mantém uma memória imunológica caso haja nova exposição ao mesmo agente. Estes dois sistemas estão envolvidos no combate ao cancro, possuindo um papel muito importante na regulação do seu crescimento, estimulando-o ou inibindo-o, dependendo do ambiente inflamatório que eles criam.<sup>(3)</sup>

O melanoma é um tumor maligno que surge nas células melanocíticas e envolve principalmente a pele. O melanoma também pode surgir nos olhos (úvea, conjuntiva e ciliar), nas meninges e nas

mucosas superficiais. São normalmente pigmentados, mas também podem ser amelanóticos. Mesmo os de dimensão pequena têm tendência a formar metástases e ter, por isso, um prognóstico desfavorável. Os melanomas são responsáveis por 90% das mortes associadas a tumores. <sup>(4)</sup> A diretriz deste trabalho será direcionada para o melanoma cutâneo.

A incidência do melanoma tem aumentado globalmente e este aumento está associado às mudanças climáticas que ocorrem, essencialmente, pela alteração da camada do ozono, que ao diminuir permite que a radiação ultravioleta (UV) alcance a superfície do planeta e consequentemente as pessoas estejam mais expostas. <sup>(3)</sup>

Regiões desenvolvidas como a Austrália, Estados Unidos da América (EUA), Europa e Nova Zelândia possuem as taxas de incidência mais altas da doença. <sup>(5)</sup>

Os indivíduos de pele clara, devido à sua falta de pigmentação, possuem maior risco de desenvolver a doença do que a população de pele escura, ainda que exposição excessiva aos raios UV possa danificar qualquer tipo de pele, havendo sempre associados outros fatores individuais de risco para desenvolver cancro de pele. O sexo masculino é mais propenso ao melanoma e a mortalidade é maior em indivíduos de meia idade e em idosos. <sup>(6)</sup>

A fase do diagnóstico da doença pode dar o tipo de prognóstico da mesma, quando diagnosticada numa fase inicial a possibilidade de cura é imensa, mas na fase de metástase o prognóstico é considerado mau. <sup>(7)</sup>

O melanoma é um cancro altamente associado a mutações genéticas e para se poder definir o tratamento foram encontrados os 4 principais subtipos genómicos: Mutação BRAF, Mutação NRAS, Mutação NF1 e tipo selvagem triplo. <sup>(4)</sup> 40 a 50% dos melanomas são resultado de uma mutação BRAF, podendo ser tratados com inibidores da BRAF/MEK, para os restantes 50 a 60% doentes com melanoma avançado resta o uso de imunoterapia. <sup>(8)</sup>

Até 2011 o melanoma metastático era conhecido pelo mau prognóstico devido à sua resistência à quimioterapia e radioterapia tradicionais. Mas com a introdução das terapias direcionadas revolucionou-se o tratamento da doença sendo possível alterar o prognóstico da doença e dando esperança aos doentes. <sup>(9)</sup> No entanto, a resposta a estes fármacos não é duradoura devido às resistências adquiridas durante o tratamento. Para melhorar a resposta utiliza-se uma terapia combinada de um inibidor da BRAF e um inibidor da MEK, esta combinação resultou numa marcada

melhoria na sobrevida livre de progressão e na diminuição da toxicidade e dos efeitos secundários.

(8)

O objetivo deste trabalho é entender o melanoma cutâneo, numa primeira análise refletindo sobre a sua epidemiologia e a sua terapêutica e por outro lado fazer uma avaliação farmacológica, utilizando os principais *endpoints*, de forma a possibilitar a escolha da melhor opção de tratamento no estadio IV, tendo sempre em conta os fatores individuais de cada doente.

## 2. Estrutura do Trabalho

O trabalho está organizado em 4 capítulos de forma a melhor enquadrar o tema Melanoma nas suas várias dimensões em estudo.

O primeiro capítulo possui a introdução geral do trabalho que, de forma sucinta, apresenta o tema, os objetivos e a estrutura do trabalho.

No segundo e no terceiro capítulos são efetuadas revisões sistemáticas da literatura sob a forma de artigos científicos. O segundo capítulo faz uma abordagem geral ao melanoma cutâneo incidindo fundamentalmente sobre a sua epidemiologia e a sua terapêutica. No terceiro capítulo é avaliada e comparada a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global da terapia direcionada e da imunoterapia usada no tratamento do melanoma avançado.

No quarto e último capítulo, na conclusão final, é feita uma análise crítica relativamente ao tema e ao trabalho desenvolvido. É feita uma reflexão acerca dos objetivos atingidos, bem como são apresentadas todas as referências bibliográficas citadas ao longo de toda a tese.

## 3. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization, Frequently asked questions. disponível em: <https://www.who.int/about/who-we-are/frequently-asked-questions>, acedido em 01/09/2020.

2. Santos R, Silva J, Custódio L. A doença crônica e o adolecer: efeitos do adocimento e do câncer no desenvolvimento do adolescente. *Psicologia.pt.* 2018; 1-13. Disponível em: <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1160.pdf> , acedido em 20/06/2020;
3. Moreira RS, Bicker J, Musicco F, Persichetti A, Pereira A. Anti-PD-1 immunotherapy in advanced metastatic melanoma: State of the art and future challenges. *Life Sci.* 2020;240(October 2019):117093. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117093>
4. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016;63:201–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>
5. Pal HC, Hunt KM, Diamond A, Elmets CA, Afaq F. Phytochemicals for the Management of Melanoma [published correction appears in *Mini Rev Med Chem.* 2017;17 (15):1500]. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(12):953-979. doi:10.2174/1389557516666160211120157
6. Nacional Cancer Institut. SEER Câncer Stat Facts: Melanoma of Skin. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>, acedido em 29/05/2020;
7. Niezgoda A, Niezgoda P, Czajkowski R. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:851387. doi:10.1155/2015/851387
8. Queirolo P, Spagnolo F. Binimetinib for the treatment of NRAS-mutant melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(11):985-990. doi:10.1080/14737140.2017.1374177
9. Ko JS. The Immunology of Melanoma. *Clin Lab Med.* 2017;37(3):449-471. doi:10.1016/j.cl.2017.06.001

## Capítulo II – Artigo: Melanoma Cutâneo, uma revisão sistemática

### Resumo

O melanoma é um tumor maligno, que ocorre nos melanócitos da pele, de grande heterogeneidade, com alta taxa de metastização e mau prognóstico. A sua incidência tem aumentado anualmente tornando-se uma preocupação na comunidade científica.

Após o diagnóstico da doença, é importante averiguar o estadiamento do melanoma para perceber o prognóstico e conseqüentemente a sua abordagem terapêutica. Enquanto que numa fase inicial o tratamento passa por uma excisão cirúrgica ou pela remoção dos linfonodos, no melanoma metastático a abordagem terapêutica passa a ser sistémica. Até 1998 havia apenas 2 medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* para o melanoma metastático: a dacarbazina e a interleucina. Em 2011 o melanoma metastático era ainda considerado uma doença devastadora e quase sempre fatal em poucos meses. Nos últimos anos o tratamento do melanoma metastático progrediu de uma forma exponencial, estes avanços são o culminar de décadas de pesquisas que investigam o papel do sistema imunológico no cancro e o papel das mutações oncogénicas no melanoma. Sendo conhecida a capacidade de resistência aos fármacos a introdução da imunoterapia veio revolucionar o tratamento da doença. O desafio atual é ultrapassar as resistências e encontrar a cura para a doença.

Esta revisão tem como objetivo uma abordagem geral ao melanoma cutâneo incidindo fundamentalmente sobre a sua epidemiologia e a sua terapêutica.

**Palavras-chave:** Cancro de pele; Melanoma; Metastático; Prognóstico; Mutação oncogénica; Terapia combinada; Terapia direcionada;

---

### Abstrat

Melanoma is a malignant tumor that occurs in skin melanocytes, which is highly heterogeneous, with a high rate of metastasis and poor prognosis. Its incidence has increased annually becoming a concern in the scientific community.

After the diagnosis of the disease, it is important to ascertain the staging of melanoma in order to understand the prognosis and consequently its therapeutic approach. While in an initial phase the treatment involves a surgical excision or the removal of lymph nodes, in metastatic melanoma, the therapeutic approach becomes systemic. Until 1998, there were only 2 drugs approved by the Food and Drug Administration for metastatic melanoma: dacarbazine and interleukin. In 2011, metastatic melanoma was still considered a devastating and almost always fatal disease in a few months. In recent years the treatment of metastatic melanoma has progressed exponentially, these advances are the culmination of decades of research that investigate the role of the immune system in cancer and the role of oncogenic mutations in melanoma. The ability to resist drugs being known, the introduction of immunotherapy revolutionized the treatment of the disease. The current challenge is to overcome resistance and find a cure for the disease.

This review aims to provide a general approach to cutaneous melanoma, focusing mainly on its epidemiology and treatment.

**Key Words:** Skin cancer; Melanoma; Metastatic; Prognosis; Oncogenic mutation; Combined therapy; Targeted therapy;

## 1. Introdução

O Melanoma é um tipo de cancro que ocorre nos melanócitos, que estão localizados na epiderme.

<sup>(1)</sup> Na sua maioria são cutâneos podendo aparecer noutras partes do corpo como na retina dos olhos e nas mucosas, sendo estes mais raros. O Melanoma é o tipo de cancro de pele mais perigoso e letal em todo o mundo, por apresentar maior capacidade de metastização, chegando com facilidade ao sistema circulatório, linfático e a outras partes do corpo. <sup>(2-4)</sup>

A sua incidência tem crescido globalmente, podendo o fator principal ser atribuído às mudanças climáticas, particularmente o aquecimento global, aliado ao aumento da tendência de passar mais tempo ao ar livre e, conseqüentemente, a uma maior exposição solar à radiação ultravioleta (UV). A diminuição da camada de ozono contribuiu para o aumento da radiação UV, sendo este um dos principais fatores para o aumento da incidência de novos casos, levando a considerar a doença um grave problema de saúde em todo o mundo. <sup>(5)</sup>

O diagnóstico precoce e a excisão cirúrgica completa são a melhor possibilidade de cura da doença,

porque o prognóstico na fase de metástase é considerado mau. Os últimos anos trouxeram avanços consideráveis para se entender a patogénese do melanoma e tratar a doença em estado avançado. Descobrir que cerca de 50% dos tumores possuem uma mutação no gene BRAF conduziu a terapêuticas sistémicas específicas. Estas tornaram-se mais eficazes quando combinadas com terapias que atingem vários alvos, tornando os resultados clínicos melhores. Uma alternativa terapêutica que demonstrou ser superior a todas as outras foi a introdução da imunoterapia, que inclui terapias de bloqueio de pontos de verificação da proteína de morte celular programada 1 (PD -1) e da proteína T-linfócito-associada citotóxico 4 (CTLA – 4). Mas apesar de todo o conhecimento genético adquirido nos últimos anos, não foi ainda claramente alcançado um prognóstico da doença com alto valor clínico. <sup>(6)</sup>

A avaliação do prognóstico do melanoma mantém-se baseada em critérios clínicos e patológicos (nomeadamente a espessura do tumor). Um dos desafios da cura do melanoma é encontrar um teste confiável que permita dar a conhecer quais os tumores que poderão metastizar. Outro desafio, provavelmente o maior, é o de ultrapassar as resistências aos fármacos utilizados, até porque, praticamente todos os tumores tratados com inibidores da BRAF, acabam por desenvolver resistência à terapia em algum momento. Embora com menos frequência, a resistência às terapias combinadas BRAF e MEK é também muito relevante. <sup>(6,7)</sup> Por tudo isto, cabe à comunidade científica a responsabilidade de continuar a investir na pesquisa da cura do melanoma metastático.

Esta revisão tem como objetivo uma abordagem geral do melanoma cutâneo tendo em conta principalmente a sua epidemiologia e a sua terapêutica, entre outros aspetos.

## 2. Material e métodos

O presente trabalho é um artigo de revisão sobre a doença oncológica Melanoma. Este estudo é classificado como uma revisão sistemática de literatura, tendo sido utilizadas fontes primárias e secundárias para a recolha de informação.

A pesquisa de artigos científicos foi realizada *online* em bases de dados como a PubMed<sup>®</sup>, ScienceDirect<sup>®</sup>, Medline<sup>®</sup> e Google Académico<sup>®</sup>. As palavras-chave mais usadas combinadas entre si foram: Cancro de pele; Melanoma; Metastático; Prognóstico; Mutação oncogénica; Terapia combinada; Terapia direcionada.

Adotaram-se como critérios de inclusão artigos completos sem restrição de idioma fazendo referência ao tema, com data de publicação nos últimos dez anos. Foram pesquisadas as referências dos artigos identificados e selecionados os que foram considerados relevantes. Também foram feitas pesquisas em páginas de entidades oficiais, consideradas credíveis e relevantes para o estudo do tema.

Os critérios de exclusão incluíram artigos com data de publicação anterior aos últimos dez anos e todos os artigos, que após leitura do respetivo título, abstract e corpo, não apresentaram os dados pretendidos.

