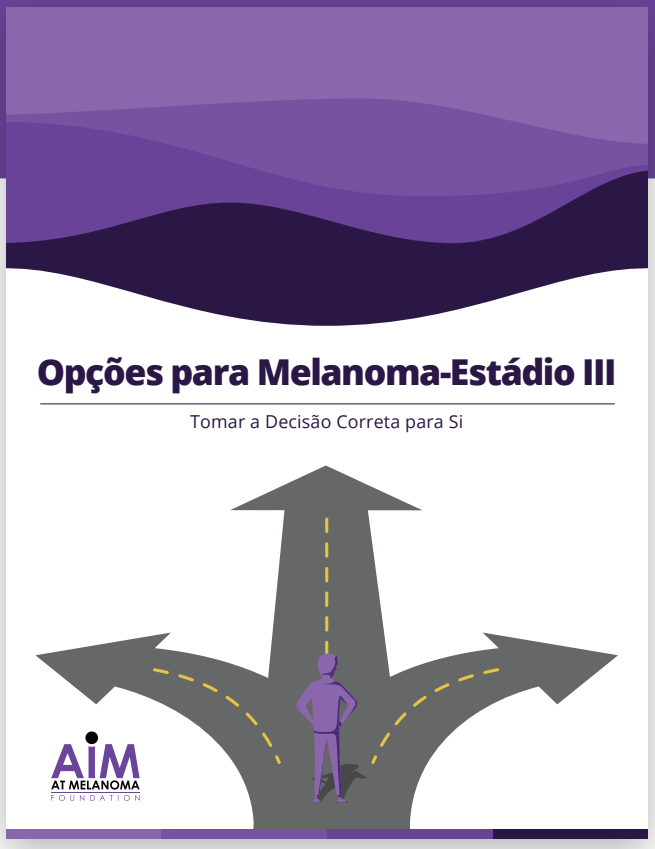
Opções para Melanoma em Estádio III

Tome a decisão mais adequada para si

Guia complementar para os doentes portugueses



Este é um documento complementar ao guia, ***Opções para Melanoma no Estádio III: Tomar a decisão certa para si***, que pode ser descarregado através deste link (http://ipm.pt/).

Este documento foi elaborado, tendo por base as respostas às questões colocadas pelos doentes que assistiram a uma revisão deste guia no **Facebook Live**. O conteúdo deste documento foi adaptado ao público português, com a contribuição de Maria José Passos, MD, médica oncologista, Fundadora do Intergrupo Português de Melanoma e membro ativo do Grupo de Melanoma da EORTC, actualmente colocada no Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Universitário do Algarve.

Esperamos que esta informação lhe seja útil à medida que navega através do diagnóstico de melanoma em Estádio III.

mipac
Melanoma International Patient Advocates Coalition

AIM AT MELANOMA FOUNDATION

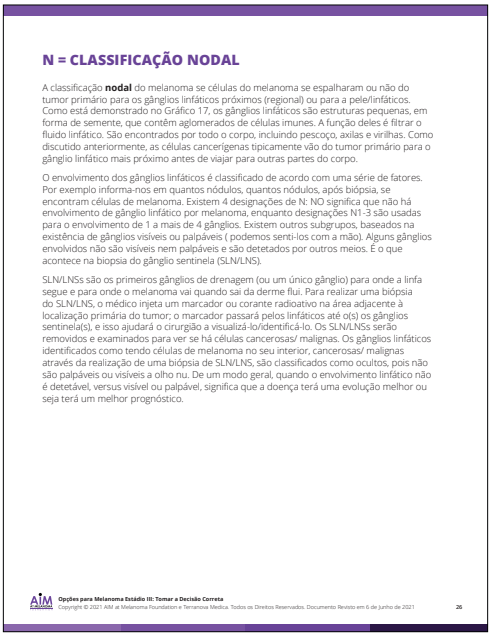
Opções para Melanoma em Estádio III: Tome a decisão mais adequada para si
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

Perguntas e Respostas

O que é um melanoma em Estádio III?

O melanoma Estádio III é um melanoma que se espalhou (metastizou) a partir do melanoma inicial até a uma área na proximidade deste tumor (metástase regional). Isto contrasta com o melanoma que se propaga à distância, atingindo vários órgãos. No Estádio III, o melanoma dissemina a partir da localização inicial até uma região adjacente ou um pouco mais longe, podendo envolver os gânglios linfáticos regionais.

É possível que esteja familiarizado com os gânglios linfáticos do pescoço, axila e virilha. Como exemplo, digamos que teve um melanoma primário no antebraço. Neste caso os gânglios linfáticos atingidos em primeiro lugar costumam ser os da axila. Se os testes forem positivos para melanoma, estaremos em presença de um melanoma em Estádio III. Também podem surgir outras formas de apresentação da doença regional (Estádio III). Por exemplo, as metástases em trânsito podem aparecer algures nos pequenos canais linfáticos que viajam para longe do local do tumor primário, mas não tão longe como os gânglios linfáticos da axila. Também seria doença em Estádio III se o melanoma se propagasse para a área adjacente ao melanoma original. Este tipo de propagação é por vezes detetado quando o médico realiza uma excisão local alargada e denomina-se micro satélite. Por isso, é possivel que escute diferentes termos - doença nodal, satélite, microsatélite, ou doença em trânsito - para descrever o melanoma que se propagou a nível regional (doença em Estádio III).



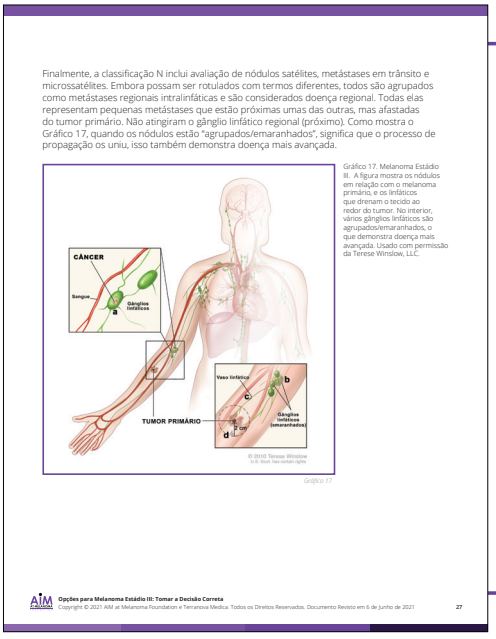
N = CLASSIFICAÇÃO NODAL

A classificação **nodal** do melanoma se células do melanoma se espalharam ou não do tumor primário para os gânglios linfáticos próximos (regional) ou para a pele/linfáticos. Como está demonstrado no Gráfico 17, os gânglios linfáticos são estruturas pequenas, em forma de semente, que contêm aglomerados de células imunes. A função deles é filtrar o fluido linfático. São encontrados por todo o corpo, incluindo pescoço, axilas e virilhas. Como discutido anteriormente, as células cancerígenas tipicamente vão do tumor primário para o gânglio linfático mais próximo antes de viajar para outras partes do corpo.

O envolvimento dos gânglios linfáticos é classificado de acordo com uma série de fatores. Por exemplo informa-nos em quantos nódulos, quantos nódulos, após biópsia, se encontram células de melanoma. Existem 4 designações de N: NO significa que não há envolvimento de gânglio linfático por melanoma, enquanto designações N1-3 são usadas para o envolvimento de 1 a mais de 4 gânglios. Existem outros subgrupos, baseados na existência de gânglios visíveis ou palpáveis (podemos senti-los com a mão). Alguns gânglios envolvidos não são visíveis nem palpáveis e são detetados por outros meios. É o que acontece na biopsia do gânglio sentinela (SLN/LNS).

SLN/LNSs são os primeiros gânglios de drenagem (ou um único gânglio) para onde a linfa segue e para onde o melanoma vai quando sai da derme flui. Para realizar uma biópsia do SLN/LNS, o médico injeta um marcador ou corante radioativo na área adjacente à localização primária do tumor; o marcador passará pelos linfáticos até o(s) os gânglios sentinela(s), e isso ajudará o cirurgião a visualizá-lo/identificá-lo. Os SLN/LNSs serão removidos e examinados para ver se há células cancerosas/ malignas. Os gânglios linfáticos identificados como tendo células de melanoma no seu interior, cancerosas/ malignas através da realização de uma biópsia de SLN/LNS, são classificados como ocultos, pois não são palpáveis ou visíveis a olho nu. De um modo geral, quando o envolvimento linfático não é detetável, versus visível ou palpável, significa que a doença terá uma evolução melhor ou seja terá um melhor prognóstico.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021



Finalmente, a classificação N inclui avaliação de nódulos satélites, metástases em trânsito e microssatélites. Embora possam ser rotulados com termos diferentes, todos são agrupados como metástases regionais intralinfáticas e são considerados doença regional. Todas elas representam pequenas metástases que estão próximas umas das outras, mas afastadas do tumor primário. Não atingiram o gânglio linfático regional (próximo). Como mostra o Gráfico 17, quando os nódulos estão "agrupados/emaranhados", significa que o processo de propagação os uniu, isso também demonstra doença mais avançada.

Gráfico 17. Melanoma Estádio III . A figura mostra os nódulos em relação com o melanoma primário, e os linfáticos que drenam o tecido ao redor do tumor. No interior, vários gânglios linfáticos são agrupados/emaranhados, o que demonstra doença mais avançada. Usado com permissão da Terese Winslow, LLC.

© 2010 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Gráfico 17

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

Esclarecimento:
A última parte do guia contém uma discussão aprofundada sobre o estadiamento do melanoma. As páginas 26-27 descrevem o melanoma regional (Estádio III) no texto e em figuras sob o título N (classificação nodal).

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

Porque devo saber a que subgrupo específico do melanoma em Estádio III eu pertenço?

O melanoma em Estádio III engloba um ampla variedade de situações. Pode ter apenas um ou vários gânglios linfáticos com melanoma. Os seus gânglios linfáticos podem estar aumentados ao ponto do seu médico os poder ver ou palpar. Ou os gânglios linfáticos afetados podem não ser aparentes - podem apenas ter sido detetados ao microscópio quando o gânglio linfático foi biopsiado. Pode ser que apresente gânglios agrupados em conglomerado. Em vez disso, pode ainda ter melanoma na região entre o tumor primário e os gânglios linfáticos. O seu subgrupo específico de melanoma em Estádio III também é afetado pelas características do melanoma primário - qual a sua espessura e se é ou não ulcerado, o que significa que parte da camada superior da pele está lesada na parte superior do melanoma. Os melanomas ulcerados têm pior prognóstico do que os melanomas não ulcerados.

É importante conhecer esta informação e a que a subgrupo do Estádio III pertence, seja ele o Estádio IIIA, IIIB, IIIC, ou IIID. O prognóstico é diferente para cada um deles.

