

Opções de Tratamento Melanoma Estádio IV

Tomar a Decisão que é certa para si



ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
VISÃO GERAL DO MELANOMA ESTÁDIO IV	2
PLANEAMENTO DO TRATAMENTO PARA DOENÇA ESTÁDIO IV	3
Testes de Anatomia Patológica	4
BRAF.....	4
PD-L1	4
Outras mutações.....	5
Análises de sangue	5
Lactato desidrogenase (LDH).....	5
DNA tumoral circulante (ctDNA).....	5
CONSIDERAÇÕES SOBRE A DOENÇA NA TOMADA DE DECISÃO	6
Extensão, Ritmo e Localização da Doença	6
CARACTERÍSTICAS DO DOENTE NA TOMADA DE DECISÃO	7
A sua aptidão física	7
Os Seus Objetivos de Tratamento	8
PONDERAÇÃO DE TODOS AS CONSIDERAÇÕES.....	8
OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA MELANOMA DE ESTÁDIO IV.....	10
Visão Geral dos Tratamentos.....	10
Cirurgia.....	10
Medicamentos para Doença Estádio IV	11
Terapêuticas Dirigidas.....	11
Imunoterapia.....	12
Tratamento com Interleucina-2.....	14
Viroterapia Oncolítica.....	14
Tratamentos citotóxicos (Quimioterapia).....	14
Radioterapia	15
Tratamentos Localizados para Metástases Cerebrais	15
Neurocirurgia	15
Radioterapia para Metástases Cerebrais	16
Ensaio Clínicos/Abordagens Emergentes	17
QUÃO BEM FUNCIONAM OS TRATAMENTOS SISTÉMICOS	19
Inibidores BRAF/MEK	20
Dabrafenib + Trametinib	21
Vemurafenib + Cobimetinib.....	22
Encorafenib + Binimetinib	23
Outras Terapêuticas Dirigidas	24

ÍNDICE

Imunoterapia com Inibidores de Ponto de Controlo	24
Pembrolizumab	25
Nivolumab	26
Imunoterapia Combinada (ipilimumab + nivolumab).	28
Combinação de Terapêutica Combinada & Imunoterapia: Vemurafenib + Cobimetinib +Atezolizumab	29
Imunoterapia IL-2 de alta dose	30
Imunoterapia Intralesional com Tratamento de Inibição PD-1	30
Tratamentos citotóxicos	30
Medicamentos para Metástases Cerebrais	31
Efeitos Secundários dos Tratamentos Estádio IV	32
Terapias Dirigidas	32
Imunoterapia	35
Como os Medicamentos São Administrados	41
Gravidez, Fertilidade, e Planeamento Familiar	43
Prevenção da Gravidez.	43
Fertilidade/Planeamento Familiar	44
TOMADA DE DECISÃO PARTILHADA	45
Folha de Trabalho 1: Terapêutica Dirigida	45
Folha de Trabalho 2: Tratamento com anti PD-1 isolado (por exemplo, nivolumab ou pembrolizumab).	46
Folha de Trabalho 3: Abordagem de Imunoterapia Agressiva (exemplo, Imunoterapia Combinada, IL-2)	47
PLANEAMENTO DA SOBREVIVÊNCIA E DE CUIDADOS AVANÇADOS	48
FONTES DE INFORMAÇÃO	49
LEITURA APROFUNDADA A PARTIR DA LITERATURA CIENTÍFICA.	50
AGRADECIMENTOS	52
APÊNDICE: DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO DO MELANOMA DA ESTÁDIO IV	53
Sinais clínicos da Doença de Estádio IV.	53
Imagiologia	54
Biópsia	56



INTRODUÇÃO

Se está a ler este folheto, provavelmente você (ou alguém que ama) foi diagnosticado com melanoma estágio IV ou está em avaliação para este diagnóstico. * Estádio IV é melanoma avançado, o que significa que o melanoma se espalhou do local inicial para uma localização distante no corpo. Embora este diagnóstico possa ser avassalador, é importante saber que o melanoma estágio IV de não significa “melanoma de estágio final.” Felizmente nos últimos 10 a 15 anos, percorremos um longo caminho no tratamento deste estágio de melanoma. Existem atualmente vários tratamentos eficazes disponíveis, e muitos outros estão a ser investigados. Os doentes de melanoma estágio IV podem viver vidas longas e produtivas devido a estes progressos.

Este documento foi concebido para o ajudar a si e à sua equipa de oncologia a avaliar as opções de tratamento e identificar as diferentes considerações que são importantes para si na decisão do seu percurso de tratamento. Utilizando este guia, poderá com a sua equipa avaliar as opções de forma a tomar a decisão mais acertada para si.

Para as pessoas que já foram diagnosticadas com melanoma estágio IV, recomendamos que comecem a sua análise no início deste documento, que inicia com o planeamento do tratamento. Se ainda estiver a ser avaliado para um possível diagnóstico de melanoma estágio IV (e quiser saber mais sobre técnicas de imagiologia e biópsia), sugerimos que primeiro consulte o Apêndice com o título **DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO DE MELANOMA ESTÁDIO IV**. Este documento fornece detalhes acerca dos exames que irá realizar para chegar a um diagnóstico.