### 3. Epidemiologia e etiologia

O melanoma corresponde a apenas 4% dos cancros de pele, mas é responsável por 80% das mortes por este tipo de cancro. No início do século XX era considerado raro, mas a sua incidência tem aumentado em 4-8%/ano. Há crescentes evidências de que fatores genéticos, epigenéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento do melanoma. <sup>(2-4)</sup> O custo associado ao tratamento do melanoma metastático também tem aumentado e é considerado atualmente um dos cancros com tratamento mais dispendioso. <sup>(8)</sup> A maioria dos melanomas ocorrem em países desenvolvidos como os países da Austrália, Estados Unidos da América (EUA), Europa e Nova Zelândia. <sup>(9)</sup>

A Austrália e a Nova Zelândia têm a incidência de melanoma mais alta do mundo, continuando anualmente a aumentar. Na Austrália, a doença ocupa o 3º lugar na incidência do cancro, possuindo mesmo uma média 12 vezes superior ao resto do planeta, sendo referido como o cancro nacional da Austrália. Segundo os dados governamentais de outubro de 2019, previa-se que no país fossem diagnosticados um total 15.229 novos casos durante o ano em curso, resultando num número de mortes de aproximadamente 1.700 pessoas. <sup>(10)</sup>

Dados de 2018, apontam o melanoma como o quinto cancro com maior número de casos nas mulheres e o oitavo nos homens, no continente europeu. <sup>(5)</sup> Nos últimos anos na Europa houve um notável aumento da incidência de melanoma em pessoas com mais de 60 anos, especialmente nos homens. Em muitas partes deste continente continua a aumentar e prevê-se que a tendência assim continue durante os próximos tempos. <sup>(11)</sup>

Em Portugal, os dados são fornecidos pelo Registo Oncológico Regional (ROR) e colocam a incidência do melanoma em 6-8 casos/100.000 habitantes. Esta incidência é semelhante à verificada nos países do sul da Europa (nomeadamente Espanha e Itália). Contudo, a notificação dos casos de melanoma apresenta problemas, uma vez que nem todos os doentes são tratados a nível hospitalar. <sup>(12)</sup>

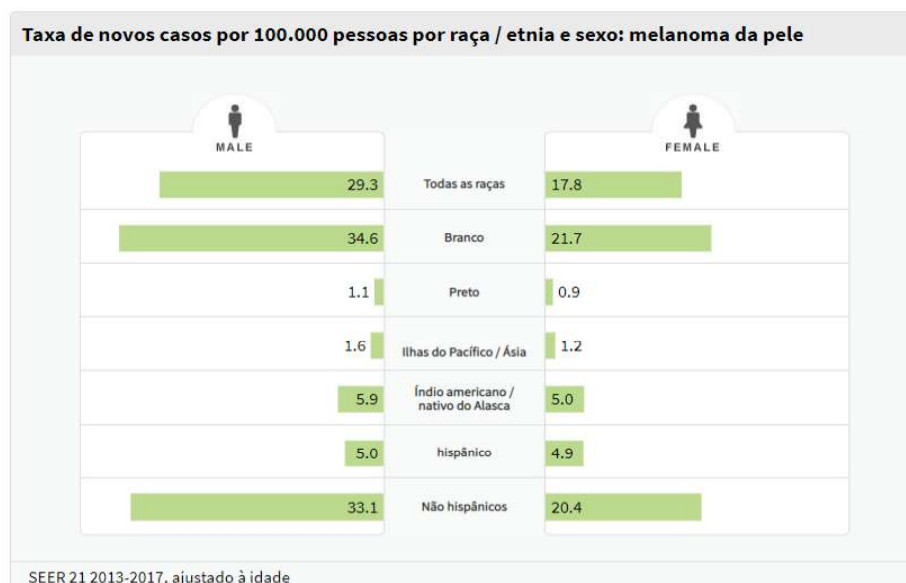
Um em cada três cancros diagnosticados é um cancro de pele e, de acordo com as estatísticas da *Skin Cancer Foundation*, um em cada cinco americanos desenvolverá cancro de pele durante a vida. À medida que os níveis de ozono se vão alterando, a atmosfera perde cada vez mais a sua função de filtro protetor e mais radiação solar UV chega à superfície da terra. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que uma redução de 10% nos níveis de ozono resultará em 300.000 novos casos de cancro de pele sem melanoma e 4.500 com melanoma. A incidência global de melanoma continua a aumentar, mas os principais fatores que manifestam predisposição para o desenvolvimento de melanoma estão relacionados com a exposição solar e um histórico de queimaduras solares. Cabe a cada indivíduo a responsabilidade por estes fatores. <sup>(13)</sup>

As populações caucasianas, devido à sua falta de pigmentação na pele, apresentam um risco muito maior de ter cancro de pele do que as populações de pele escura. As pessoas naturalmente pardas e negras (tipos de pele V, VI) toleram, geralmente com segurança, níveis relativamente altos de exposição ao sol sem se queimarem ou aumentarem muito o risco de cancro na pele. No entanto, pessoas com pele clara ou sardenta, cabelos louros ou ruivos e olhos azuis, verdes ou cor de avelã pertencem ao grupo de maior risco (tipos de pele I, II); pessoas com cabelos e olhos escuros que normalmente não se queimam na exposição solar apresentam risco médio de desenvolver cancro de pele (tipos de pele III, IV). Mas a exposição excessiva à luz solar intensa pode danificar todos os tipos de pele - o risco de lesões oculares e insolação é o mesmo para todos. Associado ao tipo de pele poderão existir alguns fatores individuais de risco para o cancro de pele, tais como: imunossupressão, tendência a queimar em vez de bronzear, história de muitas queimaduras solares, histórico familiar e pessoal de cancro de pele e nevos (sinais) atípicos ou múltiplos. <sup>(5, 12 – 17)</sup>

Segundo dados do *National Cancer Institute* (NCI), no relatório anual para a nação 2020, nos EUA, o melanoma, sendo dos cancros mais comuns, tanto no homem como na mulher, mostrou uma diminuição na mortalidade entre 2013 e 2017. <sup>(18)</sup> Segundo o NCI, estima-se que em 2020 haverá 100350 novos casos de melanoma, correspondendo a 5,6% de todos os novos casos de cancro e estima-se que haverá um total de 6850 mortes, correspondendo a 1,1% das mortes por cancro.

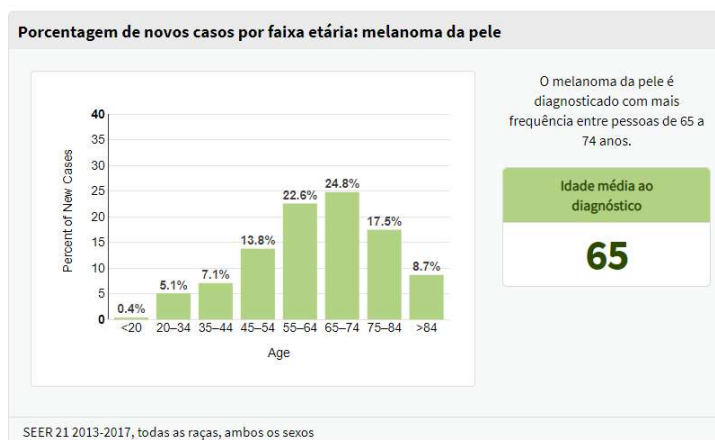
As estatísticas de sobrevivência relativa comparam a sobrevivência de doentes, a quem foi diagnosticado cancro, com a sobrevivência de pessoas da população em geral que têm a mesma idade, raça e sexo e que não tiveram um diagnóstico de cancro. Como as estatísticas de sobrevivência são baseadas num grande número de pessoas, elas não podem prever exatamente o que acontecerá a um doente. Não há dois doentes totalmente iguais, e o tratamento e as respostas ao tratamento podem sempre variar. Contudo, com base nos dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) 18 2010 – 2016, a percentagem de doentes que sobrevive a 5 anos ou mais é de 92,7%.<sup>(14)</sup>

Nos EUA, o melanoma é mais comum no sexo masculino do que no sexo feminino e entre populações de pele clara e que foram expostos à luz solar natural ou artificial (como câmaras de bronzamento) por longos períodos de tempo.<sup>(14, 19)</sup> O melanoma varia segundo o grupo étnico. Há mais casos novos entre os brancos do que em qualquer outro grupo racial / étnico.<sup>(14, 17)</sup> O número de novos casos de melanoma da pele foi de 22,2 por 100.000 homens e mulheres por ano, com base nos casos de 2013-2017.<sup>(14)</sup> (Figura 1)



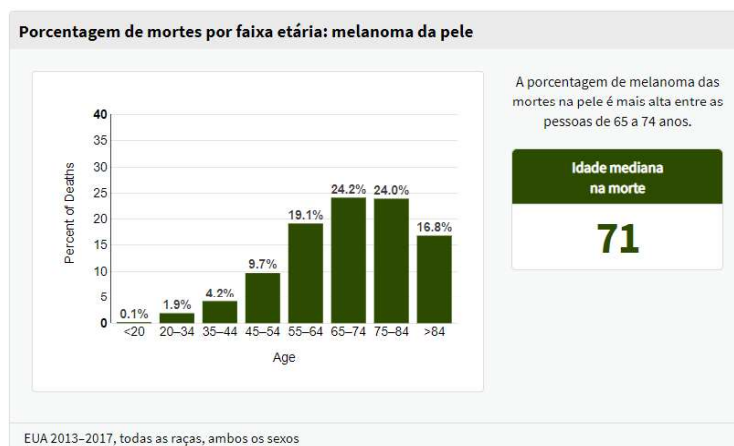
**Figura 1 - Número de novos casos por etnia e sexo (retirado de SEER)<sup>(14)</sup>**

O melanoma da pele é diagnosticado com mais frequência entre pessoas de 65 a 74 anos e a idade média ao diagnóstico é de 65 anos.<sup>(14, 17)</sup> (Figura 2)



**Figura 2** - Percentagem de novos casos por faixa etária (retirado de SEER) <sup>(14)</sup>

Para o melanoma da pele, as taxas de mortalidade são mais altas entre os doentes de meia-idade e idosos. O número de mortes foi de 2,4 por 100.000 homens e mulheres por ano, com base nas mortes de 2013-2017. A percentagem de morte nas pessoas com melanoma na pele é maior entre os indivíduos com idades compreendidas entre os 65 a 74 anos, sendo a idade média para a morte aos 71 anos. <sup>(14)</sup> (Figura 3)



**Figura 3** - Percentagem de mortes por faixa etária (retirado de SEER) <sup>(14)</sup>

Na maioria dos doentes, a doença é diagnosticada num estadio inicial e altamente curável, no entanto, os casos mais avançados ou metastáticos sempre foram um grande desafio para a classe médica, embora nos últimos anos o mau prognóstico da doença esteja a mudar. <sup>(20)</sup>

Como referido anteriormente, o melanoma ocorre predominantemente em adultos e na maioria dos casos surge em zonas aparentemente normais da pele, contudo, pode ocorrer em qualquer local, como nas mucosas ou mesmo na úvea. O melanoma nas mulheres é mais comum ocorrer nas extremidades, já nos homens acontece mais no tronco, na cabeça e no pescoço. <sup>(21)</sup>

Os primeiros sinais de alerta que sugerem uma alteração maligna surgem quando um nevo apresenta uma coloração mais escura ou até variável, prurido, um aumento no tamanho ou o desenvolvimento de satélites e, posteriormente, ulceração ou sangramento. <sup>(22)</sup>

#### 4. Tipologia do melanoma

O melanoma desenvolve-se quando os melanócitos proliferam anormalmente e não respondem a sinais reguladores dos fibroblastos e queratinócitos. As vias de sinalização que regulam a proliferação ficam extremamente ativas e por isso essas células dividem-se de tal forma que se transformam em melanoma. <sup>(9)</sup> Os melanócitos raramente se dividem (menos de duas vezes por ano), mas o índice proliferativo aumenta à medida que as neoplasias melanocíticas evoluem. A transformação maligna dos melanócitos em melanoma metastático é o resultado de um processo de interações complexas. <sup>(17)</sup>

Os melanócitos malignos produzem igualmente melanina, o que favorece clinicamente a deteção do tumor. O melanoma pode crescer de duas formas: *crescimento radial*, que é minimamente evasivo, e *crescimento vertical*, ou seja que cresce na derme, atingindo vasos, podendo assim criar metástases. Os tipos clínicos de melanoma podem ser: de extensão superficial, nodular, acral lentiginoso, lentigo maligno melanoma e outros. Na raça caucasiana 70% dos melanomas são de extensão superficial, seguido do nodular com apenas 15% dos casos, mas a sua evolução clínica é muito rápida e normalmente com mau prognóstico. O melanoma acral lentiginoso é o tipo de melanoma mais comum na raça negra e asiática, que tem uma evolução nodular evasiva e longa, e particularmente agressiva no caso de surgir nas mucosas. O lentigo maligno melanoma surge apenas com uma incidência de 5% na raça branca e é mesmo muito raro noutras raças. Está associado a idades mais avançadas e para casos com exposição solar profissional muito prolongada. <sup>(9,11, 12, 17)</sup>

## 5. Diagnóstico, prognóstico e estadiamento

A maioria dos melanomas de alto risco são detetados e diagnosticados visualmente por um experiente dermatologista, devido à sua pigmentação proeminente e padrão morfológico. No entanto, para melhorar a precisão do diagnóstico é utilizada uma técnica chamada dermatoscopia.<sup>(17)</sup>

Perante uma suspeita clínica de melanoma, o diagnóstico é confirmado através de uma biópsia por excisão cirúrgica em qualquer lesão suspeita, as lesões nunca devem ser raspadas ou cauterizadas. A amostra é analisada por um patologista, e para reduzir a possibilidade de erro no diagnóstico, deve-se considerar uma segunda análise por outro patologista. Estudos mostraram que a distinção entre lesões pigmentadas benignas e melanomas em fase precoce pode ser complicada de definir, podendo mesmo profissionais experientes diferentes terem opiniões discordantes.<sup>(16, 23)</sup>

O melanoma é diagnosticado histopatologicamente baseado numa classificação e cálculo de risco. Esta classificação, também designada por estadiamento de Breslow, é baseada na espessura do tumor (estadio T), no envolvimento linfonodal (estadio N) e na presença de metástases (estadio M). Para Breslow, o critério crucial para avaliar o prognóstico e consequente tratamento é a espessura do tumor.<sup>(17)</sup>

O prognóstico do tumor depende da fase de crescimento radial, que é de anos a décadas no lentigo maligno, meses a 2 anos no melanoma de extensão superficial e inferior a 6 meses no nodular.<sup>(12)</sup>

O prognóstico da doença é afetado pelas características do tumor e pela existência ou não de metástases. No relatório anatomopatológico devem constar características como: espessura e/ou nível de invasão do melanoma, índice mitótico (definido por mitoses por milímetro), ulceração ou sangramento no local primário, o número de nódulos linfáticos na região e metástase sistémica; estas características podem definir tanto o prognóstico como o estadiamento do melanoma. Doentes mais jovens, do sexo feminino ou com melanomas nas extremidades apresentam melhores prognósticos. Definido o estadio em que o melanoma se encontra, também se identifica o prognóstico da doença. O risco de possíveis recaídas diminui drasticamente com o tempo, embora possa acontecer.<sup>(17, 22, 23)</sup>