Tumor Primário, Categoria T com Espessura e Ulceração	Categoria Nodal	Estádio	Sobrevivência Específica para Melanoma	
			5 Anos	10 Anos
T1a ou **T2a**: Menos de 2.0 mm, ***não ulcerada*** OU **T1b**: Menos de 0.8 mm, ***ulcerada*** OU 0.8 – 1.00 mm, ***independente de ulceração***	**N1a**: 1 nódulo encontrado, não visível ou palpável (detetado por biópsia SLN) OU **N2a**: 2 a 3 nódulos encontrados, não visíveis or palpáveis (detetados por biópsia SLN)	**Estádio IIIA**	93%	88%
T3a: 2.1 a 4.0 mm, ***não ulcerada*** OU **T2b**: 1.1 a 2.0 mm, ***ulcerada***	**N1a**: 1 nódulo encontrado, não visível ou palpável (detetado por biópsia SLN) OU **N2a**: 2 a 3 nódulos encontrados, não visíveis or palpáveis (detetados por biópsia SLN)	**Estádio IIIB**	83%	77%
T1a-T3a: Menos de 4.0 mm, ***não ulcerada*** OU **T1b, T2b**: Menos de 2.0 mm, ***ulcerada***	**N1b**: 1 nódulo visível/palpável OU **N1c**: Metástases em trânsito, satélite ou microssatélites, mas nenhuma doença no gânglio linfático regional OU **N2b**: 2 a 3 nódulos, pelo menos 1 visível/palpável			
T0: Melanoma primário não encontrado	**N1b**: 1 nódulo visível/palpável OU **N1c**: Metástases em trânsito, satélite ou microssatélites, mas nenhuma doença no gânglio linfático regional			
T1a-T3a: Menos de 4.00 mm, ***não ulcerada*** OU **T1b-T2b**: Menos de 2.00 mm e ***ulcerada***	**N2c**: 1 nódulo não visível ou palpável (detetado por biópsia SLN) ou 1 nódulo visível/palpável, ou metástases em trânsito, satélite ou microssatélites OU **N3a**: 4 ou mais nódulos, não visíveis ou palpáveis (detetado por biópsia SLN) OU **N3b**: 4 ou mais nódulos, pelos menos 1 visível ou palpável, or quaisquer nódulos acumulados OU **N3c**: 2 ou mais nódulos, ou visíveis/palpáveis ou não visíveis/palpáveis e/ou nódulos acumulados mais metástases em trânsito, satélite ou microssatélites	**Estádio IIIC**	69%	60%
T3b: 2.1 a 4.0 mm, ***ulcerada*** OU **T4a**: Mais de 4.0 mm, ***não ulcerada***	**Quaisquer N1, N2, ou N3** (qualquer envolvimento nodal ou metástases em trânsito, satélite ou microssatélites)			
T4b: Mais 4.00 mm, ***ulcerada***	**N1a-N2c**: Até 3 nódulos envolvidos, independente de serem visíveis/palpáveis ou metástases em trânsito, satélite ou microssatélites sem envolvimento nodal regional ou somente 1 nódulo regional detetado			
T0: Primário desconhecido	**N2b**: 2 a 3 nódulos, pelo menos 1 visível/palpável OU **N2c**: 1 nódulo não visível ou palpável (detetado por biópsia SLN) ou 1 nódulo vilvel ou palpável com metástases em trânsito, satélite ou microssatélites OU **N3b**: 4 ou mais nódulos, pelo menos 1 visível ou palpável, ou quaisquer nódulos acumulados OU **N3c**: 2 ou mais nódulos, ou visíveis/palpáveis ou não visíveis ou palpáveis (detetados por biópsia SLN) e/ou quaisquer nódulos acumulados mais metástases em trânsito, satélite ou microssatélites			
T4b: Mais de 4.00 mm, ***ulcerada***	**N3a**: 4 ou mais nódulos, não visíveis ou palpáveis (detetados por biópsia SLN) OU **N3b**: 4 ou mais nódulos, pelo menos 1 visível ou palpável, ou quaisquer nódulos acumulados OU **N3c**: 2 ou mais nódulos, ou visíveis/palpáveis ou não visíveis ou palpáveis (detetados por biópsia SLN) e/ou quaisquer nódulos acumulados mais metástases em trânsito, satélite ou microssatélites	**Estádio IIID**	32%	24%

Gráfico 18. Stage III Melanoma Substaging Criteria. *Gráfico 18*

29

Esclarecimento: Além das páginas 26 e 27 do guia, que explicam todos os detalhes do sistema de classificação nodal, a página 29 contém um quadro que o ajuda a compreender como as características do tumor primitivo e dos gânglios podem ser utilizadas para determinar o seu subgrupo. O quadro também mostra as taxas de sobrevivência a 5 e 10 anos associadas a cada um, de acordo com a classificação de estadiamento mais recente, publicada.

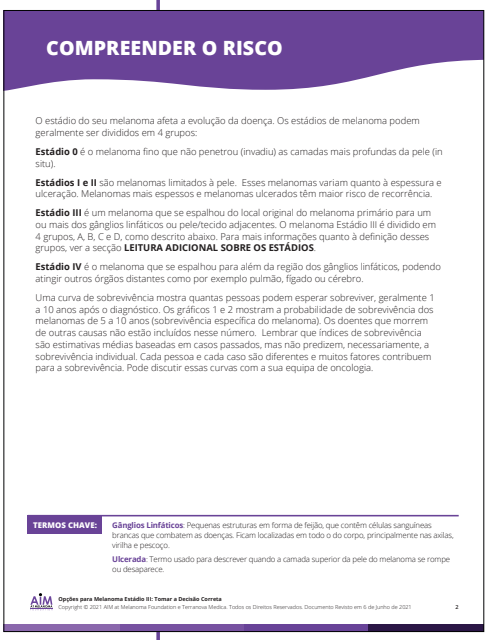
O seu médico pode utilizar este quadro para o ajudar a compreender como chegou ao seu subestadio e o que significa em termos de previsão da evolução da sua doença (prognóstico). No entanto, é importante lembrar que as taxas de sobrevivência não têm valor preditivo individual. Cada pessoa e cada caso são diferentes, e muitos factores contribuem para a sobrevivência de um determinado individuo. É também importante salientar que nos últimos anos surgiram novos tratamentos eficazes, e que as taxas de sobrevivência estão a aumentar no melanoma em Estádio III.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

Por que razão a cirurgia às vezes não é suficiente?

No Estádio III a cirurgia pode não bastar. Nestes doentes, o risco de reaparecimento da doença (recorrência) pode ser elevado e a remoção cirúrgica do (s) tumor (es) não é suficiente. Quando um nódulo linfático é positivo, o melanoma pode atingir o resto do corpo. Pode invadir o sistema linfático que está intimamente ligado à corrente sanguínea, que circula por todo o corpo. Assim, embora o melanoma possa ter começado na sua mão, se entrar na corrente linfática, pode espalhar-se facilmente. Em geral, os doentes em Estádio III têm cerca de dois terços de probabilidade de recorrência aos 5 anos. Por isso, pode haver uma razão forte para tomar medicação que evite que a doença volte a aparecer. Quanto mais elevado for o seu subgrupo dentro do Estádio III, maior é o risco de recorrência da doença.

Esclarecimento: Nas páginas 2-4, o guia aborda o risco de recorrência de melanoma em Estádio III. Mostra as curvas de sobrevivência que ajudam a compreender porque é que o melanoma Estádio III é considerado de alto risco e como o risco aumenta de forma crescente com os subgrupos (Estádio IIIA, Estádio IIIB, Estádio IIIC, Estádio IIID). Também explica como o tumor pode voltar a aparecer, mesmo que o tumor visível tenha sido removido pelo cirurgião.



COMPREENDER O RISCO

O estádio do seu melanoma afeta a evolução da doença. Os estádios de melanoma podem geralmente ser divididos em 4 grupos:

Estádio 0 é o melanoma fino que não penetrou (invadiu) as camadas mais profundas da pele (in situ).

Estádios I e II são melanomas limitados à pele. Esses melanomas variam quanto à espessura e ulceração. Melanomas mais espessos e melanomas ulcerados têm maior risco de recorrência.

Estádio III é um melanoma que se espalhou do local original do melanoma primário para um ou mais dos gânglios linfáticos ou pele/tecido adjacentes. O melanoma Estádio III é dividido em 4 grupos, A, B, C e D, como descrito abaixo. Para mais informações quanto à definição desses grupos, ver a secção **LEITURA ADICIONAL SOBRE OS ESTÁDIOS**.

Estádio IV é o melanoma que se espalhou para além da região dos gânglios linfáticos, podendo atingir outros órgãos distantes como por exemplo pulmão, fígado ou cérebro.

Uma curva de sobrevivência mostra quantas pessoas podem esperar sobreviver, geralmente 1 a 10 anos após o diagnóstico. Os gráficos 1 e 2 mostram a probabilidade de sobrevivência dos melanomas de 5 a 10 anos (sobrevivência específica do melanoma). Os doentes que morrem de outras causas não estão incluídos nesse número. Lembrar que índices de sobrevivência são estimativas médias baseadas em casos passados, mas não predizem, necessariamente, a sobrevivência individual. Cada pessoa e cada caso são diferentes e muitos fatores contribuem para a sobrevivência. Pode discutir essas curvas com a sua equipa de oncologia.

TERMOS CHAVE:

Gânglios Linfáticos: Pequenas estruturas em forma de feijão, que contêm células sanguíneas brancas que combatem as doenças. Ficam localizadas em todo o do corpo, principalmente nas axilas, virilha e pescoço.

Ulcerada: Termo usado para descrever quando a camada superior da pele do melanoma se rompe ou desaparece.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

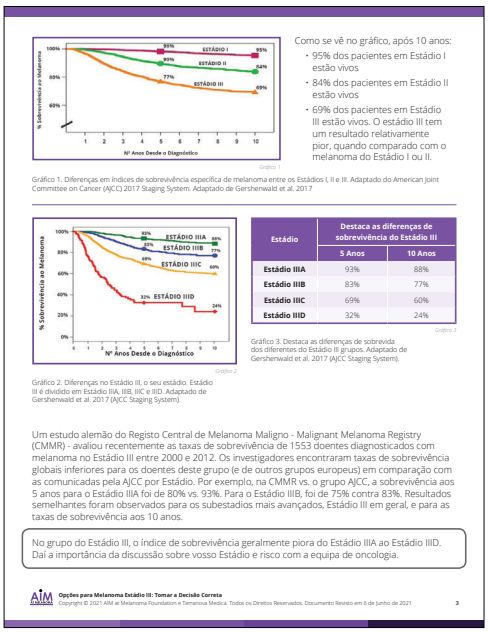


Gráfico 1

Gráfico 1. Diferenças em índices de sobrevivência específica de melanoma entre os Estádios I, II e III. Adaptado do American joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 Staging System. Adaptado de Gershenwald et al. 2017

Como se vê no gráfico, após 10 anos:

- 95% dos pacientes em Estádio I estão vivos
- 84% dos pacientes em Estádio II estão vivos
- 69% dos pacientes em Estádio III estão vivos. O estádio III tem um resultado relativamente pior, quando comparado com o melanoma do Estádio I ou II.

Gráfico 2

Gráfico 2. Diferenças no Estádio III, o seu estádio. Estádio III é dividido em Estádio IIIA, IIIB, IIIC e IIID. Adaptado de Gershenwald et al. 2017 (AJCC Staging System).