* Este documento foi desenvolvido para apoiar a tomada de decisão para o melanoma da pele estágio IV, particularmente aquele que ocorre em pele exposta ao Sol. Existem outros tipos de melanoma – ocular, das mucosas e acral lentiginoso – que não são aqui abordados. Para mais informações sobre estes outros tipos de melanoma e respetivos tratamentos, por favor consulte <https://www.aimatmelanoma.org/melanoma-101/types-of-melanoma/>.

VISÃO GERAL DO MELANOMA ESTÁDIO IV

O melanoma estágio IV é um melanoma que se espalhou (**metastizou**) para locais distantes do local onde se iniciou (designado o melanoma primário). Conforme ilustrado na figura, estes locais distantes podem incluir o pulmão, o fígado, o cérebro, o osso, ou mesmo a pele ou gânglios linfáticos distantes do local primário (inicial) do melanoma. Por contraste, o melanoma de estágio III significa que o cancro se espalhou apenas para os gânglios linfáticos mais próximos ou para a região da pele em redor do melanoma primário.

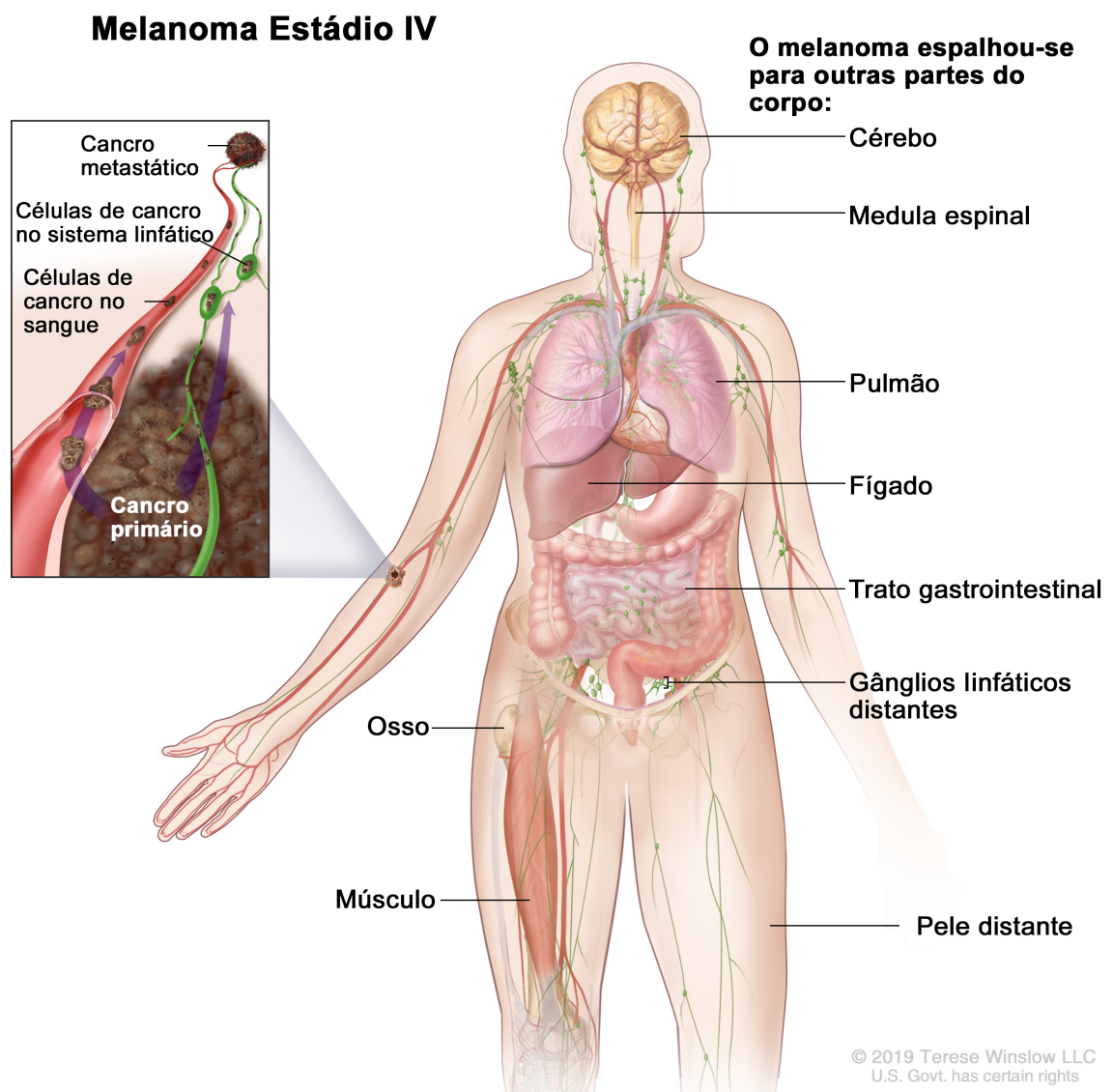


Figura 1. Representação visual do melanoma estágio IV. Adaptado com autorização de Terese Winslow.

PLANEAMENTO DO TRATAMENTO PARA DOENÇA ESTÁDIO IV

Em seguida, discutem-se alguns dos exames e outros fatores que serão considerados na elaboração do seu plano de tratamento. Este guia irá ajudá-lo a si e à sua equipa médica na avaliação destes fatores de forma a que, em conjunto, possam tomar a decisão que é melhor para si.