Após o diagnóstico anatomopatológico do melanoma é importante definir o estadiamento da doença para planear o tratamento. O estadio fornece informações que permitem descrever o cancro, criar um melhor plano de tratamento e avaliar o prognóstico do doente. Assim agrupam-

se os estadios do melanoma em: estadio 0, I, II, III, IV (M1a, M1b, M1c, M1d) e recorrente. No **estadio 0**, as células do melanoma estão apenas situadas na epiderme, sendo pouco provável que se propaguem para outras zonas do corpo; no **estadio I**, a lesão é apenas na pele e é muito fino. Este estadio pode ter 2 subgrupos IA e IB, dependendo da espessura do melanoma e se possui ou não ulceração; no **estadio II**, o melanoma é mais espesso do que no estadio I e vai além da epiderme, afeta também a derme, apresentando uma maior hipótese de se propagar. Está dividido em 3 subgrupos A, B e C, dependendo da sua espessura e existência de ulceração. No **estadio III**, o melanoma propagou-se localmente ou através do sistema linfático para um linfonodo regional próximo de onde o cancro começou ou para uma metástase de satélite, também denominada metástase em trânsito. Este estadio é dividido em 4 subgrupos: A, B, C e D, dependendo do tamanho, do número de linfonodos envolvidos no melanoma, se o tumor primário apresenta lesões por satélite ou em trânsito e existência de ulceração; no **estadio IV**, o melanoma propagou-se por outras partes do corpo através da corrente sanguínea, chegando a locais distantes da pele, tecidos moles ou outros órgãos. Este estadio é ainda avaliado com base na localização das metástases distantes, que são classificadas em: M1a, o cancro apenas se propagou para locais distantes da pele ou tecidos moles; M1b, o cancro propagou-se para o pulmão; M1c, o cancro propagou-se para qualquer outro local que não envolva o sistema nervoso central (SNC); M1d, o cancro propagou-se para o SNC incluindo qualquer elemento constituinte do mesmo; **Recorrente**, este tipo de melanoma é o que voltou após o tratamento. Neste último caso é necessário voltar a fazer todos os exames de diagnóstico. <sup>(24)</sup>

## 6. Abordagem terapêutica

O melanoma é bastante heterogéneo, a sua patogénese depende em grande parte de mutações que ocorrem no Ácido Desoxirribonucleico (ADN) que podem levar à ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores, alterando partes ou mesmo cromossomas inteiros. <sup>(11, 20)</sup> Estas alterações levam a classificar genomicamente o melanoma cutâneo com base em diferentes análises moleculares nos níveis de ADN, Acido Ribonucleico (ARN) e proteínas. Assim, os investigadores encontraram os 4 principais subtipos genómicos: Mutação BRAF, Mutação NRAS, Mutação NF1 e tipo selvagem triplo. Esta classificação pode definir orientações no tratamento da doença, assim como orientar o delinear de ensaios clínicos e pode ainda orientar para as terapias

direcionadas. <sup>(11, 22)</sup>

Com uma imensa variedade de estudos que não compara diretamente a maioria das terapias e consequentes toxicidades, escolher o tratamento para um doente metastático poderá ser difícil, porque um mesmo tratamento não se adapta a todos os doentes. O tratamento do melanoma depende essencialmente do estadio em que se encontra a doença. Devem-se ponderar outros fatores, quer relacionados com o doente, quer com o tratamento. Relativamente ao doente há que ter em conta: a idade, o estado geral, se tem alguma outra doença, se faz medicação crónica e qualquer contra-indicação para o tratamento. Relativamente ao tratamento deve ser considerado: a rapidez, a taxa e a durabilidade da resposta, bem como a toxicidade. Em cada situação particular, deve-se ter em apreço qual o objetivo principal e se é pretendido uma resposta precoce ou uma resposta durável. Em qualquer das opções que recaia a escolha deve ser sempre considerada a toxicidade como fator principal. O tratamento do melanoma encontra-se numa fase de constante evolução, quase revolução, logo as opções de tratamento são diversas. O doente poderá ser tratado de várias formas, podendo ir desde a cirurgia, à quimioterapia, à terapia direcionada, à terapia imunológica e à radioterapia. A decisão terapêutica depende do estadio em que se encontra a doença e da equipa multidisciplinar, que deve traçar um plano em que se combinam os diferentes tipos de tratamento, que podemos observar na tabela 1. <sup>(11, 25 - 27)</sup>

**Tabela 1 - Estadio do melanoma versus opção de tratamento <sup>(14)</sup>**

Estadio do melanoma	Opção de tratamento padrão
➤ Estadio 0	• Excisão
➤ Estadio I	• Excisão +/- gerenciamento de linfonodos
➤ Estadio II	• Excisão +/- gerenciamento de linfonodos
➤ Ressecável estadio III	• Excisão +/- gerenciamento de linfonodos
➤ Ressecável estadio III, IV e recorrente	• Terapia adjuvante • Terapia intralesional • Imunoterapia • inibidores da transdução de sinal • Quimioterapia • Terapia local paliativa

As opções de tratamento padrão, na maioria dos estadios do melanoma, passam pela excisão cirúrgica e por tratar os linfonodos. Só a partir do estadio III é que o plano de tratamento passará por opções terapêuticas. A excisão cirúrgica continua a ser a principal forma de tratamento para o melanoma quando não se espalha pelos tecidos sendo neste caso altamente curável. O mapeamento linfático e a biopsia do linfonodo sentinela normalmente são considerados para verificar a existência de metástases ocultas nos linfonodos de doentes com cancro primário com dimensões entre 1 e 4 mm. Estes procedimentos devem ser efetuados antes da excisão do melanoma primário. <sup>(22)</sup>

Há três conceitos fundamentais para se entender o tratamento do melanoma metastático: o papel das mutações condutoras, a instabilidade genética do próprio melanoma e a sua antigenicidade. <sup>(27)</sup> O melanoma metastático é conhecido pela sua resistência aos tratamentos tradicionais contra o cancro, como é o caso da quimioterapia e radioterapia, assim como a sua capacidade de resposta à imunoterapia quando comparado com outros tipos de cancro. Na realidade, a imunoterapia é a única forma de tratamento que pode reproduzir cura, ainda que em poucos doentes, com melanoma metastático. Até 1998 não eram conhecidos outros medicamentos para o tratamento do melanoma metastático além da dacarbazina e da interleucina. Com utilização aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) surgiu em 1995 o tratamento com interferão alfa 2b em altas doses para o melanoma no estadio III após a dissecação dos linfonodos, utilizado como terapia adjuvante, embora controverso devido à sua toxicidade e relação custo-benefício. Entre 1998 e 2011 não houve avanços na terapêutica para o melanoma, apostando-se nessa altura na terapia das células T, mas nunca passou de algo experimental. Após várias tentativas fracassadas de tratamento e ensaios clínicos negativos, surge entre 2011 e 2014 a maior revolução na terapêutica para tratamento do melanoma com a introdução da terapia direcionada. <sup>(28, 29)</sup>

A principal estratégia para superar a resistência ao tratamento é o uso de terapias combinadas (Tabela 2). A descoberta da mutação BRAF e respetivos inibidores levaram à terapia direcionada, mostrando desta forma que é pouco provável que o melanoma seja tratado com sucesso se visarmos apenas um único driver génico, mudando assim todas as estratégias de tratamento com um único alvo para uma abordagem de terapia combinada multifacetada. O principal objetivo desta terapia combinada multifacetada é simular as variantes genómicas presentes no interior do tumor e os seus mecanismos de resistência previstos envolvendo o sistema imunológico. <sup>(31)</sup>

**Tabela 2** - Opções terapêuticas para o melanoma metastático ou irressecável <sup>(30)</sup>

<p><b>INIBIDORES DO PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA</b></p> <p>Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab</p>	<p>✓ Melanoma irressecável ou metastático</p>
<p><b>TERAPIAS DIRECIONADAS AO BRAF</b></p> <p><u>Dabrafenib</u> <u>Vemurafenib</u> <u>Encorafenib</u></p>	<p>✓ Melanoma irressecável ou metastático com BRAF V600E</p>
<p><b>COMBINAÇÕES BRAF/ MEK</b></p> <p>Dabrafenib/ Trametinib <u>Vemurafenib/ Cobimetinib</u> <u>Vemurafenib/ Trametinib</u> Encorafenib/ Binimetinib</p>	<p>✓ Melanoma irressecável ou metastático com BRAF V600E ou V600K</p>

Atualmente, as terapias direcionadas que demonstraram eficácia e obtiveram aprovação nas agências de medicamentos mundiais foram apenas para o subtipo do melanoma com mutação BRAF. A combinação de um agente BRAF com um inibidor da MEK mostrou ser mais eficaz do que a utilização de apenas um agente único. No entanto, quase todos os doentes acabam por apresentar resistência farmacológica e consequentemente recaída. Por isso, os ensaios clínicos continuam a ser uma opção muito importante para os doentes com melanoma, independentemente do subtipo genómico ou estadio em que se encontra, porque a compreensão das vias moleculares e biológicas com mutações têm levado nos últimos anos ao rápido desenvolvimento de novos medicamentos. <sup>(22)</sup>

## 7. Conclusão

O melanoma é um cancro cutâneo maligno, relativamente comum e potencialmente letal, com uma incidência crescente anualmente em todo o mundo, apresentando taxas de sobrevivência global de 5 anos e uma sobrevida livre de progressão de 6 a 8 meses <sup>(15, 28)</sup>.

Manter o controlo do número de novos casos, mortes e sobrevivência ao longo do tempo pode ajudar os investigadores a perceber se estão a ser feitos progressos e onde é necessário investir na pesquisa, para enfrentar obstáculos como sejam: melhorar a triagem da doença e encontrar melhores tratamentos. Segundo o NCI, nos EUA, as taxas de novos melanomas da pele, aumentaram em média 1,5% a cada ano, nos últimos 10 anos. Já a taxa de mortalidade tem diminuído em média 2,5% em cada ano, entre 2006 e 2017. <sup>(14)</sup>

O rastreio do melanoma não demonstrou benefício na redução da mortalidade da doença. Existem países, como é o caso da Alemanha, em que é aconselhado um exame regular da pele para indivíduos com idade superior a 35 anos, enquanto que nos EUA não é recomendado qualquer tipo de rastreio de cancro da pele. Até ao momento nenhuma evidência sugeriu que programas nacionais de rastreamento do cancro da pele diminuem a mortalidade relacionada com este tipo de cancro. <sup>(17)</sup> Adotar precauções simples como forma de prevenção pode fazer toda a diferença.

Compreender a biologia do melanoma revolucionou o tratamento da doença, mas embora exista, mais do que nunca, uma enorme variedade de opções de tratamento, cada vez é mais claro que é improvável que o tratamento seja bem-sucedido, devido à natureza altamente agressiva e hipermutável do melanoma. As terapias combinadas apresentam os melhores resultados clínicos, no entanto, devido à toxicidade e à resistência primária ou secundária, estas devem sempre ser cuidadosamente consideradas. <sup>(31)</sup> Num mundo com recursos limitados ainda faltam biomarcadores robustos que poderiam aumentar a eficiência e a eficácia das terapêuticas, relativizando desta forma os seus custos. <sup>(16)</sup>

Nos últimos anos, a paisagem terapêutica mudou drasticamente com a introdução de novos medicamentos de terapia direcionada e combinada, trazendo esperança para os doentes com melanoma metastático, no entanto ainda é impraticável para a maioria dos doentes, devido ao alto custo e à falta de disponibilidade destes fármacos em muitos países. <sup>(15, 16, 32)</sup>

Metade dos doentes com melanoma metastático não possui mutação BRAF, por isso não pode beneficiar das terapêuticas imunológicas atualmente disponíveis que visam atuar nessa mutação. Além disso poucos doentes com metástases conseguem um controlo duradouro apenas com essas terapias direcionadas. Definir os objetivos da terapia, que passa por uma rápida resposta versus um controlo duradouro da doença, estabelecer a presença de mutações e considerar a toxicidade de cada terapia pode levar a uma estratégia eficaz de tratamento. Deve ser também considerado o uso intermitente de terapias direcionadas e citotóxicas de forma a evitar a progressão da doença. <sup>(27)</sup>

Combinando terapias antigas que têm décadas e estudos funcionais, toxicidade e dados de ensaios clínicos com a imunoterapia ou alvos moleculares mais eficazes é um passo inovador e lógico no tratamento do melanoma metastático. <sup>(31)</sup> No futuro, a abordagem terapêutica ao melanoma segundo a comunidade científica será pela via da imunoterapia. O conhecimento acumulado ao longo dos últimos anos traz otimismo a esta comunidade, alicerçado nos rápidos avanços que tem havido nesta área. As grandes empresas farmacêuticas e biotecnológicas investem anualmente muito dos seus recursos na investigação deste cancro, o que faz ter esperança em rápidas e boas notícias na terapia do melanoma, melhorando assim a qualidade de vida e a sobrevida global dos doentes. <sup>(33)</sup>

A terapia do melanoma metastático, no futuro, poderá ter uma abordagem clínica viável ao passar por efetuar monoterapia com uma vacina e estimular o sistema imunitário ou combina-la com outros agentes, havendo sempre muitas questões a serem levantadas e mais pesquisas serão necessárias para encontrar respostas. <sup>(15, 16)</sup> Várias novas opções terapêuticas para doentes com melanoma em estadio IV ficaram disponíveis nos últimos anos, a questão que precisa de ser respondida é como combinar essas terapias. <sup>(29, 34)</sup> A terapia combinada envolvendo imunoterapia e a inibição de drivers oncogénicos poderá anunciar uma resposta completa. No caso de doentes que não tenham uma resposta clínica eficaz com a terapia sistémica poderão beneficiar da intervenção cirúrgica para reduzir o tumor. Em todos os doentes a intervenção cirúrgica continua a desempenhar um papel importante no tratamento do melanoma metastático. <sup>(8)</sup>