Estádio	Destaca as diferenças de sobrevivência do Estádio III	
	5 Anos	10 Anos
Estádio IIIA	93%	88%
Estádio IIIB	83%	77%
Estádio IIIC	69%	60%
Estádio IIID	32%	24%

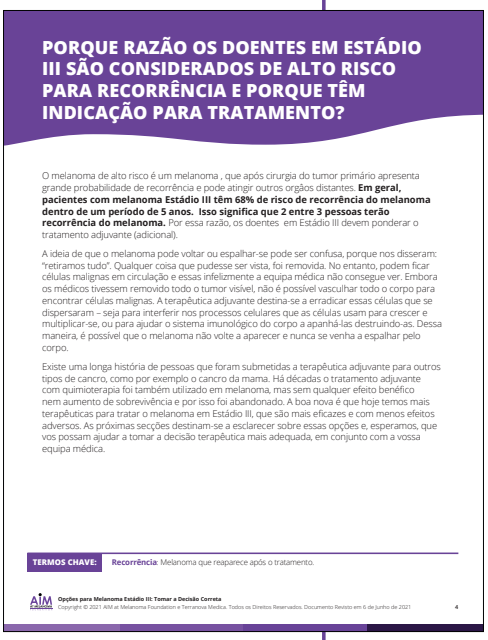
Gráfico 3

Gráfico 3. Destaca as diferenças de sobrevida dos diferentes do Estádio III grupos. Adaptado de Gershenwald et al. 2017 (AJCC Staging System).

Um estudo alemão do Registo Central de Melanoma Maligno - Malignant Melanoma Registry (CMMR) - avaliou recentemente as taxas de sobrevivência de 1553 doentes diagnosticados com melanoma no Estádio III entre 2000 e 2012. Os investigadores encontraram taxas de sobrevivência globais inferiores para os doentes deste grupo (e de outros grupos europeus) em comparação com as comunicadas pela AJCC por Estádio. Por exemplo, na CMMR vs. o grupo AJCC, a sobrevivência aos 5 anos para o Estádio IIIA foi de 80% vs. 93%. Para o Estádio IIIB, foi de 75% contra 83%. Resultados semelhantes foram observados para os subestádios mais avançados, Estádio III em geral, e para as taxas de sobrevivência aos 10 anos.

No grupo do Estádio III, o índice de sobrevivência geralmente piora do Estádio IIIA ao Estádio IIID. Daí a importância da discussão sobre vosso Estádio e risco com a equipa de oncologia.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021



PORQUE RAZÃO OS DOENTES EM ESTÁDIO III SÃO CONSIDERADOS DE ALTO RISCO PARA RECORRÊNCIA E PORQUE TÊM INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO?

O melanoma de alto risco é um melanoma , que após cirurgia do tumor primário apresenta grande probabilidade de recorrência e pode atingir outros orgãos distantes. **Em geral, pacientes com melanoma Estádio III têm 68% de risco de recorrência do melanoma dentro de um período de 5 anos. Isso significa que 2 entre 3 pessoas terão recorrência do melanoma.** Por essa razão, os doentes em Estádio III devem ponderar o tratamento adjuvante (adicional).

A ideia de que o melanoma pode voltar ou espalhar-se pode ser confusa, porque nos disseram: "retiramos tudo". Qualquer coisa que pudesse ser vista, foi removida. No entanto, podem ficar células malignas em circulação e essas infelizmente a equipa médica não consegue ver. Embora os médicos tivessem removido todo o tumor visível, não é possível vasculhar todo o corpo para encontrar células malignas. A terapêutica adjuvante destina-se a erradicar essas células que se dispersaram – seja para interferir nos processos celulares que as células usam para crescer e multiplicar-se, ou para ajudar o sistema imunológico do corpo a apanhá-las destruindo-as. Dessa maneira, é possível que o melanoma não volte a aparecer e nunca se venha a espalhar pelo corpo.

Existe uma longa história de pessoas que foram submetidas a terapêutica adjuvante para outros tipos de cancro, como por exemplo o cancro da mama. Há décadas o tratamento adjuvante com quimioterapia foi também utilizado em melanoma, mas sem qualquer efeito benéfico nem aumento de sobrevivência e por isso foi abandonado. A boa nova é que hoje temos mais terapêuticas para tratar o melanoma em Estádio III, que são mais eficazes e com menos efeitos adversos. As próximas secções destinam-se a esclarecer sobre essas opções e, esperamos, que vos possam ajudar a tomar a decisão terapêutica mais adequada, em conjunto com a vossa equipa médica.

TERMOS CHAVE:

Recorrência: Melanoma que reaparece após o tratamento.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

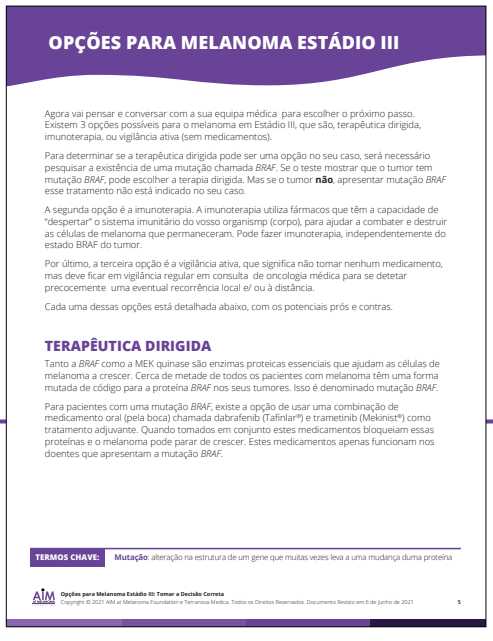
O que preciso saber antes de consultar o oncologista?

Existem algumas informações adicionais que a equipa de oncologia vai precisar para avaliar as opções de tratamento para o seu melanoma de alto risco. Primeiro, é preciso conhecer todos os detalhes sobre o seu estádio, o que deve incluir o relatório da anatomia patológica do melanoma primitivo, assim como toda a informação sobre a avaliação dos gânglios (por exemplo, biópsia do gânglio sentinela, cirurgia, biópsia por agulha, etc.). Também vão precisar de todos os exames de imagem para avaliar a extensão da doença (estadiamento) e para se certificarem de que o melanoma não metastatizou à distância, envolvendo outros orgãos, como pulmão, fígado ou osso. Um estadiamento adequado poderá incluir o uso de uma combinação de tomografia por emissão de pósitrões/tomografia axial computadorizada (PET/CT), ressonância magnética (MRI) ou apenas uma tomografia axialcomputadorizada. Se houver metástases à distância, passa a ser classificado como Estádio IV, e terá que voltar a discutir com o seu médico oncologista as opções terapêuticas específicas para o seu caso.

Outra informação importante é a pesquisa da mutação *BRAF*. Esta mutação está presente em cerca de 50% dos melanomas cutâneos (pele). Se tiver melanoma nas mãos/pés, nas mucosas, ou no olho, podem estar envolvidas outras mutações - não discutiremos esses tipos de melanoma neste guia. Para o melanoma cutâneo, a razão pela qual é importante conhecer o seu status *BRAF* é que existem vários tratamentos orais, combinações de inibidores de BRAF/MEK, que são uma opções recentes eficazes para o tratamento adjuvante (Estádio III), apenas se apresentar a mutação *BRAF*.

Outra informação importante é saber qual o seu status *BRAF*. O *BRAF* é uma mutação genética que está presente em cerca de 50% dos casos de melanoma cutâneo. Se tiver um melanoma das mãos/pés, mucosas ou do olho, podem existir outras mutações, mas neste guia estes tipos de melanoma não serão discutidos. No caso do melanoma cutâneo a pesquisa desta mutação é essencial, porque tem implicações na escolha do seu tratamento adjuvante. As combinações dos inibidores BRAF/MEK são opções válidas e eficazes no tratamento adjuvante apenas nos casos em que a pesquisa de *BRAF* é positiva. Se isso não acontecer estas combinações não funcionam.

Para fazer a pesquisa da mutação *BRAF* é essencial que este teste seja pedido geralmente pelo seu médico oncologista ou por outro médico da equipa de melanoma (patologista, cirurgião, dermatologista, senão não poderá ser efetuado.



OPÇÕES PARA MELANOMA ESTÁDIO III

Agora vai pensar e conversar com a sua equipa médica para escolher o próximo passo. Existem 3 opções possíveis para o melanoma em Estádio III, que são, terapêutica dirigida, imunoterapia, ou vigilância ativa (sem medicamentos).

Para determinar se a terapêutica dirigida pode ser uma opção no seu caso, será necessário pesquisar a existência de uma mutação chamada *BRAF*. Se o teste mostrar que o tumor tem mutação *BRAF*, pode escolher a terapia dirigida. Mas se o tumor **não**, apresentar mutação *BRAF* esse tratamento não está indicado no seu caso.

A segunda opção é a imunoterapia. A imunoterapia utiliza fármacos que têm a capacidade de "despertar" o sistema imunitário do vosso organismp (corpo), para ajudar a combater e destruir as células de melanoma que permaneceram. Pode fazer imunoterapia, independentemente do estado BRAF do tumor.

Por último, a terceira opção é a vigilância ativa, que significa não tomar nenhum medicamento, mas deve ficar em vigilância regular em consulta de oncologia médica para se detetar precocemente uma eventual recorrência local e/ ou à distância.

Cada uma dessas opções está detalhada abaixo, com os potenciais prós e contras.

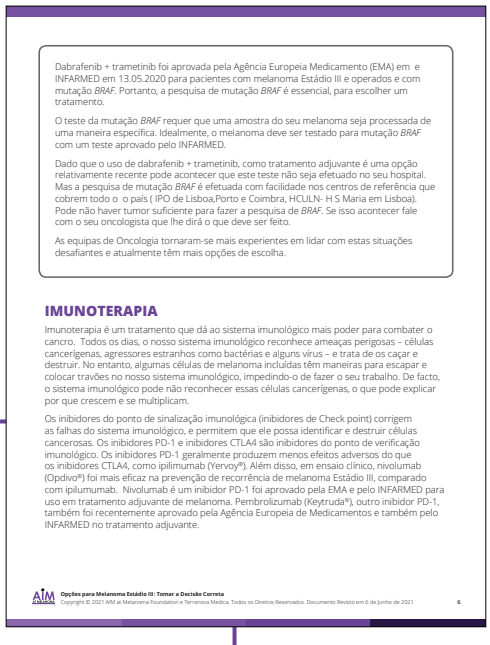
TERAPÊUTICA DIRIGIDA

Tanto a *BRAF* como a MEK quinase são enzimas proteicas essenciais que ajudam as células de melanoma a crescer. Cerca de metade de todos os pacientes com melanoma têm uma forma mutada de código para a proteína *BRAF* nos seus tumores. Isso é denominado mutação *BRAF*.

Para pacientes com uma mutação *BRAF*, existe a opção de usar uma combinação de medicamento oral (pela boca) chamada dabrafenib (Tafinlar®) e trametinib (Mekinist®) como tratamento adjuvante. Quando tomados em conjunto estes medicamentos bloqueiam essas proteínas e o melanoma pode parar de crescer. Estes medicamentos apenas funcionam nos doentes que apresentam a mutação *BRAF*.