TESTES

Para avaliar o melanoma estágio IV, a sua equipa de oncologia irá pedir um conjunto de exames de patologia ou de laboratório, alguns relativos ao tumor, outros relativos ao sangue. O tumor é avaliado através de uma biópsia. Muito provavelmente também serão realizados exames de imagiologia. Os detalhes dos diferentes tipos de biópsias e exames de imagiologia são abordados no Apêndice.

Alguns dos testes que a sua equipa de oncologia irá solicitar são a avaliação de biomarcadores, que são substâncias que existem nos seus tecidos, sangue, fluidos corporais, ou o próprio tumor e que nos dão informações fundamentais sobre o seu cancro. Um biomarcador poderá informar-nos o quanto o seu cancro é agressivo, se vai responder a um tratamento específico, ou como o seu corpo está a responder à presença do cancro. Analisamos a seguir alguns dos principais biomarcadores de melanoma.

CONSIDERAÇÃO FUNDAMENTAL

Responsabilize-se pela sua Saúde. É muito provável que esteja muito ocupado a realizar exames de patologia, laboratoriais e de imagem durante a sua avaliação para o melanoma estágio IV. Quando se sentar com o seu oncologista para tomar decisões sobre o seu tratamento, é aconselhável ter o maior número possível de resultados dos seus exames disponíveis. **No mínimo, certifique-se de que o seu oncologista tem os resultados dos testes *BRAF*, porque isso é fundamental para conhecer todas as suas opções de tratamento.** Os detalhes do teste *BRAF* estão descritos no texto da próxima página.



Testes de Anatomia Patológica

Quando a biópsia do tumor chega ao laboratório de patologia, o patologista fará testes específicos no tecido tumoral para saber mais sobre o mesmo.

BRAF

Um dos testes de biomarcadores mais importantes que o patologista irá realizar é o teste para a mutação do *BRAF*. *BRAF* (pronuncia-se "Bê-Rafe") é um gene que produz uma proteína chamada BRAF, que está envolvida no envio de sinais para as células e no crescimento celular. Todos têm este gene nas células normais do seu corpo, mas alguns tumores transportam uma forma mutada (ou alterada) de *BRAF*. Quando o *BRAF* é alterado, ele altera a forma como o melanoma cresce. Cerca de metade de todos os melanomas cutâneos provenientes de pele exposta ao sol têm esta mutação. Estes melanomas são designados de *BRAF* positivos. Os melanomas que não têm esta mutação são designados de tipo selvagem ou *BRAF* negativo. Se uma mutação *BRAF* for encontrada, não significa que o seu melanoma seja transmitido geneticamente ou que esteja em risco de transmitir um gene de suscetibilidade ao melanoma relacionado com o *BRAF* a parentes de primeiro grau, como crianças. Significa simplesmente que existe uma proteína anormal nas células do seu melanoma.

É importante certificar-se de que a sua equipa de oncologia obteve os seus testes *BRAF* o mais rapidamente possível, uma vez que isto ajudará a determinar que opções de tratamento que estão disponíveis para si. Os testes *BRAF* são fortemente recomendados para todos os doentes com melanoma estágio III e estágio IV, pelo que o seu tumor poderá já ter sido testado. Caso contrário, deverá falar com o seu oncologista sobre como fazer o teste *BRAF*. Atualmente, o teste *BRAF* requer tecido tumoral. O seu oncologista irá avaliar que tecido tumoral está disponível para testar. O DNA será extraído do tecido para pesquisar a mutação. De forma a assegurar uma amostra de tamanho adequado, poderão ser necessárias biópsias adicionais.

PD-L1

Se estiver a participar num ensaio clínico, o seu oncologista pode solicitar um teste para medir os seus níveis de ligando de morte programada (PD-L1). O PD-L1 é o que se designa um ponto de controlo imunitário - uma proteína que atua para "travar" o sistema imunitário – o que pode permitir que o cancro cresça sem controlo. Os inibidores do ponto de controlo são um tipo de medicamento de imunoterapia que "tira os travões" ao sistema imunitário para que este possa combater o cancro. Para alguns cancros, é importante testar os níveis de PD-L1 para avaliar se o inibidor do ponto de controlo irá funcionar. Atualmente, na prática clínica diária, os inibidores do ponto de controlo utilizados no melanoma não requerem testes para os níveis de PD-L1. No entanto, como mencionado, o uso de níveis de PD-L1 para orientar o tratamento está a ser estudado em alguns ensaios clínicos de melanoma. Poderá também ouvir dizer que este teste é necessário para outros tipos de cancro a serem tratados com inibidores de ponto de controlo.

Outras mutações

Atualmente é prescrito a alguns doentes de melanoma um teste designado teste de sequenciação de exoma. Este teste fornece ao oncologista uma leitura de centenas de genes do tumor, incluindo algumas mutações raras. É importante identificar os melanomas que contêm algumas destas mutações menos comuns porque podem ser tratados de forma diferente, como se descreve de seguida. As mutações menos comuns incluem a fusão do recetor tropomiosina quinase neurotrófica (NTRK), que pode ser tratada com uma terapêutica específica para essa mutação. Outra mutação que o teste pode encontrar é uma mutação no gene *c-KIT*. *c-KIT* é uma proteína que também está envolvida no crescimento de cancros. O gene *c-KIT* está mais frequentemente mutado noutros cancros e em melanomas não-cutâneos (como os das membranas

mucosas). No melanoma da pele, as mutações do *c-KIT* são mais comuns nos melanomas que surgem na pele cronicamente danificada pelo sol. Os melanomas com mutação *c-Kit* podem responder a determinados tipos específicos de tratamentos descritos abaixo.