Apesar de todos os avanços na terapia do melanoma metastático, quase 50% dos doentes não conseguem alcançar os resultados esperados com as novas terapias. O que nos indica que a terapêutica do melanoma atualmente disponível é ainda insuficiente. Existem em curso várias pesquisas sobre novas estratégias de tratamento quer para novos agentes imunomoduladores quer

para opções de tratamento já existentes combinadas, de forma a manter a eficácia e melhorar a tolerabilidade. Uma nova abordagem que está a ser estudada em ensaios clínicos, consiste no uso de inibidores do ponto de verificação imunológico juntamente com a modulação do microambiente tumoral, uma vez que as células encontram estratégias para se proteger. <sup>(5)</sup>

A heparanase, também conhecida por HPSE, é uma enzima cuja expressão aparece aumentada em muitos tipos de tumores, estando altamente implicada na angiogénese, inflamação e metástase. O aumento desta enzima está normalmente associado a uma doença mais agressiva e ao mau prognóstico. Um dos tumores em que esta enzima aparece elevada e associada a mau prognóstico, é o melanoma. Como tal, a heparanase é considerada um atrativo alvo para o desenvolvimento de medicamentos anticancerígenos, estando atualmente em fase de estudo. <sup>(35)</sup>

Identificar novos biomarcadores séricos será certamente necessário para uma variedade de questões clínicas diferentes: biomarcadores que possam melhorar o diagnóstico, permitindo uma melhor distinção entre tumor benigno e maligno; biomarcadores de prognóstico, que possam identificar quais os tumores que provavelmente metastizarão e não serão curados por terapia local; biomarcadores que possam monitorizar a doença e determinar as propriedades do tumor, como o que leva a criar resistência aos fármacos, seria algo extremamente promissor. Apesar de já haver estudos com bons resultados ainda há muito trabalho a ser feito nesta área. <sup>(6)</sup>

Sendo as resistências uma das principais causas da falha da terapêutica anti-tumoral, foram identificados vários mecanismos que levam a essas resistências em vários fármacos e tipos de cancro. Estes mecanismos poderão ser reconhecidos em modelos matemáticos e assim evitar, prever ou alterar as possíveis resistências à terapêutica no melanoma. <sup>(7)</sup>

A eficácia da terapêutica atual para o melanoma avançado é reconhecidamente baixa, cara e com efeitos colaterais significativos. Por isso, é necessário e urgente desenvolver novas opções de tratamento. As células da pele têm a capacidade de ativar a vitamina D através de várias vias. Os derivados da vitamina D têm propriedades anticancerígenas que promovem diferenciação e inibem a proliferação. O papel da vitamina D sistêmica em doentes com melanoma não é claro, porque os estudos epidemiológicos existentes não são definitivos. Por outro lado, há dados experimentais que mostraram claramente que a vitamina D e seus derivados têm propriedades anticancerígenas relacionadas com a pele. Além disso, estudos moleculares e clínico-patológicos demonstraram uma ligação entre falhas na sinalização da vitamina D, progressão do melanoma e resultado da

doença. Portanto, uma sinalização adequada de vitamina D pode desempenhar um papel importante no tratamento do melanoma. <sup>(36)</sup>

O papel das dietas e da nutrição na prevenção de doenças ganhou a atenção do público em geral mais recentemente. Numa perspetiva mais natural, os fitoquímicos poderão ganhar uma atenção considerável, por terem uma baixa toxicidade, baixo custo e uma boa aceitação. Vários estudos em animais mostraram vários mecanismos celulares e moleculares que demonstraram que os fitoquímicos atuam na prevenção e tratamento do melanoma metastático. As propriedades anticancerígenas destes fármacos naturais podem complementar os tratamentos atuais produzindo uma sinergia que possa levar à cura. <sup>(9)</sup>

Numa análise final poderá se afirmar que apesar de todos os fantásticos avanços no tratamento do melanoma ainda há muitos desafios a serem enfrentados no futuro. O futuro no tratamento do melanoma poderá passar por uma medicina personalizada, em que seja possível adequar a terapêutica ao perfil genómico do tumor, podendo esta ideia ser transversal a outros tumores. Sempre que possível devem ser considerados os ensaios clínicos, assim como um estudo mais aprofundado ao que está por trás de todas as resistências, podendo-se entender assim melhor algumas mutações genéticas.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Moran B, Silva R, Perry AS, Gallagher WM. Seminars in Cancer Biology Epigenetics of malignant melanoma. *Semin Cancer Biol.* 2017; 51(May 2017):80–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.006>
2. Eroglu Z, Ozgun A. Updates and challenges on treatment with BRAF/MEK-inhibitors in melanoma. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2018; 6(9):545-551. doi:10.1080/21678707.2018.1512402
3. Qi F, Yin Z, Wang G, Zeng S. Clinical and Prognostic Significance of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation in Patients with Melanoma: A Systematic Meta-Analysis. *Ann Dermatol.* 2018 Apr;30(2):129-135. Available from: <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.129>
4. Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo (s.d.). disponível em: <http://www.apcancrocuteano.pt/>, acedido em 25/05/2020;

5. Moreira RS, Bicker J, Musicco F, Persichetti A, Pereira A. Anti-PD-1 immunotherapy in advanced metastatic melanoma: State of the art and future challenges. *Life Sci.* 2020;240 117093. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117093>
6. Griewank KG. Biomarkers in melanoma. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2016;245:S104-S112. doi:10.1080/00365513.2016.1210336
7. Friedman A, Siewe N. Overcoming Drug Resistance to BRAF Inhibitor. Vol. 82, *Bulletin of Mathematical Biology.* Springer US; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11538-019-00691-0>
8. O'Leary DP, Byrnes KG, Power DG, Redmond HP. Surgical management of metastatic melanoma in the era of targeted systemic therapies. *Melanoma Res.* 2015;25(1):1-8. doi:10.1097/CMR.000000000000128
9. Pal HC, Hunt KM, Diamond A, Elmets CA, Afaq F. Phytochemicals for the Management of Melanoma [published correction appears in *Mini Rev Med Chem.* 2017;17 (15):1500]. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(12):953-979. doi:10.2174/1389557516666160211120157
10. Melanoma Institute Austrália. Understanding Melanoma. disponível em: <https://www.melanoma.org.au/understanding-melanoma/> , acedido em 24/05/2020;
11. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016;63:201–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>
12. Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo. Melanoma por Cecília Moura. Disponível em: <http://www.apcancrocuteo.pt/index.php/saiba-mais/artigos-de-opiniao/29-melanoma-por-cecilia-moura>, acedido em 25/05/2020;
13. World Health Organization ,Ultraviolet(UV) Radiation and skincancer. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/> , acedido em 20/06/2020;
14. Nacional Cancer Institut. SEER Câncer Stat Facts: Melanoma of Skin. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>, acedido em 29/05/2020;
15. Luo C, Shen J. Research progress in advanced melanoma. *Cancer Lett.* 2019;397(2017):120–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2017.03.037>
16. Malissen N, Jacques J. Metastatic Melanoma: Recent Therapeutic Progress and Future Perspectives. *Drugs.* 2018;78(12):1197–209. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0945-z>

17. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A. et al. Melanoma [published correction appears in Lancet. 2019 Feb 23;393(10173):746]. Lancet. 2018;392(10151):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(18)31559-9
18. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. Cancer. 2020;2225–49.
19. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. Surg Clin North Am. 2020;100(1):1-12. doi: 10.1016/j.suc.2019.09.005
20. Niezgodą A, Niezgodą P, Czajkowski R. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy. Biomed Res Int. 2015; 2015:851387. doi:10.1155/2015/851387
21. Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1643–1691
22. National Cancer Institute. Melanoma Treatment(PDQ®) – Health Professional Version. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq> ; acessado em 23/07/2020
23. Scaini MC, Pigozzo J, Pizzi M, Manicone M, Chiarion-Sileni V, Zambenedetti P et al. Clonal heterogeneity of melanoma in a paradigmatic case study: future prospects for circulating melanoma cells. Melanoma Res. 2019;29(1):89-94. doi:10.1097/CMR.0000000000000510
24. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388;
25. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v126-v132. doi:10.1093/annonc/mdv297
26. Liga Portuguesa contra o Cancro. Melanoma. disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/melanoma/>, acessado em 29/05/2020;
27. Ratterman M, Hallmeyer S, Richards J, Ph D. Sequencing of New and Old Therapies for Metastatic Melanoma. Curr Treat Options Oncol. 2016;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-016-0427-z>

28. Ko JS. The Immunology of Melanoma. Clin Lab Med. 2017;37(3):449-471. doi:10.1016/j.cll.2017.06.001
29. Sirokay-Kohlmeyer, J. Aktuelle Aspekte in der Prognose des fortgeschrittenen Melanoms. Hautarzt 69, 249–259 (2018). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4124-7>
30. NCCN. Guidelines Insights Melanoma, Version 3.2020 Featured Updates to the NCCN Guidelines; J Natl Compr Canc Netw 2020; disponível em [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf), acessado em 30/07/2020;
31. Davey RJ, Westhuizen A Van Der, Bowden NA. Critical Reviews in Oncology / Hematology Metastatic melanoma treatment : Combining old and new therapies. Crit Rev Oncol / Hematol. 2019;98(2016):242–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.011>
32. Sundararajan S, Thida AM, Badri T. Cancer, Metastatic Melanoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 28, 2020.
33. Whiteside TL, Demaria S, Rodriguez-Ruiz ME, Zarour HM, Melero I. Emerging Opportunities and Challenges in Cancer Immunotherapy. Clin Cancer Res. 2016;22(8):1845-1855. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0049
34. Amaral T, Tampouri I, Garbe C. Expert Review of Anticancer Therapy How to use neoadjuvant medical treatment to maximize surgery in melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2018;0(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2018.1421460>
35. Vornicova O, Boyango I, Feld S, Naroditsky I, Kazarin O, Zohar Y, et al. The prognostic significance of heparanase expression in metastatic melanoma. Oncotarget. 2016;7(46):74678-74685. doi:10.18632/oncotarget.12492
36. Brożyna AA, Hoffman RM, Slominski AT. Relevance of Vitamin D in Melanoma Development, Progression and Therapy. Anticancer Res. 2020;40(1):473-489. doi:10.21873/anticancerres.13976

## Capítulo III – Artigo: Melanoma avançado, uma avaliação farmacológica

### Resumo

O melanoma é uma forma agressiva de cancro de pele que ocorre nos melanócitos, localizados na epiderme. Este tumor maligno é responsável pela maioria das mortes relacionadas com o cancro de pele, por apresentar uma enorme capacidade de metastização, porque chega facilmente a outras partes do corpo através da corrente sanguínea e da linfa. Anualmente a sua incidência tem aumentado 4 a 8%, tornando-se um problema de saúde em todo o mundo.

Até 2011 o melanoma metastático era ainda considerado uma doença devastadora e quase sempre fatal em poucos meses. Os avanços na terapia direcionada melhoraram significativamente os resultados da maioria dos doentes com melanoma avançado, principalmente os que apresentam mutação na BRAFV600, que representam quase 50% dos tumores. Esta terapia inclui combinações de inibidores da BRAF e MEK. Antes da recente evolução no tratamento, o prognóstico e a sobrevida global eram considerados muito maus. A introdução de novos medicamentos veio melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global, assim como produzir respostas clínicas mais rápidas.

O objetivo deste estudo é avaliar a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global da terapia direcionada e da imunoterapia usada no tratamento do melanoma avançado.

Concluiu-se que a imunoterapia em associação (Nivolumab e Ipilimumab) melhora a sobrevivência global e a sobrevida livre de progressão, obtendo resultados superiores à terapia direcionada. Nesta, a combinação de um inibidor BRAF e um inibidor MEK, apresenta melhores resultados com a associação do Encorafenib e do Binimetinib.

**Palavras-chave:** Melanoma; Estadio IV; Sobrevida livre de progressão; Sobrevivência global; Taxa de resposta global.

## **Abstract**

Melanoma is an aggressive form of skin cancer that occurs in melanocytes, located in the epidermis. This malignant tumor is responsible for the majority of deaths related to skin cancer, because it has an enormous capacity for metastasis, because it easily reaches other parts of the body through the bloodstream and lymph. Annually its incidence has increased by 4 to 8%, making it a health problem worldwide.

Until 2011, metastatic melanoma was still considered a devastating and almost always fatal disease in a few months. Advances in targeted therapy have significantly improved the results of most patients with advanced melanoma, especially those with a BRAFV600 mutation, which account for almost 50% of tumors. This therapy includes combinations of BRAF and MEK inhibitors. Before the recent evolution in treatment, the prognosis and overall survival were considered very bad. The introduction of new drugs has improved progression-free survival and overall survival, as well as producing faster clinical responses.

The aim of this study is to assess progression-free survival and the overall survival of targeted therapy and immunotherapy used to treat advanced melanoma.

It was concluded that combined immunotherapy (Nivolumab and Ipilimumab) improves overall survival and progression-free survival, obtaining results superior to targeted therapy. In this, the combination of a BRAF inhibitor and a MEK inhibitor, presents better results with the combination of Encorafenib and Binimetinib.

**Key Words:** Melanoma; Stage IV; Progression – free survival; Overall Survival; Overall response rate.

## **1. Introdução**

O melanoma cutâneo é um tumor que acontece nos melanócitos que estão localizados na camada epidérmica basal. <sup>(1)</sup> É um tumor cutâneo, relativamente comum, potencialmente letal, de incidência crescente e com propensão a afetar doentes relativamente jovens. Possui uma alta sobrevida em casos de doença localizada, mas com uma enorme tendência para metastizar e com alto potencial de disseminação pelos órgãos viscerais. <sup>(2)</sup> Apresenta taxas de sobrevivência global

de 5 anos e uma sobrevida livre de progressão de 6 a 8 meses. <sup>(3)</sup> Por tudo isto, o melanoma tem sido alvo de várias pesquisas nas últimas décadas.