TERMOS CHAVE: **Mutação**: alteração na estrutura de um gene que muitas vezes leva a uma mudança duma proteína

Opções para Melanoma Estádio III: Tomar a Decisão Correta
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021



Dabrafenib + trametinib foi aprovada pela Agência Europeia Medicamento (EMA) em e INFARMED em 13.05.2020 para pacientes com melanoma Estádio III e operados e com mutação *BRAF*. Portanto, a pesquisa de mutação *BRAF* é essencial, para escolher um tratamento.

O teste da mutação *BRAF* requer que uma amostra do seu melanoma seja processada de uma maneira específica. Idealmente, o melanoma deve ser testado para mutação *BRAF* com um teste aprovado pelo INFARMED.

Dado que o uso de dabrafenib + trametinib, como tratamento adjuvante é uma opção relativamente recente pode acontecer que este teste não seja efetuado no seu hospital. Mas a pesquisa de mutação *BRAF* é efetuada com facilidade nos centros de referência que cobrem todo o o país (IPO de Lisboa,Porto e Coimbra, HCULN- H S Maria em Lisboa). Pode não haver tumor suficiente para fazer a pesquisa de *BRAF*. Se isso acontecer fale com o seu oncologista que lhe dirá o que deve ser feito.

As equipas de Oncologia tornaram-se mais experientes em lidar com estas situações desafiantes e atualmente têm mais opções de escolha.

IMUNOTERAPIA

Imunoterapia é um tratamento que dá ao sistema imunológico mais poder para combater o cancro. Todos os dias, o nosso sistema imunológico reconhece ameaças perigosas – células cancerígenas, agressores estranhos como bactérias e alguns vírus – e trata de os caçar e destruir. No entanto, algumas células de melanoma incluídas têm maneiras para escapar e colocar travões no nosso sistema imunológico, impedindo-o de fazer o seu trabalho. De facto, o sistema imunológico pode não reconhecer essas células cancerígenas, o que pode explicar por que crescem e se multiplicam.

Os inibidores do ponto de sinalização imunológica (inibidores de Check point) corrigem as falhas do sistema imunológico, e permitem que ele possa identificar e destruir células cancerosas. Os inibidores PD-1 e inibidores CTLA4 são inibidores do ponto de verificação imunológico. Os inibidores PD-1 geralmente produzem menos efeitos adversos do que os inibidores CTLA4, como ipilimumab (Yervoy®). Além disso, em ensaio clínico, nivolumab (Opdivo®) foi mais eficaz na prevenção de recorrência de melanoma Estádio III, comparado com ipilumumab. Nivolumab é um inibidor PD-1 foi aprovado pela EMA e pelo INFARMED para uso em tratamento adjuvante de melanoma. Pembrolizumab (Keytruda®), outro inibidor PD-1, também foi recentemente aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos e também pelo INFARMED no tratamento adjuvante.

Opções para Melanoma Estádio III: Tomar a Decisão Correta
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

Notas: O guia fornece uma discussão sobre o teste *BRAF* e tratamento do melanoma BRAF-positivo (páginas 5-6).

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

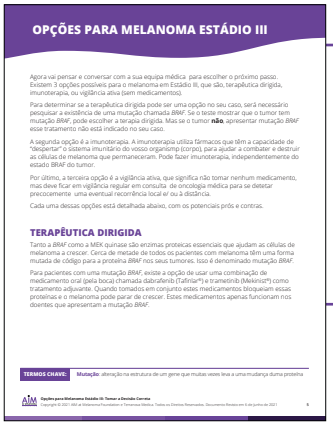
Quais são as opções de tratamento para o melanoma em Estádio III?

Existem três opções para tratar o melanoma Estádio III: terapêutica dirigida, imunoterapia, e vigilância ativa. Cada uma delas será brevemente discutida a seguir.

A terapêutica dirigida consiste numa combinação de dois medicamentos orais - inibidores BRAF e MEK que pode ser utilizada apenas nos doentes com mutação BRAF. Em combinação esses medicamentos bloqueiam proteínas enzimáticas que ajudam o melanoma a crescer.

Os tratamentos de imunoterapia dão mais poder ao seu sistema imunológico para combater o cancro. Atualmente, os inibidores do ponto de verificação imunológico - inibidores de PD-1 e inibidores de CTLA4 - são usados como imunoterapia adjuvante para o melanoma.

Outra opção é a vigilância ativa. Neste caso não está a tomar nenhum medicamento para evitar que o melanoma volte, mas está a ser vigiado apertadamente pelo seu médico oncologista/ dermatologista que estará atento a qualquer recorrência. Esta vigilância médica é regular e consiste num exame completo da sua pele, palpação para detetar gânglios linfáticos, e exames de imagem adicionais para saber se o melanoma se propagou à distância. Após discussão do seu caso com o seu médico oncologista poderão optar por vigilância ativa, se o risco de recorrência do melanoma for baixo, ou se os medicamentos utilizados em adjuvância não forem boas opções para si.


OPÇÕES PARA MELANOMA ESTÁDIO III

Agora vai pensar e conversar com a sua equipa médica para escolher o próximo passo. Existem 3 opções possíveis para o melanoma em Estádio III, que são, terapêutica dirigida, imunoterapia, ou vigilância ativa (sem medicamentos).

Para determinar se a terapêutica dirigida pode ser uma opção no seu caso, será necessário pesquisar a existência de uma mutação chamada *BRAF*. Se o teste mostrar que o tumor tem mutação *BRAF*, pode escolher a terapia dirigida. Mas se o tumor **não** apresentar mutação *BRAF* esse tratamento não está indicado no seu caso.

A segunda opção é a imunoterapia. A imunoterapia utiliza fármacos que têm a capacidade de "despertar" o sistema imunitário do vosso organismo (corpo), para ajudar a combater e destruir as células de melanoma que permaneceram. Pode fazer imunoterapia, independentemente do estado BRAF do tumor.

Por último, a terceira opção é a vigilância ativa, que significa não tomar nenhum medicamento, mas deve ficar em vigilância regular em consulta de oncologia médica para se detetar precocemente uma eventual recorrência local e/ ou à distância.

Cada uma dessas opções está detalhada abaixo, com os potenciais prós e contras.

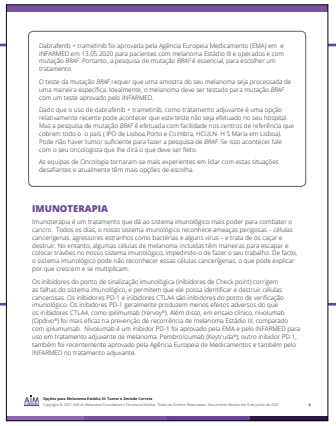
TERAPÊUTICA DIRIGIDA

Tanto a *BRAF* como a MEK quinase são enzimas proteicas essenciais que ajudam as células de melanoma a crescer. Cerca de metade de todos os pacientes com melanoma têm uma forma mutada de código para a proteína *BRAF* nos seus tumores. Isso é denominado mutação *BRAF*.

Para pacientes com uma mutação *BRAF*, existe a opção de usar uma combinação de medicamento oral (pela boca) chamada dabrafenib (Tafinlar®) e trametinib (Mekinist®) como tratamento adjuvante. Quando tomados em conjunto estes medicamentos bloqueiam essas proteínas e o melanoma pode parar de crescer. Esses medicamentos apenas funcionam nos doentes que apresentam a mutação *BRAF*.

TERMOS CHAVE: **Mutação**: alteração na estrutura de um gene que muitas vezes leva a uma mudança duma proteína

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021


Dabrafenib + trametinib foi aprovada pela Agência Europeia Medicamento (EMA) em e INFARMED em 13.05.2020 para pacientes com melanoma Estádio III e operados e com mutação *BRAF*. Portanto, a pesquisa de mutação *BRAF* é essencial, para escolher um tratamento.

O teste da mutação *BRAF* requer que uma amostra do seu melanoma seja processada de uma maneira específica. Idealmente, o melanoma deve ser testado para a mutação *BRAF* com um teste aprovado pelo INFARMED.

Dado que o uso de dabrafenib + trametinib, como tratamento adjuvante é uma opção relativamente recente pode acontecer que este teste não seja efetuado no seu hospital Mas a pesquisa de mutação *BRAF* é efetuada com facilidade nos centros de referência que cobrem todo o o país (IPO de Lisboa,Porto e Coimbra, HCULN- H S Maria em Lisboa). Pode não haver tumor suficiente para fazer a pesquisa de *BRAF*. Se isso acontecer fale com o seu oncologista que lhe dirá o que deve ser feito.

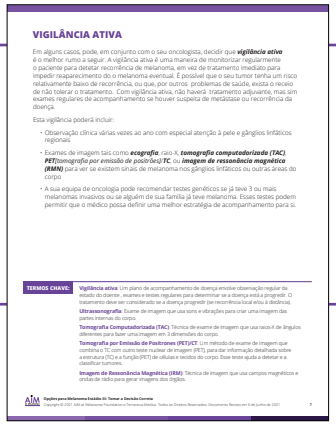
As equipas de Oncologia tornaram-se mais experientes em lidar com estas situações desafiantes e atualmente têm mais opções de escolha.

IMUNOTERAPIA

Imunoterapia é um tratamento que dá ao sistema imunológico mais poder para combater o cancro. Todos os dias, o nosso sistema imunológico reconhece ameaças perigosas – células cancerígenas, agressores estranhos como bactérias e alguns vírus – e trata de os caçar e destruir. No entanto, algumas células de melanoma incluídas têm maneiras para escapar e colocar travões no nosso sistema imunológico, impedindo-o de fazer o seu trabalho. De facto, o sistema imunológico pode não reconhecer essas células cancerígenas, o que pode explicar por que crescem e se multiplicam.

Os inibidores do ponto de sinalização imunológica (inibidores de Check point) corrigem as falhas do sistema imunológico, e permitem que ele possa identificar e destruir células cancerosas. Os inibidores PD-1 e inibidores CTLA4 são inibidores do ponto de verificação imunológico. Os inibidores PD-1 geralmente produzem menos efeitos adversos do que os inibidores CTLA4, como ipilimumab (Yervoy®). Além disso, em ensaio clínico, nivolumab (Opdivo®) foi mais eficaz na prevenção de recorrência de melanoma Estádio III, comparado com ipilumumab. Nivolumab é um inibidor PD-1 foi aprovado pela EMA e pelo INFARMED para uso em tratamento adjuvante de melanoma. Pembrolizumab (Keytruda®), outro inibidor PD-1, também foi recentemente aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos e também pelo INFARMED no tratamento adjuvante.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021


VIGILÂNCIA ATIVA

Em alguns casos, pode, em conjunto com o seu oncologista, decidir que ***vigilância ativa*** é o melhor rumo a seguir. A vigilância ativa é uma maneira de monitorizar regularmente o paciente para detetar recorrência de melanoma, em vez de tratamento imediato para impedir reaparecimento do o melanoma eventual. É possível que o seu tumor tenha um risco relativamente baixo de recorrência, ou que, por outros problemas de saúde, exista o receio de não tolerar o tratamento. Com vigilância ativa, não haverá tratamento adjuvante, mas sim exames regulares de acompanhamento se houver suspeita de metástase ou recorrência da doença.