Se o seu oncologista prescrever o teste de sequenciação de exoma, será útil discutir os resultados obtidos e como essa informação será utilizada para orientar o tratamento. Apesar deste teste poder detetar mutações menos comuns para as quais existem tratamentos específicos, muitas vezes os resultados mostram mutações diferentes que os médicos ainda não sabem como tratar. Por isto, é importante que a sua equipa médica tenha um plano de como analisar todos os resultados e utilizar da melhor forma a informação do teste.

Análises de sangue

As análises de sangue darão informações à sua equipa de oncologia sobre a sua saúde geral, bem como algumas informações mais específicas sobre o cancro e como o seu corpo o está a combater.

Alguns biomarcadores são testados no sangue. Tais testes são muitas vezes úteis para acompanhar a evolução do seu cancro (e a resposta do seu corpo ao cancro) ao longo do tempo.

Lactato desidrogenase (LDH)

Os níveis de LDH no seu sangue podem ser testados. A LDH é uma proteína que é utilizada para transformar açúcar em energia para alimentar as suas células. É utilizada em diferentes partes do seu corpo. As células de cancro precisam de muita desta proteína porque precisam de muita energia e porque esta as ajuda a sobreviver em ambientes com pouco oxigénio. Quando as células, tais como as células do cancro, são danificadas, libertam LDH no sangue, razão pela qual se encontram níveis mais elevados de LDH no sangue quando as células de cancro se estão a espalhar rapidamente. Os níveis de LDH podem estar relacionados com a quantidade de melanoma presente. Os níveis de LDH também têm sido associados aos resultados do tratamento.

DNA tumoral circulante (ctDNA)

Os níveis de ctDNA podem também ser testados. ctDNA são pequenos pedaços de DNA libertados das células tumorais que entram na corrente sanguínea. O teste ctDNA é um teste sensível que ajuda a determinar se tem tumores no seu corpo - mesmo que os tumores não sejam visíveis nas avaliações imagiológicas (um estado conhecido como sem evidência de doença). Este continua a ser um teste experimental no melanoma e não é atualmente muito utilizado para orientar as decisões de tratamento ou monitorização da doença.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A DOENÇA NA TOMADA DE DECISÃO

Assim que a sua equipa oncológica tiver recolhido a informação sobre o seu melanoma a partir dos diferentes exames, terá uma perceção mais clara do que está a acontecer. Irão avaliar uma série de elementos sobre a sua doença.

Extensão, Ritmo e Localização da Doença

É importante reconhecer que o melanoma de estágio IV pode assumir muitas formas. Poderá ter uma única metástase (um local), ou poderá ter metástases em diversas partes do seu corpo. A extensão da doença afeta os tratamentos que são considerados. Por isso, é importante compreender a extensão da doença.

A sua equipa de oncologia pode também analisar a rapidez com que o melanoma se espalhou (**o ritmo da doença**) com base em exames imagiológicos e exames anteriores, bem como quantos locais estão envolvidos. Se o tumor se estiver a espalhar rapidamente, a sua equipa poderá recomendar uma abordagem de tratamento mais agressiva.

A **localização** da doença também é importante. Alguns tratamentos podem alcançar todo o corpo, mas não são eficazes quando há melanoma no cérebro. Outras podem funcionar eficazmente no cérebro. Por vezes, o melanoma espalha-se para locais distantes na pele e para os gânglios linfáticos e pode ser removido ou injetado com medicação, pelo que a localização é também importante considerar ao selecionar o tipo de tratamento.



CARACTERÍSTICAS DO DOENTE NA TOMADA DE DECISÃO

Ainda que os fatores acima mencionados tenham a ver com o seu melanoma, você - a sua saúde geral e os seus objetivos - são também considerações importantes.

A sua aptidão física

Você e a sua equipa de oncologia irão considerar a sua saúde geral na seleção do tratamento e na avaliação do tipo de apoio de que necessitará. Os oncologistas gostam de utilizar critérios objetivos ao avaliar a aptidão física. Uma escala que é utilizada é o sistema do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental/Organização Mundial de Saúde (ECOG/OMS) para classificar a avaliação performance física. Este sistema classifica a sua capacidade de executar tarefas numa escala de 0-5. A figura 2 ilustra uma visão geral da escala de nível de desempenho do ECOG/OMS.

Figura 2. Nível de Performance ECOG/OMS.

desempenho	Descrição
0	Totalmente ativo, sem restrições de atividades. Um status de desempenho de 0 significa que não há restrições no sentido de que alguém é capaz de fazer tudo o que era capaz de fazer antes do diagnóstico.
1	Incapaz de realizar atividades extenuantes, mas capaz de realizar tarefas domésticas leves e atividades sedentárias. Este status basicamente significa que não lhe é possível executar trabalhos pesados, mas pode fazer todas as outras atividades.
2	Capaz de andar e cuidar de si mesmo, mas incapaz de trabalhar. Fora da cama mais de 50% das horas de vigília. Nesta categoria, as pessoas geralmente são incapazes de realizar qualquer atividade de trabalho, incluindo trabalho de escritório leve.
3	Confinado à cama ou a uma cadeira mais de 50 por cento das horas de vigília. Capaz de autocuidado limitado.
4	Completamente incapacitado. Totalmente confinado a uma cama ou cadeira. Incapaz de fazer qualquer autocuidado.
5	Óbito

Os Seus Objetivos de Tratamento

A sua equipa de oncologia irá trabalhar consigo para alcançar os seus objetivos de tratamento. É importante que reflita sobre o quanto quer ser agressivo na luta contra o cancro e como valoriza essa agressividade versus as contrapartidas em termos de comodidade, qualidade de vida, e outros fatores que poderão ser importantes para si. Cada tratamento tem as suas vantagens e desvantagens em termos de como funciona, os efeitos secundários, como é administrado (e quão conveniente isso é para si), custo e impacto no planeamento familiar. Todos estes são pontos a considerar, e o restante deste documento fornece outra informação adicional sobre estes tópicos.