Tem-se atribuído como fator principal do aumento da incidência do melanoma a mudança climática a nível mundial, nomeadamente o aquecimento global, devido à diminuição da camada de ozono, que está na origem do aumento da radiação ultravioleta (UV), estando diretamente relacionado com o aumento da incidência de novos casos, tornando a doença um grave problema de saúde em todo o mundo. <sup>(4)</sup>

A maioria dos melanomas ocorrem em países desenvolvidos como os países da Austrália, Estados Unidos da América (EUA), Europa e Nova Zelândia. <sup>(5)</sup>

A população caucasiana apresenta um risco muito maior de ter cancro de pele do que a população de pele escura, devido à sua falta de pigmentação na pele, mas a exposição excessiva à luz solar intensa pode danificar todos os tipos de pele. Para além do tipo de pele poderá haver alguns fatores individuais de risco para o cancro de pele, tais como: imunossupressão, tendência a queimar em vez de bronzear, história de muitas queimaduras solares, histórico familiar e pessoal de cancro de pele e nevos (sinais) atípicos ou múltiplos. <sup>(3-8)</sup> O sexo masculino tem maior incidência do melanoma e a mortalidade é maior em indivíduos de meia idade e idosos. <sup>(8)</sup>

Geralmente, a doença quando é diagnosticada num estadio inicial é altamente curável, no entanto, existem casos mais avançados ou metastáticos que se apresentam como um desafio para a comunidade científica, embora nos últimos anos o mau prognóstico da doença esteja a mudar. <sup>(9)</sup>

O melanoma é um dos cancros mais associados à mutação genética. <sup>(4)</sup> Este tipo de tumor é bastante heterogéneo, a sua patogénese depende essencialmente de mutações que ocorrem no ácido desoxirribonucleico (ADN) e que podem levar à ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores, levando a uma alteração cromossómica. <sup>(9, 10)</sup> Esta alteração leva à classificação genómica do melanoma cutâneo, com base em diferentes análises moleculares nos níveis de ADN, ácido ribonucleico (ARN) e proteínas. Desta forma foram classificados os quatro principais subtipos genómicos: Mutação BRAF, Mutação NRAS, Mutação NF1 e tipo selvagem triplo. Esta classificação poderá definir orientações na terapêutica da doença. <sup>(10, 11)</sup>

As terapias conhecidas são maioritariamente direcionadas para a mutação BRAFV600, mas apenas 40 a 50% dos melanomas metastáticos abrigam esta mutação, podendo ser tratados com inibidores da BRAF/MEK, para os restantes 50 a 60% doentes com melanoma avançado resta o uso de

imunoterapia. A segunda mutação oncogénica mais comum nesta doença é a mutação NRAS com 15 a 20%, tendo sido notificado que é uma forma mais agressiva e com menor sobrevivência que os doentes com mutação BRAF. Opções de tratamento eficazes em doentes com melanoma avançado com mutação RAS são urgentes e necessárias, especialmente após a falha da imunoterapia. <sup>(12)</sup>

A via de sinalização *Mitogen Activated Protein Kinases* (MAPK) desempenha um papel fundamental na patogénese do melanoma, assim como para terapias direcionadas para o mesmo. A ativação desta via leva à proliferação e ao crescimento tumoral das células do melanoma. Com a compreensão deste processo foi possível identificar vários alvos para fármacos, incluindo a inibição da BRAF e MEK. As mutações no gene BRAF aumentam a atividade da proteína BRAF, aumentando assim a jusante a via MAPK, levando ao crescimento do tumor. Uma enorme variedade de terapias que atuam nesta via foram desenvolvidas, inativando assim a MAPK, impedindo desta forma o crescimento do tumor em doentes com melanoma com mutação BRAF. <sup>(12, 13)</sup>

A descoberta de terapias com inibidores da BRAF melhorou o prognóstico de doentes com melanoma em estado avançado e com mutação na BRAF. No entanto, a resposta a estes fármacos é curta e limitada, devido à resistência adquirida, na progressão da doença após 6 a 8 meses. A compreensão do mecanismo desta resistência, passou por entender a dependência da MEK em vários casos. Por isso, para melhorar a resposta utiliza-se uma terapia combinada de um inibidor da BRAF e um inibidor da MEK, esta combinação resulta numa acentuada melhoria na sobrevida livre de progressão e na diminuição quer de efeitos secundários quer da toxicidade renal. <sup>(12, 14, 15, 16)</sup>

Com o aparecimento de classes terapêuticas distintas, é necessário entender melhor a resposta a estas terapias específicas ou imunoterapias para permitir a opção de tratamento que irá otimizar os benefícios para o doente individual. Uma das formas de perceber como elas desenvolvem alterações durante o tratamento é fazer uma investigação genómica, enquanto alguns doentes apresentam uma boa resposta outros têm uma progressão rápida na doença, demonstrando assim uma resistência inata aos fármacos. <sup>(17)</sup>

Para além das resistências à terapêutica, o custo associado ao tratamento do melanoma metastático surge também como uma preocupação devido ao seu aumento nos últimos anos, sendo considerado atualmente um dos cancros mais caros para tratar. <sup>(18)</sup>

A sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global são *endpoints* que se aferem nos ensaios clínicos para analisar se o novo tratamento funciona. Entende-se por sobrevida livre de progressão,

o período de tempo durante e após o tratamento de uma doença, como o cancro, que um doente vive com a doença, mas não piora. Também chamado de PFS. Sobrevivência global é o período de tempo após a data de diagnóstico ou o início do tratamento para uma doença, como o cancro, que o doente permanece vivo. Também chamado de OS. Outro *endpoint* importante para avaliar se o tratamento está a ser eficaz no controlo da doença é a taxa de resposta, que se define como a percentagem de doentes cujo cancro diminuiu ou desapareceu após o tratamento. <sup>(19)</sup>

Antes dos recentes avanços no tratamento do melanoma, o prognóstico e a sobrevida global eram considerados muito maus. A introdução de novos medicamentos veio melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global, assim como produzir respostas clínicas mais rápidas <sup>(19)</sup>

Com este estudo pretende-se avaliar a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global da terapia direcionada e da imunoterapia usada no tratamento do melanoma avançado, através de uma revisão sistemática da literatura. A comparação destes *endpoints* permite analisar a eficácia farmacológica na doença e desta forma fazer uma avaliação farmacológica para que a comunidade científica possa perceber qual o fármaco ou combinação destes mais eficaz nesta fase da doença, tendo em conta o tipo de mutação.

## 2. Material e métodos

O presente trabalho é uma revisão sistemática de literatura que compara *endpoints* como a *sobrevida livre de progressão* e a sobrevivência global no melanoma. Para este estudo foram utilizadas fontes primárias e secundárias para a recolha de informação.

A pesquisa de artigos científicos foi realizada online em bases de dados como a PubMed<sup>®</sup>, ScienceDirect<sup>®</sup>, Medline<sup>®</sup> e Google Académico<sup>®</sup>. As palavras-chave mais usadas combinadas entre si foram: Melanoma; Estadio IV; Sobrevida livre de progressão; Sobrevivência global; Taxa de resposta global.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) de cada fármaco dos grupos terapêuticos em avaliação utilizados na doença serviu como documento base para a recolha de dados.

As variáveis utilizadas foram os *endpoints* Sobrevivência Global em vários tempos (12 meses, 24 meses, 36 meses e a mediana) e Sobrevida Livre de Progressão dos medicamentos de terapia direcionada e imunoterapia usados no melanoma metastático.

Adotaram-se como critérios de inclusão artigos completos sem restrição de idioma fazendo referência ao tema, com data de publicação nos últimos dez anos. Foram pesquisadas as referências dos artigos identificados e selecionados os que foram considerados relevantes. Também foram feitas pesquisas em páginas de entidades oficiais, consideradas credíveis e relevantes para o estudo do tema.

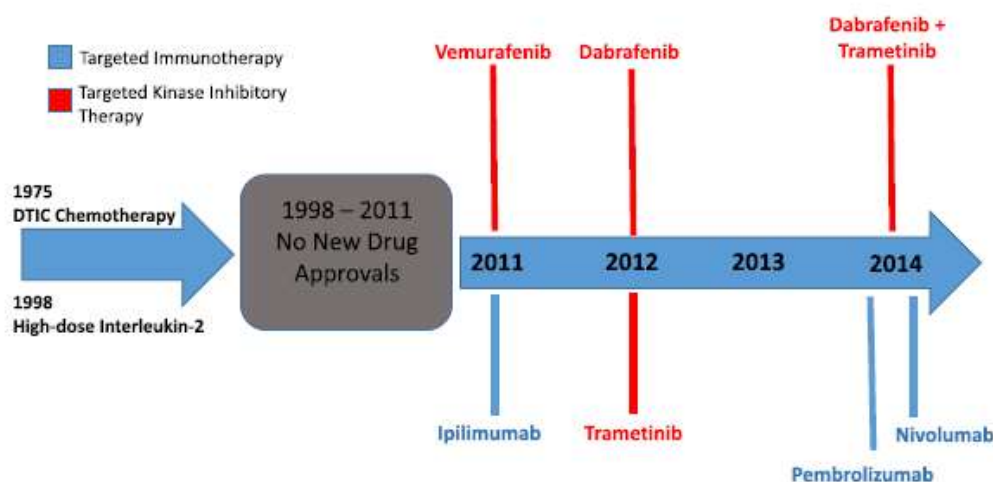
Os critérios de exclusão incluíram artigos com data de publicação anterior aos últimos dez anos. Todos os artigos, que após leitura do respetivo título, abstract e corpo, não apresentaram os dados pretendidos foram excluídos.

### 3. Terapêutica no Melanoma Avançado

O melanoma maligno, embora menos prevalente que o cancro de pele não melanoma, apresenta-se como a principal causa de morte nas neoplasias cutâneas, devido ao seu pobre prognóstico e perfil de quimiorresistência. No entanto desde 2011, devido aos avanços na compreensão das alterações moleculares e na potencialidade imunogénica do melanoma, houve uma melhoria na sobrevivência global graças às mais recentes terapias. <sup>(20)</sup>

O melanoma metastático é conhecido pela capacidade que possui em criar resistência aos tratamentos utilizados tradicionalmente contra o cancro, como é o caso da quimioterapia e radioterapia, assim como pela sua capacidade de resposta à imunoterapia quando é comparado com outros tipos de cancro. Efetivamente, a imunoterapia é a única forma de tratamento até agora encontrada que pode reproduzir cura, ainda que em poucos doentes, com melanoma metastizado. <sup>(2)</sup>

Na ilustração 1 está representada uma linha do tempo dos tratamentos para o melanoma. Fazendo um resumo: até 1998 os únicos medicamentos com aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do melanoma metastático eram a dacarbazina e a interleucina. Em 1995, a FDA aprovou o interferão alfa 2b em altas doses para o melanoma no estadio III após a dissecação dos linfonodos, utilizado como terapia adjuvante, embora se tornasse controverso devido à sua toxicidade e relação custo-benefício. Entre 1998 e 2011 não houve avanços na terapêutica para o melanoma. Entre 2011 e 2014, surge a maior evolução e revolução no tratamento farmacológico do melanoma com a introdução da terapia direcionada. <sup>(2)</sup>



**Ilustração 1** – Cronograma de tratamentos para o melanoma estadio IV, retirado de *The Immunology of Melanoma* <sup>(2)</sup>

O interferão foi substituído por terapia direcionada e imunológica, com base nos resultados de recentes e contínuos estudos randomizados prospetivos. Embora os estudos que apoiam as mais recentes descobertas terapêuticas como opções de terapia adjuvante não tenham feito a comparação desses agentes com o interferão alfa, as guidelines da *Nacional Comprehensive Cancer Network* (NCCN), consideram os novos agentes mais eficazes e mais bem tolerados que o interferão, não recomendando mais a sua utilização no melanoma cutâneo. <sup>(20)</sup>

A NCCN recomenda a utilização de terapia sistémica apenas nos estádios III e IV. A escolha de uma terapêutica específica deverá ter em conta fatores como: risco de recorrência, potencial do benefício clínico, toxicidade, preferência do doente, idade do doente e suas comorbilidades. <sup>(20)</sup>

A terapia direcionada é resultado da descoberta da mutação BRAF e respetivos inibidores, que mostra que o tratamento do melanoma só terá sucesso se o direcionarmos para vários alvos génicos, tendo assim uma abordagem de terapia combinada heterogénea, podendo simular as diferentes variantes genómicas que se encontram presentes no interior do tumor e prever os seus mecanismos de resistência envolvendo o sistema imunológico. Para solucionar as resistências aos tratamentos utilizam-se as terapias combinadas conforme são apresentadas no Tabela 3. <sup>(21)</sup>

**Tabela 3** - Opções terapêuticas para o melanoma metastático ou irressecável <sup>(20)</sup>

Melanoma irressecável ou metastático	Melanoma irressecável ou metastático com BRAF V600E	Melanoma irressecável ou metastático com BRAF V600E ou V600K
<p><b>INIBIDORES DO PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ipilimumab</li> <li>✓ Nivolumab</li> <li>✓ Pembrolizumab</li> </ul>	<p><b>TERAPIAS DIRECIONADAS AO BRAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dabrafenib</li> <li>✓ Encorafenib</li> <li>✓ Vemurafenib</li> </ul>	<p><b>COMBINAÇÕES BRAF/ MEK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dabrafenib/ Trametinib</li> <li>✓ Encorafenib/ Binimetinib</li> <li>✓ Vemurafenib/ Cobimetinib</li> <li>✓ Vemurafenib/Trametinib</li> </ul>

Estudos efetuados mostram que os inibidores seletivos Vemurafenib e Dabrafenib, quando utilizados quer em monoterapia, quer em terapia combinada com inibidores da MEK, como Binimetinib, Trametinib e Cobimetinib, apresentam uma taxa de resposta acima dos 50%, o que resulta numa melhor PFS e OS. Por outro lado, apresentaram uma taxa de toxicidade elevada, levando os doentes a abandonar a terapia. <sup>(22, 23)</sup>

No campo da imunoterapia, os estudos com os anticorpos CTLA-4 (Ipilimumab) e PD1 (Nivolumab e Pembrolizumab), isoladamente ou em combinação, mostraram benefícios na sobrevivência, quando usados como terapias de 1ª e 2ª linha. A combinação destes fármacos demonstrou um aumento significativo na taxa de resposta, assim como a PFS, mas o perfil de segurança da sua toxicidade foi muitas vezes inaceitável, levando à sua interrupção. <sup>(22, 23)</sup>

As quimioterapias ativas no melanoma metastático incluem agentes alquilantes como: Dacarbazina, Temozolomida e Fotemustina. Todos eles apresentam uma baixa taxa de resposta, na ordem dos 10 a 15%. A atividade neoplásica destes agentes é limitada pela resistência induzida enzimaticamente pela O-6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT). <sup>(22)</sup>

## 4. Avaliação Farmacológica

A partir dos estudos descritos no RCM de cada medicamento utilizado no tratamento no melanoma avançado foi construído o presente estudo comparativo. Foram recolhidos os valores dos *endpoints* pretendidos relativos a cada medicamento e combinação usada, quer na terapia direcionada, quer na imunoterapia. Os *endpoints* comparados foram a Sobrevida Global (OS) e a Sobrevida Livre de Progressão (PFS). Foi possível em alguns fármacos avaliar a OS em vários tempos: 12 meses, 24 meses, 36 meses e a mediana. A tabela 4 dá uma perspetiva geral dos valores recolhidos para cada fármaco, quando disponíveis no respetivo RCM.