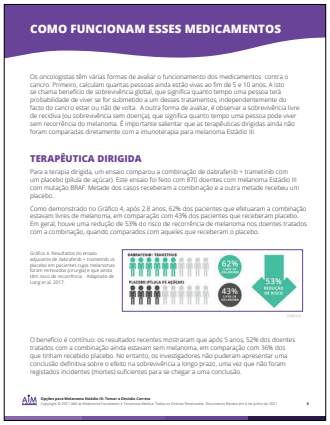
Esta vigilância poderá incluir:

- Observação clínica várias vezes ao ano com especial atenção à pele e gânglios linfáticos regionais.
- Exames de imagem tais como ***ecografia***, raio-X, ***tomografia computadorizada (TAC)***, ***PET(tomografia por emissão de positrão)/TC*** ou ***imagem de ressonância magnética (RMN)*** para ver se existem sinais de melanoma nos gânglios linfáticos ou outras áreas do corpo
- A sua equipa de oncologia pode recomendar testes genéticos se já teve 3 ou mais melanomas invasivos ou se alguém de sua família já teve melanoma. Esses testes podem permitir que o médico possa definir uma melhor estratégia de acompanhamento para si.

TERMOS CHAVE: **Vigilância ativa**: Um plano de acompanhamento de doença envolve observação regular do estado do doente , exames e testes regulares para determinar se a doença está a progredir. O tratamento deve ser considerado se a doença progredir (se recorrência local e/ou à distância).
Ultrassonografia: Exame de imagem que usa sons e vibrações para criar uma imagem das partes internas do corpo.
Tomografia Computadorizada (TAC): Técnica de exame de imagem que usa raios-X de ângulos diferentes para fazer uma imagem em 3 dimensões do corpo.
Tomografia por Emissão de Positrones (PET/CT): Um método de exame de imagem que combina o TC com outro teste nuclear de imagem (PET), para dar informação detalhada sobre a estrutura (TC) e a função (PET) de células e tecidos do corpo. Esse teste ajuda a detetar e a classificar tumores.
Imagem de Ressonância Magnética (IRM): Técnica de imagem que usa campos magnéticos e ondas de rádio para gerar imagens dos órgãos.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

Nota: O guia fornece uma discussão detalhada das opções para o melanoma em Estádio III (páginas 5-10).


COMO FUNCIONAM ESSES MEDICAMENTOS

Os oncologistas têm várias formas de avaliar o funcionamento dos medicamentos contra o cancro. Primeiro, calculam quantas pessoas ainda estão vivas ao fim de 5 e 10 anos. A isto se chama benefício de sobrevivência global, que significa quanto tempo uma pessoa terá probabilidade de viver se for submetido a um dessas tratamentos, independentemente do facto do cancro estar ou não de volta. A outra forma de avaliar, é observar a sobrevivência livre de recidiva (ou sobrevivência sem doença), que significa quanto tempo uma pessoa pode viver sem recorrência do melanoma. É importante salientar que as terapêuticas dirigidas ainda não foram comparadas diretamente com a imunoterapia para melanoma Estádio III.

TERAPÊUTICA DIRIGIDA

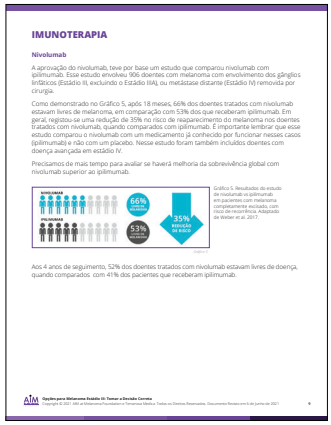
Para a terapia dirigida, um ensaio comparou a combinação de dabrafenib + trametinib com um placebo (pílula de açúcar). Este ensaio foi feito com 870 doentes com melanoma Estádio III com mutação *BRAF*. Metade dos casos receberam a combinação e a outra metade recebeu um placebo.

Como demonstrado no Gráfico 4, após 2.8 anos, 62% dos pacientes que efetuaram a combinação estavam livres de melanoma, em comparação com 43% dos pacientes que receberam placebo. Em geral, houve uma redução de 53% do risco de recorrência de melanoma nos doentes tratados com a combinação, quando comparados com aqueles que receberam o placebo.

Gráfico 4. Resultados do ensaio adjuvante de dabrafenib + trametinib vs. placebo em pacientes cujo melanomas foram completamente excisados, com tem risco de recorrência. Adaptado de Long et al. 2017.

O benefício é continuo: os resultados recentes mostraram que após 5 anos, 52% dos doentes tratados com a combinação ainda estavam sem melanoma, em comparação com 36% dos que tinham recebido placebo. No entanto, os investigadores não puderam apresentar uma conclusão definitiva sobre o efeito na sobrevivência a longo prazo, uma vez que não foram registados incidentes (mortes) suficientes para se chegar a uma conclusão.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021


IMUNOTERAPIA

Nivolumab

A aprovação do nivolumab, teve por base um estudo que comparou nivolumab com ipilimumab. Esse estudo envolveu 906 doentes com melanoma com envolvimento dos gânglios linfáticos (Estádio III, excluindo o Estádio IIIA), ou metástase distante (Estádio IV) removida por cirurgia.

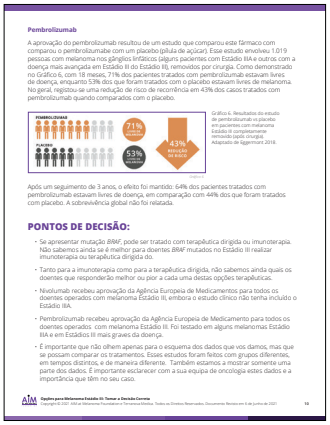
Como demonstrado no Gráfico 5, após 18 meses, 66% dos doentes tratados com nivolumab estavam livres de melanoma, em comparação com 53% dos que receberam ipilimumab. Em geral, registou-se uma redução de 35% no risco de reaparecimento do melanoma nos doentes tratados com nivolumab, quando comparados com ipilimumab. É importante lembrar que esse estudo comparou o nivolumab com um medicamento já conhecido por funcionar nesses casos (ipilimumab) e não com um placebo. Nesse estudo foram também incluídos doentes com doença avançada em estádio IV.

Precisamos de mais tempo para avaliar se haverá melhoria da sobrevivência global com nivolumab superior ao ipilimumab.

Gráfico 5. Resultados do estudo de nivolumab vs ipilimumab em pacientes com melanoma completamente excisado, com risco de recorrência. Adaptado de Weber et al. 2017.

Aos 4 anos de seguimento, 52% dos doentes tratados com nivolumab estavam livres de doença, quando comparados com 41% dos pacientes que receberam ipilimumab.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021


Pembrolizumab

A aprovação do pembrolizumab resultou de um estudo que comparou este fármaco com comparou o pembrolizumabe com um placebo (pílula de açúcar). Esse estudo envolveu 1.019 pessoas com melanoma nos gânglios linfáticos (alguns pacientes com Estádio IIIA e outros com a doença mais avançada em Estádio III do Estádio III), removidos por cirurgia. Como demonstrado no Gráfico 6, com 18 meses, 71% dos pacientes tratados com pembrolizumab estavam livres de doença, enquanto 53% dos que foram tratados com o placebo estavam livres de melanoma. No geral, registou-se uma redução de risco de recorrência em 43% dos casos tratados com pembrolizumab quando comparados com o placebo.

Gráfico 6. Resultados do estudo de pembrolizumab vs placebo em pacientes com melanoma Estádio III completamente excisado. Adaptado de Eggermont 2018.

Após um seguimento de 3 anos, o efeito foi mantido: 6-4% dos pacientes tratados com pembrolizumab estavam livres de doença, em comparação com 44% dos que foram tratados com placebo. A sobrevivência global não foi relatada.

PONTOS DE DECISÃO:

- Se apresentar mutação *BRAF*, pode ser tratado com terapêutica dirigida ou imunoterapia. Não sabemos ainda se é melhor para doentes *BRAF* mutados no Estádio III realizar imunoterapia ou terapêutica dirigida do.
- Tanto para a imunoterapia como para a terapêutica dirigida, não sabemos ainda quais os doentes que responderão melhor ou pior a cada uma destas opções terapêuticas.
- Nivolumab recebeu aprovação da Agência Europeia de Medicamentos para todos os doentes operados com melanoma Estádio III, embora o estudo clínico não tenha incluído o Estádio IIIA.
- Pembrolizumab recebeu aprovação da Agência Europeia de Medicamento para todos os doentes operados com melanoma Estádio III. Foi testado em alguns melanomas Estádio IIIA e em Estádios III mais graves da doença.
- É importante que não olhem apenas para o esquema dos dados que vos damos, mas que se possam comparar os tratamentos. Esses estudos foram feitos com grupos diferentes, em tempos distintos, e de maneira diferente. Também estamos a mostrar somente uma parte dos dados. É importante esclarecer com a sua equipa de oncologia estes dados e a importância que têm no seu caso.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

Qual a duração do seu tratamento?

As terapêuticas dirigidas e os inibidores de PD-1 podem ser administrados durante um ano, desde que haja boa tolerância ao tratamento e que o melanoma não tenha reaparecido.

Nota: Ver página 17 para uma discussão detalhada sobre a forma como os fármacos são administrados.

Os tratamentos com fármacos funcionam no Estádio III?

Estes medicamentos são eficazes para reduzir o risco de recorrência e melhorar as taxas de sobrevivência nos doentes com melanoma. Estamos continuamente a aprender sobre os benefícios a longo prazo destes fármacos, em termos de sobrevivência global.

OUTRAS CONSIDERAÇÕES

ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

A terapêutica dirigida é dada por via oral. Tomam-se cápsulas/ comprimidos duas vezes por dia durante um ano quando a tolerância ao medicamento é boa e se a doença estiver controlada.

Nivolumab é administrado em infusão intravenosa (IV) geralmente em ambulatório no hospital. Dia. Medicamento é geralmente prescrito a cada 2 semanas (ou 4 semanas, consoante a prescrição médica, durante um ano, se houver boa tolerância e se não houver progressão da doença a 4 cada semanas) A duração da infusão é de 30 a 60 minutos.

Pembrolizumab é também administrado em ambulatório no H. Dia em infusão intravenosa (IV). O medicamento é efetuado a cada 3 or 6 semanas durante um ano se for bem tolerado e se não houver progressão da doença. A duração da infusão é de 30 minutos.

Agora que já está mais esclarecido quanto ao seu tratamento deve conhecer alguns fatores que são considerados antes de optar por estes tratamentos:

Terapêutica Dirigida

- Que pensa sobre o facto de tomar comprimidos todos os dias?
- Lembrar-se-á de tomar o medicamento duas vezes por dia, todos os dias?
- O trametinib deve ser refrigerado. O que poderá ser um problema para si (por exemplo, manter o medicamento à temperatura adequada quando fizer uma viagem)
- Será cuidadoso a tomar a sua medicação? Os comprimidos devem ser tomados em jejum, pelo menos 1 a 2 horas após a refeição.

Imunoterapia

- Está disposto a a deslocar-se a um Hospital de Dia a cada 2, 3, 4, ou 6 semanas?
- Tem transporte e condições para ir ao tratamento?
- Pode adaptar sua agenda para ir ao Hospital de dia a cada 2, 3,4, ou 6 semanas?