Para além da tomada de decisão imediata sobre o seu tratamento, tem muitas outras decisões a tomar sobre o seu futuro. Para saber mais sobre este tipo de planeamento, consulte a secção **PLANEAMENTO DE SOBREVIVÊNCIA E DE CUIDADOS AVANÇADOS** no final deste documento.

PONDERAÇÃO DE TODAS AS CONSIDERAÇÕES

De forma a tomar decisões sobre o tratamento, você e a sua equipa de oncologia terão em conta todas as considerações acima descritas: os seus exames imagiológicos e resultados de todos os outros testes e análises; a extensão, o ritmo e localização do seu cancro; o seu estado de saúde geral e os seus objetivos. Adicionalmente, você e a sua equipa terão em consideração o que se sabe sobre o desempenho de cada tratamento, os custos, e os efeitos secundários. A figura 3 ilustra algumas questões que em conjunto com a sua equipa de oncologia deverá considerar neste processo.



Figura 3. Considerações a ter no processo de tomada de decisão do Estádio IV.

Extensão e localização da doença
Para quantos locais (e quais as suas localizações) o tumor se espalhou? Está no cérebro? Existem tumores na pele ou sob a pele ou nos gânglios linfáticos que podem ser injetados?
Ritmo da Doença
A doença está progredir rapidamente? O cancro está a causar dor e outros sintomas? Em caso afirmativo, quão graves são estes sintomas? O cancro está a provocar-lhe muitos enjoos? Qual é o nível de LDH?
Outras características do tumor
Qual é o seu status <i>BRAF</i> ? O tumor apresenta alguma mutação rara que possa ser alvo de terapêutica dirigida?
Tratamentos Anteriores
Fez tratamento adjuvante (tratamento administrada após a remoção cirúrgica para evitar o reaparecimento do cancro)? Fez anteriormente tratamento para doença de estágio IV? Fez recentemente tratamento com corticosteroides?
Considerações de Tratamento
Qual é a probabilidade de um tratamento funcionar bem para si? Quais são os efeitos secundários do tratamento e qual é probabilidade de os tolerar? Como é administrado o tratamento? Quanto é que o tratamento lhe irá custar?
Considerações Pessoais
De que forma irá a escolha do tratamento afetar o seu planeamento familiar, se isso é uma consideração importante? Quanto é conveniente cada tratamento para si? O quanto está disposto a trocar em termos de outros fatores (efeitos secundários, etc) por um tratametno que funcione bem?

OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA MELANOMA DE ESTÁDIO IV

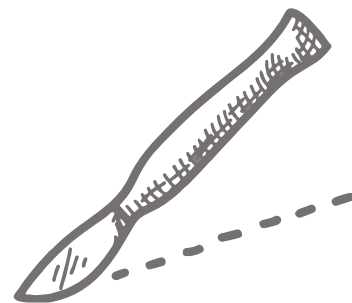
Esta secção começa com uma visão geral dos diferentes tipos de tratamentos utilizados para tratar o melanoma da estágio IV em Portugal. Depois disso, detalhamos os medicamentos utilizados no tratamento do melanoma: como funcionam, os seus efeitos secundários, como são administrados, questões financeiras e de acesso, bem como considerações sobre gravidez e planeamento familiar. O nosso objetivo aqui é abordar todas estas considerações para fornecer a informação de que necessita para o processo de tomada de decisão partilhada.

VISÃO GERAL DOS TRATAMENTOS

Nesta subsecção, iremos rever os tratamentos com base na ordem em que são tipicamente considerados ou oferecidos como opções: cirurgia (se possível), medicamentos, e radioterapia. Discutimos depois tratamentos específicos para a gestão de metástases cerebrais, uma vez que são consideradas autonomamente. Terminamos com os ensaios clínicos, porque os ensaios clínicos podem envolver qualquer um destes tipos de tratamentos.

Cirurgia

Em alguns casos, o cancro pode ter-se espalhado do melanoma primário para um ou apenas alguns locais, e pode ser removido cirurgicamente. Se o cancro visível puder ser removido por completo, então o seu status designa-se **sem evidência de doença (SED)**. Mas mesmo que a cirurgia não seja capaz de remover todo o cancro, pode ainda assim reduzir a quantidade de tumor no seu corpo (**carga de doença**), o que pode ser útil. Muitos dos medicamentos que o seu oncologista lhe pode oferecer funcionam melhor quando a carga de doença é baixa. Portanto, a gestão cirúrgica pode fazer sentido, se for possível. Só você e a sua equipa de tratamento podem determinar se o(s) seu(s) tumor(es) pode(m) ser removido(s) cirurgicamente em segurança. Os tumores presentes no cérebro são discutidos na secção adiante.