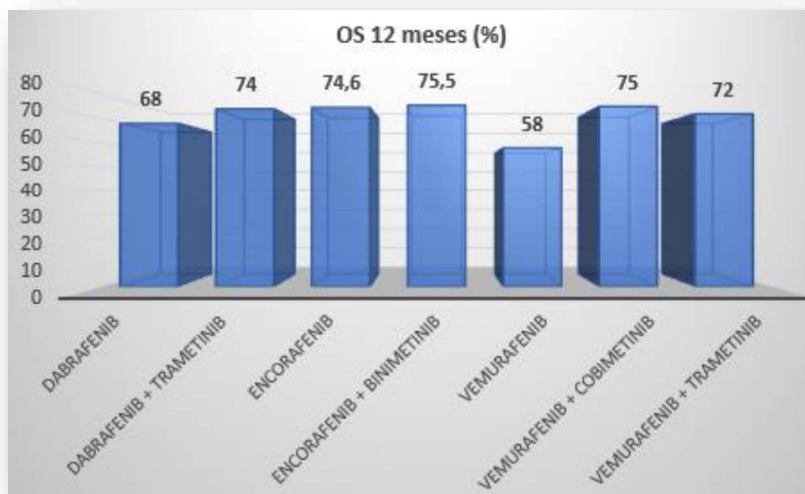
**Tabela 4** – Endpoints em análise da terapêutica do melanoma metastático <sup>(24–32)</sup>

TERAPIA DIRECIONADA	OS 12 meses (%)	OS 24 meses (%)		OS mediana (meses)	PFS (meses)
Dabrafenib	68	42			
Dabrafenib + Trametinib	74	51		26,1	3,6
Encorafenib	74,6	49,1		23,5	9,6
Encorafenib + Binimetinib	75,5	57,6		33,6	14,9
Vemurafenib	58	32		15,9	3,7
Vemurafenib + Cobimetinib	75	48		22,3	9,9
Vemurafenib + Trametinib	72				
IMUNOTERAPIA	OS 12 meses (%)	OS 24 meses (%)	OS 36 meses (%)	OS mediana (meses)	PFS (meses)
Ipilimumab	46	24	21	22	2,6 a 2,9
Nivolumab	74	59	52		5,6 *
Nivolumab + Ipilimumab	73	64	58		15,5*
Pembrolizumab	97,6				11,3
					* com mutação BRAF

Nos gráficos seguintes será efetuada uma abordagem mais específica para cada *endpoint* estudado, permitindo ter uma visão mais detalhada dos resultados obtidos para cada um dos fármacos em estudo.

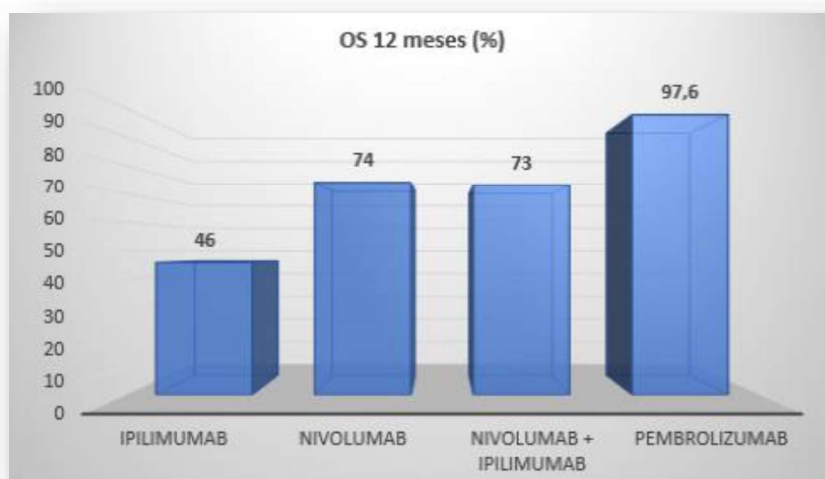
### 4.1 Sobrevida Global (OS)

O gráfico 1 mostra os resultados obtidos quando se avalia a OS a 12 meses na terapia direcionada, os diferentes estudos demonstraram que a combinação em que os doentes conseguem obter uma maior sobrevivência após o diagnóstico ou início do tratamento, é a combinação do Encorafenib com Binimetinib, resultando em 75,5 % dos doentes.



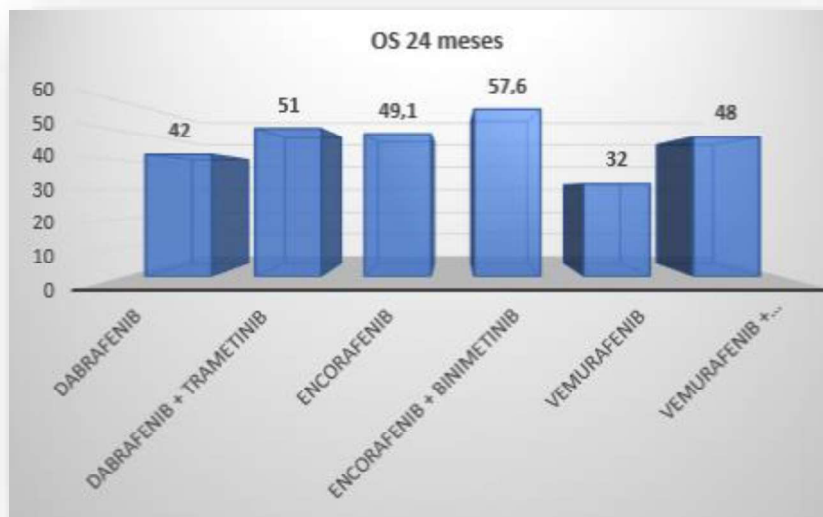
**Gráfico 1** - Sobrevivência global a 12 meses na terapia direcionada <sup>(24-29)</sup>

Os resultados obtidos quando se avalia a imunoterapia estão demonstrados no gráfico 2, mostrando claramente que o pembrolizumab garante aos doentes a maior esperança pela sobrevivência após o seu diagnóstico e tratamento, com uma percentagem notavelmente superior em relação aos outros fármacos (97,6%).

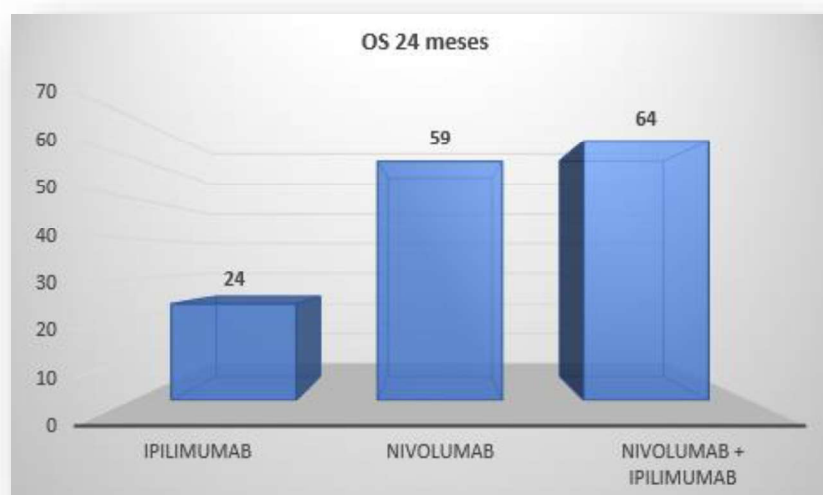


**Gráfico 2** - Sobrevivência Global a 12 meses na imunoterapia <sup>(30-32)</sup>

Quando avaliada a OS a 24 meses na terapia direcionada, os valores de sucesso decrescem, mas os estudos continuam a apontar para a combinação do Encorafenib com o Binimetinib, como a solução para uma maior percentagem de doentes que sobrevivem 24 meses, neste caso 57,6%. (Gráfico 3)



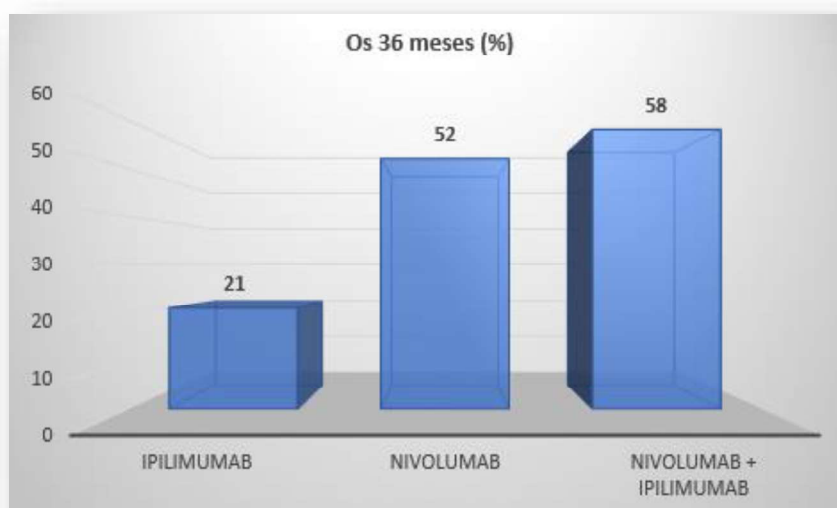
**Gráfico 3** - Sobrevivência Global a 24 meses na terapia direcionada <sup>(24-29)</sup>



**Gráfico 4** - Sobrevivência Global a 24 meses na imunoterapia <sup>(30-32)</sup>

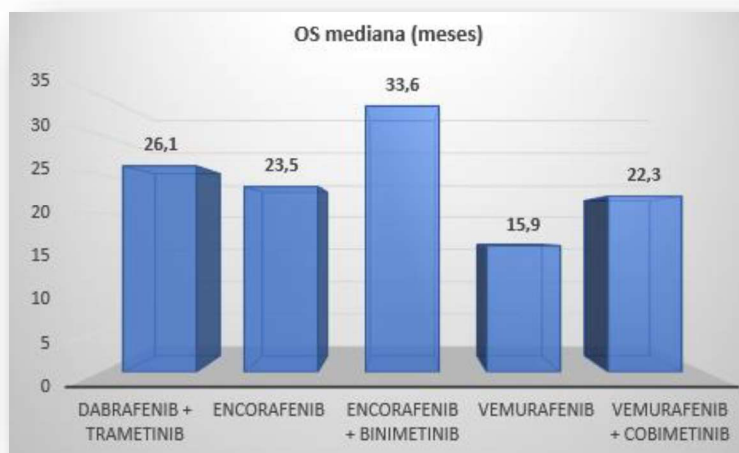
Nos estudos que os RCM mostram relativamente à imunoterapia, não são apresentados dados para OS a 24 meses no Pembrolizumab, mostrando que a terapêutica que apresenta melhor vantagem para os doentes é a combinação do Nivolumab com o Ipilimumab, garantindo que 64% dos doentes sobrevivem 24 meses após o diagnóstico e início do tratamento. (Gráfico 4)

Apenas a imunoterapia apresenta resultados relativamente a estudos da OS a 36 meses. Novamente o Pembrolizumab não apresenta estudos no RCM relativamente a este tempo de sobrevivência e tal como o gráfico 5 apresenta, mais uma vez, a combinação do Nivolumab com Ipilimumab mostra eficácia de sobrevivência em 58% dos doentes estudados.



**Gráfico 5 - Sobrevivência Global a 36 meses na imunoterapia** <sup>(30-32)</sup>

Quando é avaliada a OS mediana, que corresponde ao tempo em que 50% dos indivíduos fizeram progressos, nem todos os RCM apresentam estudos relativamente a este *endpoint*, no gráfico 6 verificamos que na terapia direcionada, novamente a combinação Encorafenib com Binimetinib apresenta a melhor perspectiva de sobrevivência com 33,6 meses.

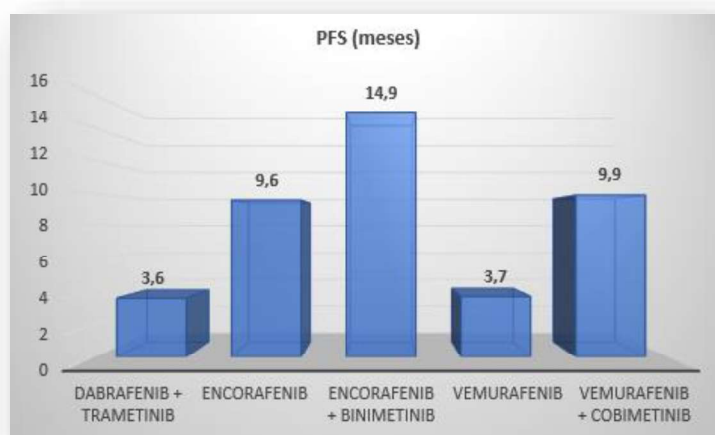


**Gráfico 6** - Sobrevivência Global mediana na terapia direcionada (meses) <sup>(24-29)</sup>

Na imunoterapia o único RCM que apresenta valores para este *endpoint* é o Ipilimumab que estima 22 meses de sobrevivência após o diagnóstico e o início de tratamento. <sup>(30)</sup>

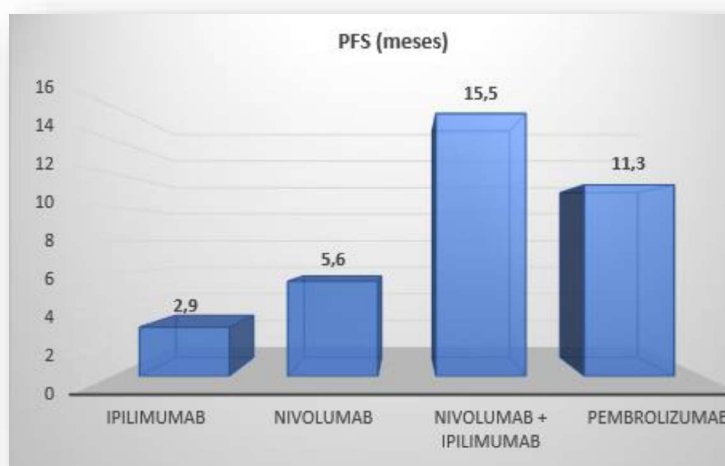
## 4.2 Sobrevida Livre de Progressão (PFS)

O período de tempo que o doente, durante e após o tratamento, não evolui na doença, chamada Sobrevida Livre de Progressão ou PFS, é mostrado no gráfico 7, sendo muito superior, na combinação de terapia direcionada, Encorafenib e Binimetinib, tendo 14,9 meses.