Muitos doentes pensam que os comprimidos têm menos efeitos colaterais da que a medicação intravenosa, mas isso nem sempre acontece. Podem surgir erupções de pele ou dores da mesma forma que após uma infusão intravenosa, e pode estar menos preparado mentalmente para os efeitos colaterais tanto dos medicamentos administrados por via oral como endovenosos.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

Nota: Ver páginas 8-10 para uma discussão dos dados referentes a cada uma das terapêuticas adjuvantes.

COMO FUNCIONAM ESSES MEDICAMENTOS

Os oncologistas têm várias formas de avaliar o funcionamento dos medicamentos contra o cancro. Primeiro, calculam quantas pessoas ainda estão vivas ao fim de 5 e 10 anos. A isto se chama benefício de sobrevivência global, que significa quanto tempo uma pessoa terá probabilidade de viver se for submetido a um desses tratamentos, independentemente do facto do cancro estar ou não de volta. A outra forma de avaliar, é observar a sobrevivência livre de recidiva (ou sobrevivência sem doença), que significa quanto tempo uma pessoa pode viver sem recorrência do melanoma. É importante salientar que as terapêuticas dirigidas ainda não foram comparadas diretamente com a imunoterapia para melanoma Estádio III.

TERAPÊUTICA DIRIGIDA

Para a terapia dirigida, um ensaio comparou a combinação de dabrafenib + trametinib com um placebo (pílula de açúcar). Este ensaio foi feito com 870 doentes com melanoma Estádio III com mutação BRAF. Metade dos casos receberam a combinação e a outra metade recebeu um placebo.

Como demonstrado no Gráfico 4, após 2.8 anos, 62% dos pacientes que efetuaram a combinação estavam livres de melanoma, em comparação com 43% dos pacientes que receberam placebo. Em geral, houve uma redução de 53% do risco de recorrência de melanoma nos doentes tratados com a combinação, quando comparados com aqueles que receberam o placebo.

Gráfico 4. Resultados do ensaio adjuvante de dabrafenib + trametinib vs placebo em pacientes cujos melanomas foram removidos (cirurgia) e que ainda têm risco de recorrência. Adaptado de Long et al. 2017.

O benefício é contínuo: os resultados recentes mostraram que após 5 anos, 52% dos doentes tratados com a combinação ainda estavam sem melanoma, em comparação com 36% dos que tinham recebido placebo. No entanto, os investigadores não puderam apresentar uma conclusão definitiva sobre o efeito na sobrevivência a longo prazo, uma vez que não foram registados incidentes (mortes) suficientes para se chegar a uma conclusão.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

IMUNOTERAPIA

Nivolumab

A aprovação do nivolumab, teve por base um estudo que comparou nivolumab com ipilimumab. Esse estudo envolveu 906 doentes com melanoma com envolvimento dos gânglios linfáticos (Estádio III, excluindo o Estádio IIIA), ou metástase distante (Estádio IV) removida por cirurgia.

Como demonstrado no Gráfico 5, após 18 meses, 66% dos doentes tratados com nivolumab estavam livres de melanoma, em comparação com 53% dos que receberam ipilimumab. Em geral, registou-se uma redução de 35% no risco de reaparecimento do melanoma nos doentes tratados com nivolumab, quando comparados com ipilimumab. É importante lembrar que esse estudo comparou o nivolumab com um medicamento já conhecido por funcionar nesses casos (ipilimumab) e não com um placebo. Nesse estudo foram também incluídos doentes com doença avançada em estádio IV.

Precisamos de mais tempo para avaliar se haverá melhoria da sobrevivência global com nivolumab superior ao ipilimumab.

Gráfico 5. Resultados do estudo de nivolumab vs ipilimumab em pacientes com melanoma completamente excisado, com risco de recorrência. Adaptado de Weber et al. 2017.

Aos 4 anos de seguimento, 52% dos doentes tratados com nivolumab estavam livres de doença, quando comparados com 41% dos pacientes que receberam ipilimumab.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

Pembrolizumab

A aprovação do pembrolizumab resultou de um estudo que comparou este fármaco com comparou o pembrolizumabe com um placebo (pílula de açúcar). Esse estudo envolveu 1.019 pessoas com melanoma nos gânglios linfáticos (alguns pacientes com Estádio IIIA e outros com a doença mais avançada em Estádio III do Estádio III), removidos por cirurgia. Como demonstrado no Gráfico 6, com 18 meses, 71% dos pacientes tratados com pembrolizumab estavam livres de doença, enquanto 53% dos que foram tratados com o placebo estavam livres de melanoma. No geral, registou-se uma redução de risco de recorrência em 43% dos casos tratados com pembrolizumab quando comparados com o placebo.

Gráfico 6. Resultados do estudo de pembrolizumab vs placebo em pacientes com melanoma Estádio III completamente removido (após cirurgia). Adaptado de Eggermont 2018.

Após um seguimento de 3 anos, o efeito foi mantido: 64% dos pacientes tratados com pembrolizumab estavam livres de doença, em comparação com 44% dos que foram tratados com placebo. A sobrevivência global não foi relatada.

PONTOS DE DECISÃO:

- Se apresentar mutação *BRAF*, pode ser tratado com terapêutica dirigida ou imunoterapia. Não sabemos ainda se é melhor para doentes *BRAF* mutados no Estádio III realizar imunoterapia ou terapêutica dirigida do.
- Tanto para a imunoterapia como para a terapêutica dirigida, não sabemos ainda quais os doentes que responderão melhor ou pior a cada uma destas opções terapêuticas.
- Nivolumab recebeu aprovação da Agência Europeia de Medicamentos para todos os doentes operados com melanoma Estádio III, embora o estudo clínico não tenha incluído o Estádio IIIA.
- Pembrolizumab recebeu aprovação da Agência Europeia de Medicamento para todos os doentes operados com melanoma Estádio III. Foi testado em alguns melanomas Estádio IIIA e em Estádios III mais graves da doença.
- É importante que não olhem apenas para o esquema dos dados que vos damos, mas que se possam comparar os tratamentos. Esses estudos foram feitos com grupos diferentes, em tempos distintos, e de maneira diferente. Também estamos a mostrar somente uma parte dos dados. É importante esclarecer com a sua equipa de oncologia estes dados e a importância que têm no seu caso.

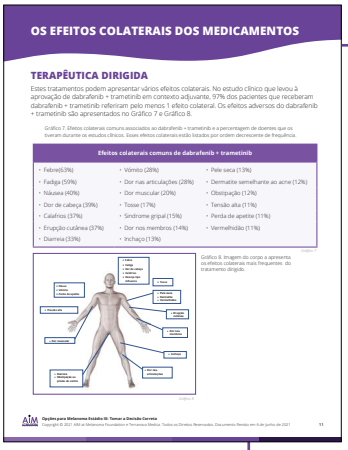
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de Junho de 2021

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

Quais são os efeitos secundários destes medicamentos?

Com os inibidores de BRAF/MEK, cerca de 97% dos doentes apresentam algum tipo de efeito secundário. Assim, embora seja fácil tomar esta combinação em casa, poderá ter efeitos secundários. Os mais frequentes são: a febre que pode atingir temperaturas elevadas, na ordem dos 39.4 C; fadiga e náuseas. Pode surgir uma erupção cutânea (rash) com vermelhidão (eritema) e comichão. Outros efeitos secundários são descritos no guia. O seu oncologista pode alterar as doses dos medicamentos e reduzir as doses se estes efeitos secundários se tornarem mais graves.

Com a imunoterapia, o efeito secundário mais frequente é a fadiga. Os fármacos funcionam através da estimulação do sistema imunitário, de modo que pode desenvolver problemas autoimunes, como inflamação do cólon, erupções cutâneas, inflamação do fígado (hepatite), problemas endócrinos, pulmonares, entre outros. Estes efeitos podem surgir em qualquer momento durante ou após terminar o tratamento e podem progredir e tornar-se sérios. Em geral são tratados de forma bastante eficaz, sobretudo quando diagnosticados precocemente. É muito importante informar a equipa de melanoma que o trata (médicos e enfermeiros) sobre todas as queixas que surjam, porque alguns dos efeitos secundários relacionados com a imunoterapia podem começar de forma subtil e é muito importante trata-los rapidamente, evitando complicações.


OS EFEITOS COLATERAIS DOS MEDICAMENTOS

TERAPÊUTICA DIRIGIDA

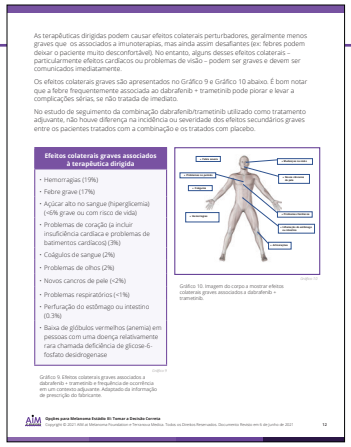
Estes tratamentos podem apresentar vários efeitos colaterais. No estudo clínico que levou à aprovação de dabrafenib + trametinib em contexto adjuvante, 97% dos pacientes que receberam dabrafenib + trametinib referiram pelo menos 1 efeito colateral. Os efeitos adversos do dabrafenib + trametinib são apresentados no Gráfico 7 e Gráfico 8.

Gráfico 7. Efeitos colaterais comuns associados ao dabrafenib + trametinib e a percentagem de doentes que os tiveram durante os estudos clínicos. Esses efeitos colaterais estão listados por ordem decrescente de frequência.

Efeitos colaterais comuns de dabrafenib + trametinib

- Febre(63%)
- Fadiga (59%)
- Náusea (40%)
- Dor de cabeça (39%)
- Calafrios (37%)
- Erupção cutânea (37%)
- Diarreia (33%)
- Vómito (28%)
- Dor nas articulações (28%)
- Dor muscular (20%)
- Tosse (17%)
- Síndrome gripal (15%)
- Dor nos membros (14%)
- Inchaço (13%)
- Pele seca (13%)
- Dermatite semelhante ao acne (12%)
- Obstipação (12%)
- Tensão alta (11%)
- Perda de apetite (11%)
- Vermelhidão (11%)

Gráfico 8. Imagem do corpo a apresentar os efeitos colaterais mais frequentes do tratamento dirigido.


As terapêuticas dirigidas podem causar efeitos colaterais perturbadores, geralmente menos graves que os associados a imunoterapias, mas ainda assim desafiantes (ex: febres podem deixar o paciente muito desconfortável). No entanto, alguns desses efeitos colaterais – particularmente efeitos cardíacos ou problemas de visão – podem ser graves e devem ser comunicados imediatamente.

Os efeitos colaterais graves são apresentados no Gráfico 9 e Gráfico 10 abaixo. É bom notar que a febre frequentemente associada ao dabrafenib + trametinib pode piorar e levar a complicações sérias, se não tratada de imediato.

No estudo de seguimento da combinação dabrafenib/trametinib utilizado como tratamento adjuvante, não houve diferença na incidência ou severidade dos efeitos secundários graves entre os pacientes tratados com a combinação e os tratados com placebo.