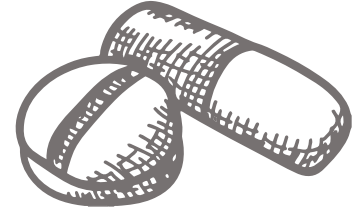


Uma vez concluída a cirurgia, a sua equipa determinará se você é SED. Se todo o melanoma tiver sido removido cirurgicamente, será proposto **tratamento adjuvante**, que é um tratamento fornecido para evitar que a doença volte. Se a cirurgia não for bem-sucedida na remoção de todo o tumor, a extensão do cancro remanescente será determinada. Se for possível realizar mais cirurgias, poderá ser-lhe oferecida essa opção. Contudo, muito provavelmente, nesse momento, ser-lhe-ão oferecidos medicamentos, normalmente administrados de forma sistémica para combater o cancro.

Atualmente, estão a decorrer muitos estudos para investigar o papel da medicação administrada antes da cirurgia. Estes tratamentos **neoadjuvantes** podem encolher ou matar o tumor e torná-lo mais operável. Portanto, vale a pena discutir esta opção com o seu cirurgião e com o seu oncologista.

Medicamentos para Doença Estádio IV

Apresentamos aqui uma visão geral dos medicamentos que são utilizados no melanoma de estágio IV. Organizámo-los pela forma como atuam, que é uma forma comum como os oncologistas os classificam e apresentam aos doentes. Muitos destes medicamentos são considerados **tratamentos sistêmicos**, o que significa que funcionam em todo o corpo para combater o melanoma.



Terapêuticas Dirigidas

As terapêuticas dirigidas são medicamentos que "têm como alvo" certos processos ou proteínas em células de melanoma. Começaremos com as terapêuticas dirigidas BRAF/MEK, uma vez que são as terapêuticas dirigidas mais comuns utilizadas no melanoma.

Como mencionado anteriormente, o BRAF é uma proteína chave que ajuda as células de melanoma a crescer. Os doentes cujo melanoma carrega um gene BRAF mutante são elegíveis para terapêuticas dirigidas para o BRAF que ajudam a bloquear a proteína e a retardar o crescimento do melanoma. Quando os inibidores de BRAF foram introduzidos e utilizados isoladamente pela primeira vez, não eram muito bons a travar o crescimento do melanoma e tinham alguns efeitos secundários problemáticos. A eficácia limitada e os efeitos secundários adicionais eram causados pelo facto das células de melanoma descobrirem formas de ultrapassar o bloqueio da via celular. Os investigadores descobriram que quando um inibidor de BRAF era combinado com um inibidor de MEK, que tem como alvo uma proteína mais abaixo na mesma via celular, a combinação era melhor para travar o crescimento do melanoma e eliminava ou reduzia alguns dos efeitos secundários problemáticos que estavam associados à utilização aos inibidores de BRAF isoladamente. Era como se a combinação de medicamentos atingisse o melanoma com um soco duplo mais eficaz.

Os inibidores de BRAF/MEK são medicamentos orais (tomados pela boca). Para doentes com uma mutação BRAF, os tratamentos dirigidos com inibidores de BRAF/MEK estão disponíveis tanto para o tratamento adjuvante como para a gestão da doença de estágio IV que não pode ser gerida cirurgicamente (irressecável).

As terapêuticas dirigidas BRAF/MEK disponíveis são:

- Dabrafenib (TAFINLAR®) + trametinib (MEKINIST®)
- Vemurafenib (ZELBORAF®) + cobimetinib (COTELLIC®)
- Encorafenib (BRAFTOVI®) + binimetinib (MEKTOVI®)



Como referido anteriormente os inibidores BRAF e MEK funcionam melhor quando combinados. Por esta razão, embora estes medicamentos estejam comercialmente disponíveis para utilização sozinhos, raramente são utilizados nesse contexto. Habitualmente, só são utilizados isoladamente se houver uma contra-indicação ou se a pessoa não conseguir tolerar o outro fármaco da combinação. Não iremos, por isso, investir tempo na discussão da utilização destes fármacos como agentes isolados. Se, por alguma razão, necessitar de tratamento com um único agente, o seu oncologista ajudá-lo-á a avaliar essa opção de tratamento.

Existem outras terapêuticas dirigidas disponíveis que têm como alvo mutações menos comuns que ocorrem no melanoma. Para doentes que têm melanomas que expressam fusões NTRK, estão disponíveis medicamentos como o larotrectinib (VITRAKVI®) e o entrectinib (ROZLYTREK®). Estes medicamentos não estão especificamente aprovados em melanoma, mas o seu oncologista poderá prescrever-lhe, se achar que é apropriado. As fusões NTRK são frequentemente identificadas por testes genéticos completos. Para as mutações c-KIT, inibidores como o imatinib (GLEEVEC®), nilotinib (TASIGNA®), dasatinib (SPRYCEL®), e sunitinib (SUTENT®) têm sido avaliados em estudos de pequena dimensão. As abordagens combinadas, incluindo estratégias envolvendo a terapêutica dirigida c-KIT com imunoterapia, estão a ser investigadas em ensaios clínicos.

Imunoterapia

A imunoterapia é um tratamento que dá ao seu sistema imunitário mais poder para combater o cancro. Todos os dias, o nosso sistema imunitário reconhece substâncias perigosas - células cancerígenas, invasores externos como bactérias e alguns vírus - caçando-as e destruindo-as. No entanto, algumas células de cancro (incluindo as células de melanoma) têm formas de escapar ao sistema imunitário, impedindo-o de fazer o seu trabalho. De facto, o sistema imunitário pode nem sequer reconhecer estas células de cancro, e assim elas podem continuar a crescer e a multiplicar-se.