**Gráfico 7** - Sobrevida Livre de Progressão na terapia direcionada <sup>(24-29)</sup>

Relativamente à imunoterapia, os resultados conhecidos na avaliação da PFS do fármaco Nivolumab e da associação Nivolumab e Ipilimumab, têm em conta estudos com doentes que possuem mutação BRAF. A combinação de Nivolumab com Ipilimumab demonstra que o doente fica 15,5 meses sem evolução na doença, sendo este valor muito superior aos restantes fármacos. (Gráfico 8)



**Gráfico 8** - Sobrevida Livre de Progressão na imunoterapia (meses) <sup>(30-32)</sup>

## 5 Conclusão

O melanoma resulta de um processo chamado melanomagênese, que é uma proliferação anormal de melanócitos atípicos na epiderme, podendo-se espalhar para a derme e células subcutâneas. Tem a capacidade de iludir o sistema imunológico, invadir tecidos e metastizar para órgãos por vias linfáticas ou pelo sangue. <sup>(4)</sup>

É o cancro mais agressivo da pele, devido à sua propensão para a invasão precoce dos tecidos, à sua propagação para os órgãos e às mutações e alterações genómicas que surgem no processo de divisão celular. Historicamente tem as mais altas taxas de morbilidade e mortalidade, devido à resistência e toxicidade das terapias tradicionais. No entanto, os avanços nas terapias têm mudado drasticamente os resultados clínicos desta doença. Estes avanços surgiram devido a uma melhor

compreensão da oncogénese tumoral. A aplicação de terapias direcionadas e imunoterapia têm mostrado resultados promissores, mas são principalmente as terapias combinadas que podem melhorar ainda mais as respostas. <sup>(33)</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global da terapia direcionada e da imunoterapia usada no tratamento do melanoma avançado. Foram usados os dados dos estudos referidos no RCM de cada medicamento e comparados em termos estatísticos.

Concluiu-se que quando avaliamos a sobrevivência global a 12 meses, a imunoterapia garante uma sobrevivência superior à terapia direcionada, com um valor de 97,6% ao usar o Pembrolizumab. São necessários mais estudos que comprovem os resultados do Pembrolizumab, essencialmente no que toca à sobrevivência global a 24 meses e 36 meses, uma vez que não são mostrados resultados nesses tempos. Com o valor demonstrado aos 12 meses este fármaco mostra ser extremamente promissor.

Quando é comparada a sobrevivência global a 24 meses a imunoterapia novamente se destaca em relação à terapia direcionada, a associação do Nivolumab e Ipilimumab é a que mostra estudos com garantia de maior sobrevivência global.

Na sobrevivência global a 36 meses os RCM não apresentam estudos que nos mostrem os resultados da terapia direcionada, apenas a imunoterapia apresenta dados, sendo novamente a associação do Nivolumab e Ipilimumab a mais esperançosa.

A associação do Encorafenib e Binimetinib, que foi a 3ª combinação a surgir no mercado de um inibidor da BRAF e um inibidor MEK, surge como o tratamento mais promissor da terapia direcionada, sempre que se avaliou o *endpoint* da sobrevivência global, quer em meses, quer em mediana.

Quando o *endpoint* avaliado é a sobrevida livre de progressão, o período de tempo que o doente, durante e após o tratamento, não evolui na doença, é idêntico quer na terapia direcionada, quer na imunoterapia. Em ambas as terapias propostas são as associações que nos dão um maior período de tempo. Para a terapia direcionada um período de 14,9 meses sem evolução na doença, com o Encorafenib e Binimetinib e para a imunoterapia, a associação do Nivolumab e Ipilimumab, com 15,5 meses.

Os anticorpos CTLA-4 (Ipilimumab) e PD-1 (Nivolumab e Pembrolizumab), isoladamente ou em combinação, revolucionaram o tratamento do melanoma metastático. Estudos demonstraram que a combinação de Nivolumab e Ipilimumab, obtêm maior taxa de resposta e maior sobrevida livre de progressão, no entanto, os eventos adversos relacionados com este tratamento foram significativamente maiores nos doentes tratados com esta combinação, o que levou à interrupção do tratamento.<sup>(34)</sup> Um ensaio clínico recente demonstrou que esta combinação pode reduzir as metástases cerebrais em alguns doentes.<sup>(18)</sup>

Quer a terapia direcionada, quer a imunoterapia transformam o melanoma com um prognóstico sombrio numa doença com perspectivas de vida. No futuro poderá projetar-se a imunoterapia como terapia de 1ª linha de tratamento para a maioria dos doentes, dada a durabilidade das respostas. Combinar imunoterapia com inibidores BRAF e /ou MEK, poderá melhorar essas respostas e ser a opção a utilizar, mas os dados ainda são muito limitados para se poder afirmar ser a opção ideal.<sup>(33)</sup>

Existe um número crescente de terapias direcionadas e imunoterapias, que estão a ser ensaiados e avaliados como monoterapia, bem como em várias combinações. O desafio que os oncologistas enfrentam é escolher a melhor terapia e o *timing* certo para iniciar e dar continuidade ao tratamento. Outros fatores importantes a ter em conta ao decidir o tratamento apropriado incluem: o aumento da idade, a lactato desidrogenase (LDH) elevada, o estadió da doença e sua progressão, a escala ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) e os tratamentos anteriores. Estes fatores demonstraram influenciar significativamente o prognóstico.<sup>(34)</sup>

Os incrementos que as novas terapias promovem nos *endpoints* estudados são por um curto período de tempo, uma vez que estas moléculas não suportam a pressão das resistências desenvolvidas pelos doentes<sup>(35, 36)</sup>, acabando por 80% dos doentes se tornarem resistentes nos primeiros 3 anos de terapia. Por outro lado, os eventos adversos relacionados com os tratamentos são frequentes, acabando por levar a modificações na dose em metade dos doentes e descontinuação do tratamento em cerca de 15% dos doentes. Estes problemas mostram a necessidade de novas opções e estratégias de tratamento. Incluindo o desenvolvimento de inibidores da BRAF de segunda geração, que possam oferecer maior eficácia e tolerabilidade.<sup>(36)</sup>

Um biomarcador de resposta à terapia direcionada e imunoterapia (ou combinadas), poderia alterar o paradigma do tratamento e prever a opção de tratamento a selecionar. É algo não comprovado, mas promissor.<sup>(33,37)</sup>

Outro possível desenvolvimento no futuro é uma combinação tripla de fármacos, que além da terapia já conhecida, envolva um agente não modelador, como por exemplo um inibidor das ciclinas (por exemplo a quinase 4 dependente de ciclina (CDK4)). Os dados clínicos conhecidos sugerem que este inibidor melhora a atividade anti-tumoral noutros tumores. O seu uso poderá ser uma área de interesse no melanoma.<sup>(36)</sup>

Numa análise final, o melanoma tem uma origem fundamentalmente genética, oriunda das alterações e respetivas mutações que surgem no ADN, o que o torna um tumor difícil de tratar, porque o perfil genómico varia de doente para doente, não se conseguindo prever as toxicidades e as resistências em cada indivíduo. Apesar de todos os avanços na terapêutica, 50% dos doentes não conseguem atingir os resultados esperados. O futuro no tratamento do melanoma, assim como a direção dos ensaios clínicos deverá responder a questões críticas como: qual a combinação terapêutica mais acertada? Como podemos prever e superar as resistências e toxicidade aos tratamentos? Os próximos anos serão com certeza promissores para estas respostas. Ultrapassadas estas dificuldades a comunidade científica poderá estar a encontrar o caminho certo para o tratamento do melanoma metastático.

## 6 Referências Bibliográficas

1. Moran B, Silva R, Perry AS, Gallagher WM. Seminars in Cancer Biology Epigenetics of malignant melanoma. *Semin Cancer Biol.* 2017;51(May 2017):80–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.006>
2. Ko JS. The Immunology of Melanoma. *Clin Lab Med.* 2017;37(3):449-471. doi:10.1016/j.cl.2017.06.001
3. Luo C, Shen J. Research progress in advanced melanoma. *Cancer Lett.* 2019;397(2017):120–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2017.03.037>
4. Moreira RS, Bicker J, Musicco F, Persichetti A, Pereira A. Anti-PD-1 immunotherapy in advanced metastatic melanoma: State of the art and future challenges. *Life Sci.* 2020;240:117093. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117093>
5. Pal HC, Hunt KM, Diamond A, Elmets CA, Afaq F. Phytochemicals for the Management of Melanoma [published correction appears in *Mini Rev Med Chem.* 2017;17 (15):1500]. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(12):953-979. doi:10.2174/1389557516666160211120157

6. Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo. Melanoma por Cecília Moura. Disponível em: <http://www.apcancrocetano.pt/index.php/saiba-mais/artigos-de-opiniao/29-melanoma-por-cecilia-moura>, acessado em 25/05/2020;
7. World Health Organization, Ultraviolet(UV) Radiation and skincancer. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/> , acessado em 20/06/2020;
8. Nacional Cancer Institut. SEER Câncer Stat Facts: Melanoma of Skin. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>, acessado em 29/05/2020;
9. Niezgoda A, Niezgoda P, Czajkowski R. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy. Biomed Res Int. 2015; 2015:851387. doi:10.1155/2015/851387
10. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016. Eur J Cancer. 2016;63:201–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>
11. National Cancer Institute. Melanoma Treatment(PDQ®) – Health Professional Version. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq> ; acessado em 23/07/2020
12. Queirolo P, Spagnolo F. Binimetinib for the treatment of NRAS-mutant melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17(11):985-990. doi:10.1080/14737140.2017.1374177
13. Eroglu Z, Ozgun A. Updates and challenges on treatment with BRAF/MEK-inhibitors in melanoma. Expert Opin Orphan Drugs. 2018;6(9):545-551. doi:10.1080/21678707.2018.1512402
14. Depenni R, De Rosa F, Greco S, Ridolfi L, Pellacani G, Ponti G, et al. Dabrafenib-trametinib combination in 'field-practice': an Italian experience. Future Oncol. 2018;14(20):2045-2052. doi:10.2217/fon-2017-0714
15. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. Eur J Cancer. 2017; 86:37–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.022>
16. Teuma C, Pelletier S, Amini-Adl M, Perier-Muzet M, Maucort-Boulch D, Thomas L, et al. Adjunction of a MEK inhibitor to Vemurafenib in the treatment of metastatic melanoma

- results in a 60% reduction of acute kidney injury. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(5):1043-1049. doi:10.1007/s00280-017-3300-2
17. Yan Y, Wongchenko MJ, Robert C, Larkin J, Paolo A, Dréno B, et al. Genomic features of exceptional response in vemurafenib ± cobimetinib – treated patients with BRAFV600 – mutated metastatic melanoma (2019); *Clinical Cancer Research*, 25 (11), pp. 3239-3246
  18. O'Leary DP, Byrnes KG, Power DG, Redmond HP. Surgical management of metastatic melanoma in the era of targeted systemic therapies. *Melanoma Res.* 2015;25(1):1-8. doi:10.1097/CMR.000000000000128
  19. National Cancer Institute (s.d.). Skin Cancer (Including Melanoma). Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp>, acedido em 24/07/2020
  20. NCCN Guidelines Insights Melanoma, Version 3.2020 Featured Updates to the NCCN Guidelines; *J Natl Compr Canc Netw* 2020; disponível em [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf), acedido em 30/07/2020;
  21. Davey RJ, Westhuizen A Van Der, Bowden NA. Critical Reviews in Oncology / Hematology Metastatic melanoma treatment : Combining old and new therapies. *Crit Rev Oncol / Hematol.* 2019;98(2016):242–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.011>
  22. Guida M, Tommasi S, Strippoli S, et al. The search for a melanoma-tailored chemotherapy in the new era of personalized therapy: a phase II study of chemo-modulating temozolomide followed by fotemustine and a cooperative study of GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *BMC Cancer.* 2018;18(1):552. Published 2018 May 10. doi:10.1186/s12885-018-4479-2
  23. Izar B, Regan MM, McDermott DF. Clinical Trial Design and Endpoints for Stage IV Melanoma in the Modern Era. *Cancer J.* 2017;23(1):63-67. doi:10.1097/PPO.0000000000000243
  24. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Mekinist, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020
  25. European Commission. Resumo das Características do Medicamento Zelboraf disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170518137702/anx\\_137702\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170518137702/anx_137702_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

26. European Commission. Resumo das Características do Medicamento Cotellic, disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137622/anx\\_137622\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137622/anx_137622_pt.pdf), acedido em 26/06/2020
27. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Braftovi, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020
28. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Mektovi, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020
29. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Tafinlar, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020
30. European Commission. Resumo das Características do Medicamento Yervoy, disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx\\_139835\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx_139835_pt.pdf), acedido em 26/06/2020
31. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Keytruda, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020
32. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Opdivo, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020
33. Zhou AY, Johnson DB. Combinatorial Therapies in Melanoma: MAPK Inhibitors and Beyond. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):181-193. doi:10.1007/s40257-017-0320-y
34. Parakh S, Randhawa M, Nguyen B, Warburton L, Hussain MA, Cebon J, et al. Real-world efficacy and toxicity of combined nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(1):26-30. doi:10.1111/ajco.13100
35. Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dar SA, Akhter N, Somvanshi P, et al. Recent developments and obstacles in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 125:84-88. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.005
36. Trojaniello C, Festino L, Vanella V, Ascierto PA. Encorafenib in combination with binimetinib for unresectable or metastatic melanoma with BRAF mutations [published correction

- appears in Expert Rev Clin Pharmacol. 2020 Jun 5;:1]. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12(3):259-266. doi:10.1080/17512433.2019.1570847
37. Kee D, McArthur G. Immunotherapy of melanoma. Eur J Surg Oncol. 2017;43(3):594–603. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.014>

## Capítulo IV - Conclusão Final

Este trabalho final de mestrado abraçou o objetivo de entender o melanoma cutâneo, primeiramente refletindo sobre a sua epidemiologia e a sua terapêutica, para chegar a uma avaliação farmacológica da terapia direcionada e da imunoterapia, aferindo os principais *endpoints*, para viabilizar a melhor opção de tratamento, tendo sempre em conta os fatores individuais de cada doente.