Efeitos colaterais graves associados à terapêutica dirigida

- Hemorragias (19%)
- Febre grave (17%)
- Açúcar alto no sangue (hiperglicemia) (>6% grave ou com risco de vida)
- Problemas de coração (a incluir insuficiência cardíaca e problemas de batimentos cardíacos) (3%)
- Coágulos de sangue (2%)
- Problemas de olhos (2%)
- Novos cancros de pele (<2%)
- Problemas respiratórios (<1%)
- Perfuração do estômago ou intestino (0.3%)
- Baixa de glóbulos vermelhos (anemia) em pessoas com uma doença relativamente rara chamada deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

Gráfico 10. Imagem do corpo a mostrar efeitos colaterais graves associados a dabrafenib + trametinib.

Gráfico 9. Efeitos colaterais graves associados a dabrafenib + trametinib e frequência de ocorrência em um contexto adjuvante. Adaptado da informação de prescrição do fabricante.

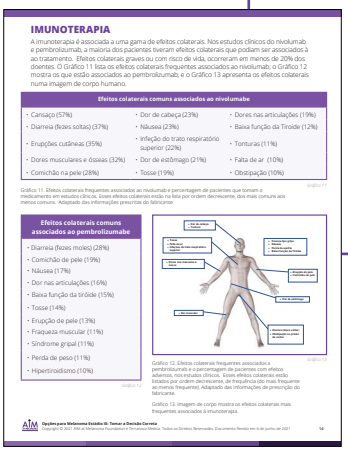
COMO SÃO GERIDOS ESSES EFEITOS COLATERAIS?

Com a terapêutica dirigida, às vezes um efeito colateral individual pode ser combatido com medicamentos específicos (por exemplo, acetaminofeno/paracetamol para febre) e hidratação (aumento de fluidos em pacientes com febre). Outras vezes, esses efeitos colaterais podem ser geridos ou com uma diminuição da dose, ou suspendendo por um pequeno período de tempo um ou os dois medicamentos e retomando quando os sintomas já não existirem. Às vezes quando o medicamento ou medicamentos são reiniciados pode haver necessidade de reduzir a dose. Em alguns casos, é possível que o medicamento tenha que ser permanentemente descontinuado. Uma vez que os pacientes param de tomar os medicamentos, em poucos meses eles são eliminados do organismo e em poucos meses os sintomas desaparecem.

Uma preocupação de segurança da terapêutica dirigida é o potencial para interações medicamentosas, já que esses medicamentos são metabolizados por uma enzima comum a outros medicamentos. Se estiver tomando outros medicamentos, isso tem que ser valorizado. É especialmente importante se estiver tomando algum medicamento que possa causar arritmias cardíacas ou se estiver sob tratamento com uma hormona anticoncepcional, porque podem surgir interações medicamentosas com a terapêutica dirigida.

As interações medicamentosas não constituem grande problema com imunoterapia, porque não são discriminadas pelas mesmas enzimas que atuam na maioria dos medicamentos prescritos.

Nota: Ver páginas 11-16 para uma explicação detalhada sobre os efeitos secundários dos medicamentos.


IMUNOTERAPIA

A imunoterapia é associada a uma gama de efeitos colaterais. Nos estudos clínicos do nivolumab e pembrolizumab, a maioria dos pacientes tiveram efeitos colaterais que podiam ser associados à ao tratamento. Efeitos colaterais graves ou com risco de vida, ocorreram em menos de 20% dos doentes. O Gráfico 11 lista os efeitos colaterais frequentes associados ao nivolumab, o Gráfico 12 mostra os que estão associados ao pembrolizumab e o Gráfico 13 apresenta os efeitos colaterais numa imagem de corpo humano.

Efeitos colaterais comuns associados ao nivolumabe

- Cansaço (57%)
- Diarreia (fezes soltas) (37%)
- Erupções cutâneas (35%)
- Dores musculares e ósseas (32%)
- Comichão na pele (28%)
- Dor de cabeça (23%)
- Náusea (23%)
- Inflação do trato respiratório superior (22%)
- Dor de estômago (21%)
- Tosse (19%)
- Dores nas articulações (19%)
- Baixa função da Tiroide (12%)
- Torturas (11%)
- Falta de ar (10%)
- Obstipação (10%)

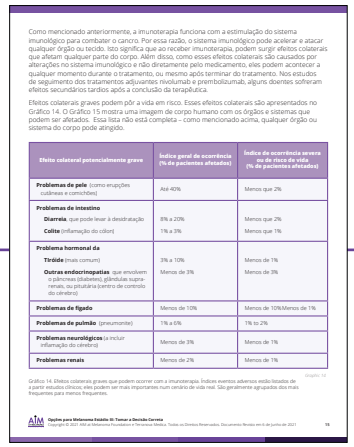
Gráfico 11. Efeitos colaterais frequentes associados ao nivolumab e percentagem de pacientes que tomam o medicamento em estudos clínicos. Esses efeitos colaterais estão na lista por ordem decrescente, dos mais comuns aos menos comuns. Adaptado das informações prescritas do fabricante.

Efeitos colaterais comuns associados ao pembrolizumabe

- Diarreia (fezes moles) (28%)
- Comichão de pele (19%)
- Náusea (17%)
- Dor nas articulações (16%)
- Baixa função da tiróide (15%)
- Tosse (14%)
- Erupção de pele (13%)
- Fraqueza muscular (11%)
- Síndrome gripal (11%)
- Perda de peso (11%)
- Hipertiroidismo (10%)

Gráfico 12. Efeitos colaterais frequentes associados a pembrolizumab e a percentagem de pacientes com efeitos adversos, nos estudos clínicos. Esses efeitos colaterais estão listados por ordem decrescente, de frequência (do mais frequente ao menos frequente). Adaptado das informações de prescrição do fabricante.

Gráfico 13. Imagem de corpo mostra os efeitos colaterais mais frequentes associados à imunoterapia.


Como mencionado anteriormente, a imunoterapia funciona com a estimulação do sistema imunológico para combater o cancro. Por essa razão, o sistema imunológico pode acelerar e atacar qualquer órgão ou tecido. Isto significa que ao receber imunoterapia, podem surgir efeitos colaterais que afetam qualquer parte do corpo. Além disso, como esses efeitos colaterais são causados por alterações no sistema imunológico e não diretamente pelo medicamento, eles podem acontecer a qualquer momento durante o tratamento, ou mesmo após terminar do tratamento. Nos estudos de seguimento dos tratamentos adjuvantes nivolumab e prembolizumab, alguns doentes sofreram efeitos secundários tardios após a conclusão da terapêutica.

Efeitos colaterais graves podem pôr a vida em risco. Esses efeitos colaterais são apresentados no Gráfico 14. O Gráfico 15 mostra uma imagem de corpo humano com os órgãos e sistemas que podem ser afetados. Essa lista não está completa – como mencionado acima, qualquer órgão ou sistema do corpo pode atingido.

Efeito colateral potencialmente grave	Índice geral de ocorrência (% de pacientes afetados)	Índice de ocorrência severa ou de risco de vida (% de pacientes afetados)
Problemas de pele (como erupções cutâneas e comichões)	Até 40%	Menos que 2%
Problemas de intestino		
Diarreia, que pode levar à desidratação	8% a 20%	Menos que 2%
Colite (inflamação do cólon)	1% a 3%	Menos que 1%
Problema hormonal da		
Tiróide (mais comum)	3% a 10%	Menos de 1%
Outras endocrinopatias que envolvem o pâncreas (diabetes), glândulas supra-renais, ou pituitária (centro de controlo do cérebro)	Menos de 3%	Menos de 1%
Problemas de fígado	Menos de 10%	Menos de 10%/Menos de 1%
Problemas de pulmão (pneumonite)	1% a 6%	1% to 2%
Problemas neurológicos (a incluir inflamação do cérebro)	Menos de 3%	Menos de 1%
Problemas renais	Menos de 2%	Menos de 1%

Gráfico 14. Efeitos colaterais graves que podem ocorrer com a imunoterapia. Índices eventos adversos estão listados de a partir estudos clínicos; eles podem ser mais importantes num cenário de vida real. São geralmente agrupados dos mais frequentes para menos frequentes.

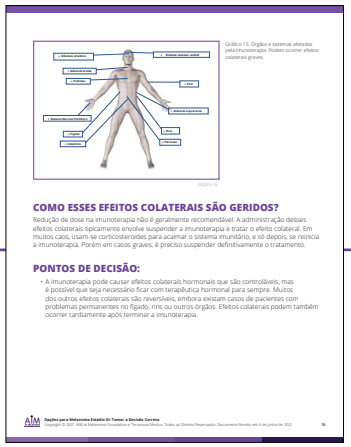


Gráfico 15. Órgãos e sistemas afetados pela imunoterapia. Podem ocorrer efeitos colaterais graves.

COMO ESSES EFEITOS COLATERAIS SÃO GERIDOS?

Redução de dose na imunoterapia não é geralmente recomendável. A administração desses efeitos colaterais tipicamente envolve suspender a imunoterapia e tratar o efeito colateral. Em muitos casos, usam-se corticosteroides para acalmar o sistema imunitário, e só depois, se reinicia a imunoterapia. Porém em casos graves, é preciso suspender definitivamente o tratamento.

PONTOS DE DECISÃO:

- A imunoterapia pode causar efeitos colaterais hormonais que são controláveis, mas é possível que seja necessário ficar com terapêutica hormonal para sempre. Muitos dos outros efeitos colaterais são reversíveis, embora existam casos de pacientes com problemas permanentes no fígado, rins ou outros órgãos. Efeitos colaterais podem também ocorrer tardiamente após terminar a imunoterapia.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

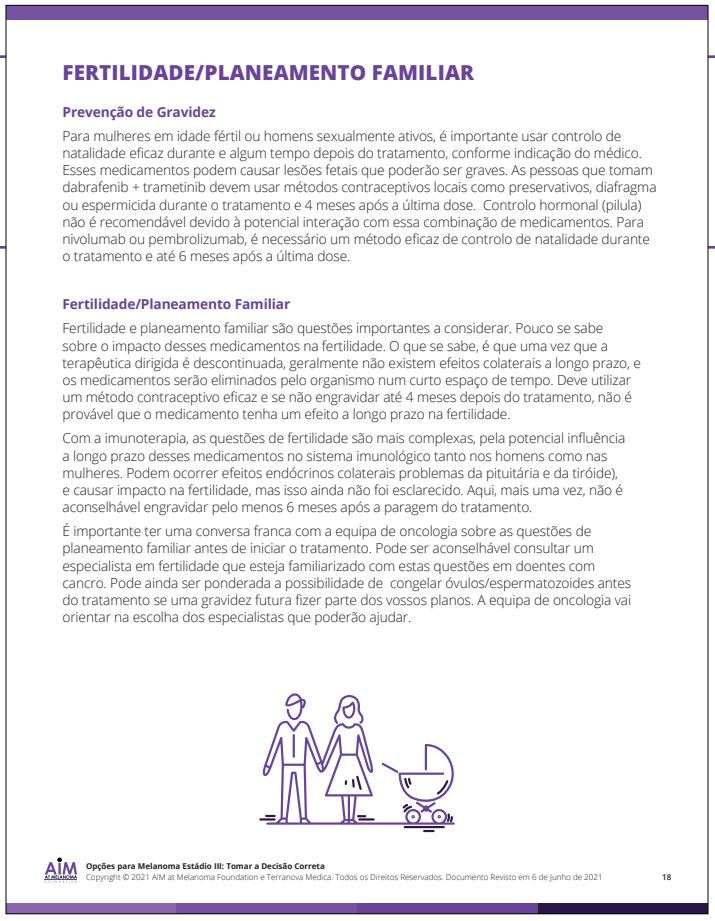
Estes medicamentos irão afetar a minha capacidade de ter filhos?