Atualmente, as imunoterapias que discutiremos em seguida são administradas por via intravenosa, com exceção do talimogene laherparepvec, que é dado por via intralesional (intra-tumoral, ou diretamente no tumor).



Inibidores de pontos de controlo

Os inibidores de pontos de controlo "tiram os travões" ao sistema imunitário, permitindo-lhe identificar e destruir as células cancerígenas. Atualmente, no melanoma, existem vários inibidores de pontos de controlo aprovados:



Inibidores de PD-1:

- pembrolizumab (KEYTRUDA®)
- nivolumab (OPDIVO®) (dado isoladamente e em combinação com YERVOY®)

Inibidores PD-L1:

- atezolizumab (TECENTRIQ®) (usado em combinação com ZELBORAF® + COTELLIC®)

Inibidores do CTLA4:

- ipilimumab (YERVOY®) (administrado sozinho e em combinação com OPDIVO®)

Os inibidores de PD-1, PD-L1, e CTLA-4 são categorias de inibidores de pontos de controlo. Os inibidores PD-1 e PD-L1 produzem geralmente menos efeitos secundários e menos graves em comparação com os inibidores CTLA-4, tais como o ipilimumab. No entanto, a combinação do inibidor de PD-1 nivolumab e do inibidor de CTLA-4 ipilimumab é considerada altamente eficaz quando é necessária uma resposta forte, ainda que a sua utilização esteja associada a um perfil de efeitos secundários mais severos. Existe também um tratamento combinado de atezolizumab (inibidor de PD-L1) + vemurafenib + cobimetinib (ambas terapêuticas dirigidas) que proporciona uma resposta mais longa do que a terapêutica dirigida sozinha. Mais uma vez, é importante lembrar que esta combinação tripla só está disponível para pacientes cujo melanoma é BRAF positivo.

É também importante referir que o inibidor CTLA-4 ipilimumab tornou-se comercialmente disponível em 2011, antes dos inibidores PD-1 e PD-L1. Foi o primeiro novo tratamento aprovado para melanoma em décadas, e deu início a uma nova era de investigação e tratamento do melanoma. Contudo, como se irá verificar mais abaixo em **Quão bem funcionam estes tratamentos**, os inibidores de PD-1 têm um melhor perfil de eficácia e segurança. Por conseguinte, o ipilimumab raramente é prescrito como tratamento de agente único. Em vez disso, é mais frequentemente utilizado em combinação com o nivolumab. Por esta razão, não será investido tempo na discussão do ipilimumab como agente único de tratamento.

Uma Nota sobre Corticosteroides

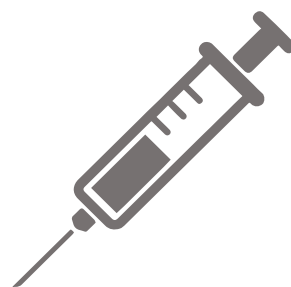
Os corticosteroides são por vezes utilizados para reduzir o inchaço do cérebro devido a metástases de melanoma ou cirurgia. Os doentes que estão a receber corticosteroides não são por vezes elegíveis imediatamente para imunoterapia. Portanto, a utilização de corticosteroides é um fator importante a considerar na escolha do tratamento

Tratamento com Interleucina-2

Uma outra imunoterapia que tem sido utilizada há décadas para tratar o melanoma é a interleucina-2 (IL-2) em altas doses. A interleucina-2 é uma proteína que existe naturalmente e que aumenta o crescimento e a atividade de uma variedade de células imunitárias. Quando utilizada como tratamento de altas doses para o melanoma, a IL-2 aumenta a capacidade das células do sistema imunitário de atacar e matar células de cancro. Atualmente aprovada pela FDA como aldesleukin (PROLEUKIN®), a IL-2 de alta dose é um tratamento muito poderoso que deve ser administrado em ambiente hospitalar por que causa alguns efeitos secundários graves. No entanto, para um pequeno subconjunto de doentes, o tratamento com IL-2 pode fazer com que o cancro desapareça durante um período de tempo muito longo. Como discutido a seguir, em ensaios clínicos a IL-2 também está a ser estudada de forma a torná-la mais eficaz na morte de células cancerosas e ao mesmo tempo menos tóxica. Está também a ser estudada em combinações com inibidores de ponto de controlo e em combinação com terapia de linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). A terapia TIL é descrita na secção abaixo de ensaios clínicos.

Viroterapia Oncolítica

O Talimogene laherparepvec (IMLYGIC®, T-VEC) é uma imunoterapia obtida através da modificação de um vírus de herpes para aumentar a sua capacidade de penetração nas células tumorais. Quando o T-VEC é libertado para o tumor, a reprodução viral nas células tumorais faz com que estas rebentem (**lise**). O T-VEC também provoca a produção de proteínas que estimulam o sistema imunitário a chegar à localização do tumor e matar células adicionais. Ao contrário das outras imunoterapias mencionadas acima, o T-VEC é um tratamento intralesional - é injetado diretamente no melanoma na pele, sob a pele, ou num gânglio linfático que não pode ser facilmente removido com cirurgia. Como mencionado, o T-VEC estimula o sistema imunitário a ir para o local do melanoma e atacá-lo. Também trata tumores fora do local de injeção por que causa uma resposta imunitária tanto no local como ao nível do corpo todo. Juntamente com a sua utilização para o Estádio III (doença em trânsito), o T-VEC é utilizado em doentes com melanoma de Estádio IV que se espalhou para os tecidos subcutâneos da pele ou gânglios afastados do tumor original (**gânglios remotos**).