O estudo de avaliação farmacológica apoiou-se em variáveis como os *endpoints* Sobrevida Global em vários tempos (12 meses, 24 meses, 36 meses e a mediana) e Sobrevida Livre de Progressão dos medicamentos de terapia direcionada e imunoterapia usados no melanoma metastático.

Nos últimos anos a terapia para o melanoma avançado revolucionou-se com a introdução de novas abordagens de tratamento. Estes novos tratamentos baseiam-se na introdução de inibidores da BRAF e MEK e anticorpos monoclonais direcionados para a PD – 1 e para a CTLA-4. No entanto metade dos doentes com melanoma metastático não possui mutação BRAF, por isso não beneficia das terapêuticas atualmente disponíveis.

As resistências e a toxicidade foram identificadas como as principais causas da falha da terapêutica anti-tumoral, por isso, a pesquisa científica na área exige que os novos fármacos ou combinações tenham em conta estes dois importantes fatores.

Ao realizar-se a avaliação dos *endpoints* da terapêutica do melanoma avançado, conclui-se que quando são feitas combinações terapêuticas, quer na terapia direcionada, quer na imunoterapia os resultados são mais promissores. Na terapia direcionada a combinação Encorafenib e Binimetinib, comprova os melhores resultados quer na Sobrevida Global, quer na Sobrevida Livre de Progressão. Na imunoterapia a combinação Nivolumab e Ipilimumab obteve os melhores resultados nos *endpoints* avaliados. O Pembrolizumab apresenta excelente resultado nos estudos referidos no RCM quando avaliada a Sobrevida Global a 6 e 12 meses, deixando uma orientação para mais ensaios clínicos que possam mostrar os resultados em mais tempos de Sobrevida Global.

Numa perspetiva de avaliação dos objetivos do estudo, pode-se verificar que foram atingidos. As hipóteses de investigação sugeriam que os novos fármacos seriam mais eficazes que a tradicional

quimioterapia e que a introdução de novos medicamentos veio melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência global, assim como produzir respostas clínicas mais rápidas. Podemos concluir que as hipóteses são verdadeiras.

Numa ótica crítica verifica-se a falta de dados epidemiológicos a nível mundial, sendo os EUA o único país que apresenta uma boa notificação dos dados, assim como a respetiva avaliação. A nível nacional os dados disponíveis são muito indigentes. As referências que promoveram a avaliação farmacológica mostram que se está no bom caminho, mas há ainda muito para percorrer, a necessidade de ultrapassar a toxicidade e as resistências exigem que se criem ou melhorem as terapêuticas. Desta forma, sempre que possível devem ser considerados os ensaios clínicos como forma de evoluir no conhecimento.

No futuro, o tratamento do melanoma poderá passar pelo uso de biomarcadores nas diferentes fases da doença, que poderão ajudar a traçar um perfil genómico do doente, podendo desta forma facilitar a perceção de algumas mutações genéticas e entender a razão das resistências inatas à terapêutica.

Esta análise poderá ser pertinente para os oncologistas tomarem as melhores decisões clínicas, com base na evidência dos resultados compilados, tendo sempre em conta a situação particular de cada doente.

Por fim, este estudo constituiu apenas um contributo para um melhor conhecimento do melanoma avançado e da sua terapêutica. Apesar de todos os avanços que surgiram no tratamento da doença há ainda muito que explorar na área. Dada a importância do tema considera-se que é um campo fértil de trabalho para muitos outros estudos no futuro.

## Bibliografia Geral

Amaral T, Tampouri I, Garbe C. Expert Review of Anticancer Therapy How to use neoadjuvant medical treatment to maximize surgery in melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;0(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2018.1421460>

Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388

Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo (s.d.). disponível em: <http://www.apcancrocutaneo.pt/>, acedido em 25/07/2020

Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo. Melanoma por Cecília Moura. Disponível em: <http://www.apcancrocutaneo.pt/index.php/saiba-mais/artigos-de-opiniao/29-melanoma-por-cecilia-moura>, acedido em 25/05/2020;

Brożyna AA, Hoffman RM, Slominski AT. Relevance of Vitamin D in Melanoma Development, Progression and Therapy. *Anticancer Res.* 2020;40(1):473-489. doi:10.21873/anticancer.13976

Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):1-12. doi: 10.1016/j.suc.2019.09.005

Davey RJ, Westhuizen A Van Der, Bowden NA. Critical Reviews in Oncology / Hematology Metastatic melanoma treatment: Combining old and new therapies. *Crit Rev Oncol / Hematol.* 2019; 98(2016):242–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.011>

Depenni R, De Rosa F, Greco S, Ridolfi L, Pellacani G, Ponti G, et al. Dabrafenib-trametinib combination in 'field-practice': an Italian experience. *Future Oncol.* 2018;14(20):2045-2052. doi:10.2217/fon-2017-0714

Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v126-v132. doi:10.1093/annonc/mdv297

Eroglu Z, Ozgun A. Updates and challenges on treatment with BRAF/MEK-inhibitors in melanoma. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2018;6(9):545-551. doi:10.1080/21678707.2018.1512402

European Commission. Resumo das Características do Medicamento Cotellic, disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137622/anx\\_137622\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137622/anx_137622_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

European Commission. Resumo das Características do Medicamento Yervoy, disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx\\_139835\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx_139835_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

European Commission. Resumo das Características do Medicamento Zelboraf disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170518137702/anx\\_137702\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170518137702/anx_137702_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Braftovi, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Keytruda, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Mekinist, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Mektovi, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Opdivo, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Tafinlar, disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pt.pdf), acedido em 26/06/2020

Friedman A, Siewe N. Overcoming Drug Resistance to BRAF Inhibitor. Bulletin of Mathematical Biology. 2020, Vol. 82 Available from: <https://doi.org/10.1007/s11538-019-00691-0>

Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016. Eur J Cancer. 2016;63:201–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>

Griewank KG. Biomarkers in melanoma. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2016;245:S104-S112. doi:10.1080/00365513.2016.1210336

Guida M, Tommasi S, Strippoli S, et al. The search for a melanoma-tailored chemotherapy in the new era of personalized therapy: a phase II study of chemo-modulating temozolomide followed by fotemustine and a cooperative study of GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). BMC Cancer. 2018;18(1):552. Published 2018 May 10. doi:10.1186/s12885-018-4479-2

Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. Eur J Cancer. 2017; 86:37–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.022>

Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2020;2225–49.

Izar B, Regan MM, McDermott DF. Clinical Trial Design and Endpoints for Stage IV Melanoma in the Modern Era. *Cancer J*. 2017;23(1):63-67. doi:10.1097/PPO.0000000000000243

Kee D, McArthur G. Immunotherapy of melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(3):594–603. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.014>

Ko JS. The Immunology of Melanoma. *Clin Lab Med*. 2017;37(3):449-471. doi:10.1016/j.cll.2017.06.001

Liga Portuguesa contra o Cancro. Melanoma. disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/melanoma/>, acedido em 29/05/2020;

Luo C, Shen J. Research progress in advanced melanoma. *Cancer Lett*. 2019;397(2017):120–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2017.03.037>

Malissen N, Jacques J. Metastatic Melanoma: Recent Therapeutic Progress and Future Perspectives. *Drugs*. 2018;78(12):1197–209. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0945-z>

Melanoma Institute Austrália. Understanding Melanoma. disponível em: <https://www.melanoma.org.au/understanding-melanoma/>, acedido em 24/05/2020;

Moran B, Silva R, Perry AS, Gallagher WM. Seminars in Cancer Biology Epigenetics of malignant melanoma. *Semin Cancer Biol*. 2017; 51(May 2017):80–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.006>

Moreira RS, Bicker J, Musicco F, Persichetti A, Pereira A. Anti-PD-1 immunotherapy in advanced metastatic melanoma: State of the art and future challenges. *Life Sci*. 2020;240 117093. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117093>

Nacional Cancer Institut. SEER Câncer Stat Facts: Melanoma of Skin. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>, acessado em 29/05/2020;

National Cancer Institute (s.d.). Skin Cancer (Including Melanoma). Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp>, acessado em 24/07/2020

National Cancer Institute. Melanoma Treatment(PDQ®) – Health Professional Version. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq> ; acessado em 23/07/2020

NCCN. Guidelines Insights Melanoma, Version 3.2020 Featured Updates to the NCCN Guidelines; J Natl Compr Canc Netw 2020; disponível em [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf), acessado em 30/07/2020;

Niezgoda A, Niezgoda P, Czajkowski R. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy. Biomed Res Int. 2015; 2015:851387. doi:10.1155/2015/851387

O'Leary DP, Byrnes KG, Power DG, Redmond HP. Surgical management of metastatic melanoma in the era of targeted systemic therapies. Melanoma Res. 2015;25(1):1-8. doi:10.1097/CMR.000000000000128

Pal HC, Hunt KM, Diamond A, Elmets CA, Afaq F. Phytochemicals for the Management of Melanoma [published correction appears in Mini Rev Med Chem. 2017;17 (15):1500]. Mini Rev Med Chem. 2016;16(12):953-979. doi:10.2174/1389557516666160211120157

Parakh S, Randhawa M, Nguyen B, Warburton L, Hussain MA, Cebon J, et al. Real-world efficacy and toxicity of combined nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. Asia Pac J Clin Oncol. 2019;15(1):26-30. doi:10.1111/ajco.13100

Qi F, Yin Z, Wang G, Zeng S. Clinical and Prognostic Significance of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation in Patients with Melanoma: A Systematic Meta-

Analysis. Ann Dermatol. 2018 Apr;30(2):129-135. Available from: <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.129>

Queirolo P, Spagnolo F. Binimetinib for the treatment of NRAS-mutant melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(11):985-990. doi:10.1080/14737140.2017.1374177

Ratterman M, Hallmeyer S, Richards J. Sequencing of New and Old Therapies for Metastatic Melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-016-0427-z>

Santos R, Silva J, Custódio L. A doença crônica e o adolescer: efeitos do adoecimento e do câncer no desenvolvimento do adolescente. *Psicologia.pt.* 2018; 1-13. Disponível em: <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1160.pdf> , acedido em 20/06/2020;

Scaini MC, Pigozzo J, Pizzi M, Manicone M, Chiarion-Sileni V, Zambenedetti P, et al. Clonal heterogeneity of melanoma in a paradigmatic case study: future prospects for circulating melanoma cells. *Melanoma Res.* 2019;29(1):89-94. doi:10.1097/CMR.0000000000000510

Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma [published correction appears in *Lancet.* 2019 Feb 23;393(10173):746]. *Lancet.* 2018;392(10151):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(18)31559-9

Sirokay-Kohlmeyer, J. Aktuelle Aspekte in der Prognose des fortgeschrittenen Melanoms. *Hautarzt.* 2018. 69, 249–259 Available from: <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4124-7>

Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1643–1691

Sundararajan S, Thida AM, Badri T. Cancer, Metastatic Melanoma. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 28, 2020.*

Teuma C, Pelletier S, Amini-Adl M, Perier-Muzet M, Maucort-Boulch D, Thomas L, et al. Adjunction of a MEK inhibitor to Vemurafenib in the treatment of metastatic melanoma results in a 60% reduction of acute kidney injury. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(5):1043-1049. doi:10.1007/s00280-017-3300-2

Trojaniello C, Festino L, Vanella V, Ascierto PA. Encorafenib in combination with binimetinib for unresectable or metastatic melanoma with BRAF mutations [published correction appears in *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Jun 5;:1]. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(3):259-266. doi:10.1080/17512433.2019.1570847

Vornicova O, Boyango I, Feld S, Naroditsky I, Kazarin O, Zohar Y, et al. The prognostic significance of heparanase expression in metastatic melanoma. *Oncotarget.* 2016;7(46):74678-74685. doi:10.18632/oncotarget.12492

Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dar SA, Akhter N, Somvanshi P, et al. Recent developments and obstacles in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 125:84-88. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.005

Whiteside TL, Demaria S, Rodriguez-Ruiz ME, Zarour HM, Melero I. Emerging Opportunities and Challenges in Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):1845-1855. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0049

World Health Organization. Frequently asked questions. disponível em: <https://www.who.int/about/who-we-are/frequently-asked-questions>, acessado em 01/09/2020.

World Health Organization ,Ultraviolet(UV) Radiation and skincancer. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/> , acessado em 20/06/2020;

Yan Y, Wongchenko MJ, Robert C, Larkin J, Paolo A, Dréno B, et al. Genomic features of exceptional response in vemurafenib ± cobimetinib – treated patients with BRAFV600 – mutated metastatic melanoma. *Clinical Cancer Research.* 2019.25 (11), pp. 3239-3246

Zhou AY, Johnson DB. Combinatorial Therapies in Melanoma: MAPK Inhibitors and Beyond. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):181-193. doi:10.1007/s40257-017-0320-y