Estes fármacos podem causar danos no feto. Portanto, a recomendação geral é que os casais evitem a gravidez, enquanto um deles estiver a tomar estes medicamentos - quer seja homem ou mulher. Portanto, enquanto estiver sob tratamento, certifique-se de que está a usar dois métodos contraceptivos. Estes podem ser preservativos, contraceptivos femininos, o que seja mais adequado e seguro para si. Contudo, se for mulher e estiver a fazer terapêutica dirigida, precisa de ter cuidado com os contraceptivos orais, porque podem interagir com a sua medicação. Embora os especialistas acreditem que estes medicamentos não têm um efeito directo a longo prazo na fertilidade, as imunoterapias podem afetar o sistema endócrino a longo prazo e algumas doentes descreveram dificuldade em engravidar durante um ano ou mais, após o fim do tratamento.

A maioria dos médicos aconselham a não engravidar, pelo menos até seis meses após o fim da imunoterapia. Quanto à terapêutica dirigida esta tem uma eliminação um pouco mais rápida, por isso o fabricante destes medicamentos recomenda que não engravide durante pelo menos quatro meses após a sua conclusão.

Antes de considerar os passos seguintes no planeamento familiar, consulte a equipa de profissionais de saúde que o trata.

Nota: Ver página 18 para uma discussão sobre a fertilidade/planeamento familiar com estes tratamentos.



FERTILIDADE/PLANEAMENTO FAMILIAR

Prevenção de Gravidez

Para mulheres em idade fértil ou homens sexualmente ativos, é importante usar controlo de natalidade eficaz durante e algum tempo depois do tratamento, conforme indicação do médico. Esses medicamentos podem causar lesões fetais que poderão ser graves. As pessoas que tomam dabrafenib + trametinib devem usar métodos contraceptivos locais como preservativos, diafragma ou espermicida durante o tratamento e 4 meses após a última dose. Controlo hormonal (pílula) não é recomendável devido à potencial interação com essa combinação de medicamentos. Para nivolumab ou pembrolizumab, é necessário um método eficaz de controlo de natalidade durante o tratamento e até 6 meses após a última dose.

Fertilidade/Planeamento Familiar

Fertilidade e planeamento familiar são questões importantes a considerar. Pouco se sabe sobre o impacto desses medicamentos na fertilidade. O que se sabe, é que uma vez que a terapêutica dirigida é descontinuada, geralmente não existem efeitos colaterais a longo prazo, e os medicamentos serão eliminados pelo organismo num curto espaço de tempo. Deve utilizar um método contraceptivo eficaz e se não engravidar até 4 meses depois do tratamento, não é provável que o medicamento tenha um efeito a longo prazo na fertilidade.

Com a imunoterapia, as questões de fertilidade são mais complexas, pela potencial influência a longo prazo desses medicamentos no sistema imunológico tanto nos homens como nas mulheres. Podem ocorrer efeitos endócrinos colaterais problemas da pituitária e da tiróide), e causar impacto na fertilidade, mas isso ainda não foi esclarecido. Aqui, mais uma vez, não é aconselhável engravidar pelo menos 6 meses após a paragem do tratamento.

É importante ter uma conversa franca com a equipa de oncologia sobre as questões de planeamento familiar antes de iniciar o tratamento. Pode ser aconselhável consultar um especialista em fertilidade que esteja familiarizado com estas questões em doentes com cancro. Pode ainda ser ponderada a possibilidade de congelar óvulos/espermatozoides antes do tratamento se uma gravidez futura fizer parte dos vossos planos. A equipa de oncologia vai orientar na escolha dos especialistas que poderão ajudar.

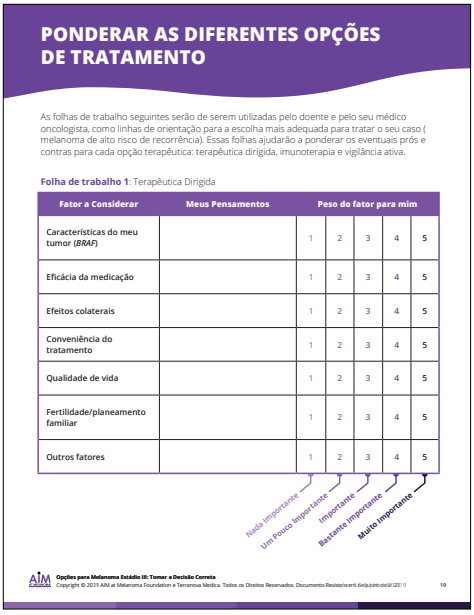
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.

Uma abordagem é melhor do que a outra?

Não necessariamente. O seu oncologista irá esclarecê-lo e ajuda-lo a decidir e planear o seu tratamento. Muitos fatores serão considerados:

- O subgrupo a que pertence dentro do Estádio III e o seu risco de recorrência
- O seu *status BRAF*
- Doenças autoimunes pré-existentes
- O seu estado geral de saúde (*performance status*)
- A segurança dos medicamentos
- Conveniência/qualidade de vida
- Fertilidade/Planeamento Familiar

Nota: Ver páginas 19-21 para os planos de trabalho que o vão ajudar a ponderar as suas opções. Pode completar estas folhas com a sua equipa de melanoma, de modo a avaliar as diferentes opções e selecionar a abordagem melhor para si.



PONDERAR AS DIFERENTES OPÇÕES DE TRATAMENTO

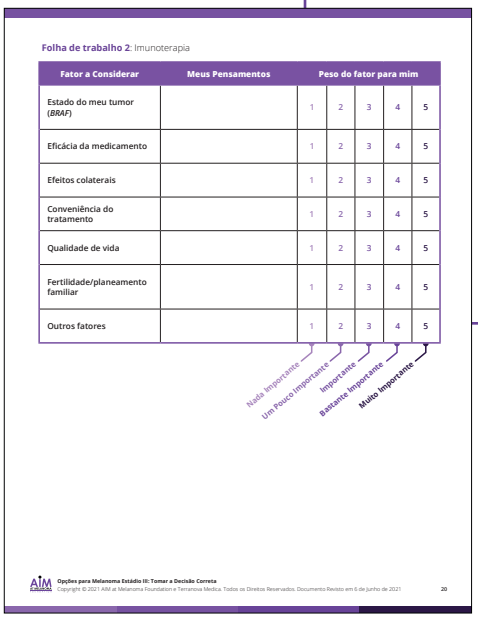
As folhas de trabalho seguintes serão de serem utilizadas pelo doente e pelo seu médico oncologista, como linhas de orientação para a escolha mais adequada para tratar o seu caso (melanoma de alto risco de recorrência). Essas folhas ajudarão a ponderar os eventuais prós e contras para cada opção terapêutica: terapêutica dirigida, imunoterapia e vigilância ativa.

Folha de trabalho 1: Terapêutica Dirigida

Fator a Considerar	Meus Pensamentos	Peso do fator para mim				
Características do meu tumor (*BRAF*)		1	2	3	4	5
Eficácia da medicação		1	2	3	4	5
Efeitos colaterais		1	2	3	4	5
Conveniência do tratamento		1	2	3	4	5
Qualidade de vida		1	2	3	4	5
Fertilidade/planeamento familiar		1	2	3	4	5
Outros fatores		1	2	3	4	5

Nada importante — Um Pouco Importante — Importante — Bastante Importante — **Muito Importante**

AIM Opções para Melanoma Estádio III: Tomar a Decisão Correta
Copyright © 2019 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de junho de 2021

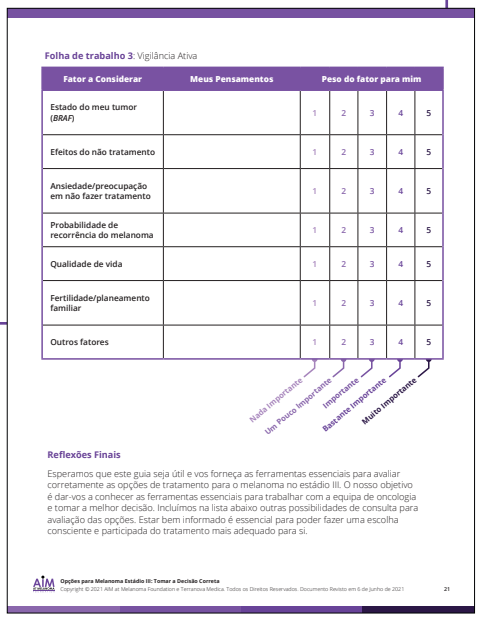


Folha de trabalho 2: Imunoterapia

Fator a Considerar	Meus Pensamentos	Peso do fator para mim				
Estado do meu tumor (*BRAF*)		1	2	3	4	5
Eficácia da medicamento		1	2	3	4	5
Efeitos colaterais		1	2	3	4	5
Conveniência do tratamento		1	2	3	4	5
Qualidade de vida		1	2	3	4	5
Fertilidade/planeamento familiar		1	2	3	4	5
Outros fatores		1	2	3	4	5

Nada Importante — Um Pouco Importante — Importante — Bastante Importante — **Muito Importante**

AIM Opções para Melanoma Estádio III: Tomar a Decisão Correta
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de junho de 2021



Folha de trabalho 3: Vigilância Ativa

Fator a Considerar	Meus Pensamentos	Peso do fator para mim				
Estado do meu tumor (*BRAF*)		1	2	3	4	5
Efeitos do não tratamento		1	2	3	4	5
Ansiedade/preocupação em não fazer tratamento		1	2	3	4	5
Probabilidade de recorrência do melanoma		1	2	3	4	5
Qualidade de vida		1	2	3	4	5
Fertilidade/planeamento familiar		1	2	3	4	5
Outros fatores		1	2	3	4	5

Nada Importante — Um Pouco Importante — Importante — Bastante Importante — **Muito Importante**

Reflexões Finais

Esperamos que este guia seja útil e vos forneça as ferramentas essenciais para avaliar corretamente as opções de tratamento para o melanoma no estádio III. O nosso objetivo é dar-vos a conhecer as ferramentas essenciais para trabalhar com a equipa de oncologia e tomar a melhor decisão. Incluímos na lista abaixo outras possibilidades de consulta para avaliação das opções. Estar bem informado é essencial para poder fazer uma escolha consciente e participada do tratamento mais adequado para si.

AIM Opções para Melanoma Estádio III: Tomar a Decisão Correta
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Todos os Direitos Reservados. Documento Revisto em 6 de junho de 2021

The development of this companion piece was supported by an unrestricted educational grant from Bristol Myers Squibb.

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica, LLC. All Rights Reserved. Document Released June 3, 2021.