Tratamentos citotóxicos (Quimioterapia)

Os medicamentos de quimioterapia geralmente funcionam interferindo com a divisão celular. A maioria dos medicamentos de quimioterapia tem um maior impacto em células em divisão rápida. Embora isso inclua as células de cancro, também inclui outras células do corpo que se dividem rapidamente. Uma vez que funciona de forma generalizada, a quimioterapia não é classificada como terapêutica dirigida. A quimioterapia pode ser considerada para doentes com melanoma de estágio IV que não são candidatos elegíveis para tratamento de imunoterapia, inibidores BRAF/MEK, ou ensaios clínicos, ou para aqueles em que estas outras abordagens não foram eficazes. Os agentes quimioterápicos avaliados em melanoma que têm melhor evidência são a combinação de carboplatina (PARAPLATIN®) e paclitaxel (TAXOL®) ou a atemazolomida isolada (TEMODAR®). Outros agentes que também podem ser considerados para tratamento incluem a dacarbazina (DTIC-Dome®), o paclitaxel ligado à albumina (ABRAXANE®), ou a combinação de cisplatina/vinblastina/dacarbazina (CVD).

Radioterapia

A radioterapia tem um papel inequívoco na gestão das metástases cerebrais, como discutido a seguir. A radioterapia também pode ser utilizada como tratamento adjuvante após cirurgia para melanoma de alto risco nos gânglios linfáticos e para melhorar os sintomas em doentes com melanoma de estágio IV, como a dor causada por melanoma nos ossos. Os efeitos secundários da radioterapia incluem lesões da pele (úlceras), dor, vermelhidão no local da irradiação, bem como fadiga.



Tratamentos Localizados para Metástases Cerebrais

Neurocirurgia

A cirurgia do **sistema nervoso central** (cérebro e medula espinal) é realizada por um neurocirurgião especializado. A cirurgia das metástases cerebrais é geralmente limitada às circunstâncias específicas:

- Doentes com menos de três metástases
- Doentes que não são candidatos a radioterapia (porque as metástases são demasiado grandes)
- Doentes com sintomas significativos ou hemorragia do tumor
- Doentes cujos tumores voltam a crescer após radioterapia.

Para realizar uma cirurgia ao cérebro, é necessária uma craniotomia. Neste procedimento, o neurocirurgião faz uma abertura no crânio para aceder ao tumor. O neurocirurgião normalmente tenta remover o tumor ou reduzir o seu tamanho para tornar outros tratamentos mais eficazes. O tecido tumoral é geralmente avaliado para determinar os melhores tratamentos (ver discussão sobre biomarcadores em cima). Normalmente, após a neurocirurgia, são necessários tratamentos adicionais, incluindo radioterapia e tratamentos sistémicos, como descrito em baixo.

As complicações durante ou após qualquer tipo de cirurgia podem incluir hemorragias, infeções, ou reações à anestesia, embora estas não sejam comuns. Uma das maiores preocupações após a cirurgia é o edema do cérebro. Geralmente são administrados corticosteroides, que são anti-inflamatórios, antes e durante vários dias após a cirurgia para ajudar a diminuir este risco. Como mencionado anteriormente, o uso de corticosteroides pode afetar a escolha do tratamento sistémico.



Radioterapia para Metástases Cerebrais

A **radiocirurgia estereotáxica** (SRS ou Gamma Knife) é um tratamento guiado por computador que incide uma radiação altamente concentrada a tumores no cérebro. Não há incisão ou bisturi. O termo em inglês reflete a forma precisa como a radiação é utilizada como se fosse uma faca. Durante o procedimento, conforme ilustrado na Figura 4, uma armação em forma de caixa é colocada sobre a cabeça, que mantém o alvo alinhado (lesão de melanoma a ser atingida). A armação é fixada à cabeça com pinos. É administrado intravenosamente um agente de contraste para que se veja o melhor o tumor. A maioria dos doentes faz o procedimento acordado. A avaliação imagiológica é realizada com a armação colocada. O seu neurocirurgião/radiooncologista depois então planeia a dose e o local do tratamento e o SRS faz o procedimento.

A Radioterapia Holocraniana (WBRT)

é um processo em que todo o cérebro é tratado com radiação. É geralmente utilizada nas seguintes situações:

- Demasiadas metástases para cirurgia ou cirurgia estereotáxica
- Doentes com **doença leptomeníngea**, em que o melanoma se espalhou para o **líquido cefalorraquidiano**, o líquido que envolve o cérebro e a medula espinal
- Após a cirurgia estereotáxica, se os tumores continuarem a crescer
- Após imunoterapia, se os tumores continuarem a crescer.

A radioterapia para o cérebro pode causar uma ampla série de efeitos secundários. A radioterapia holocraniana está associada a mais efeitos secundários do que o SRS porque a exposição a radiação é mais extensa. Os efeitos secundários podem incluir dores de cabeça, queda de cabelo, náuseas e vômitos, fadiga, perda de audição, e problemas de memória e fala.

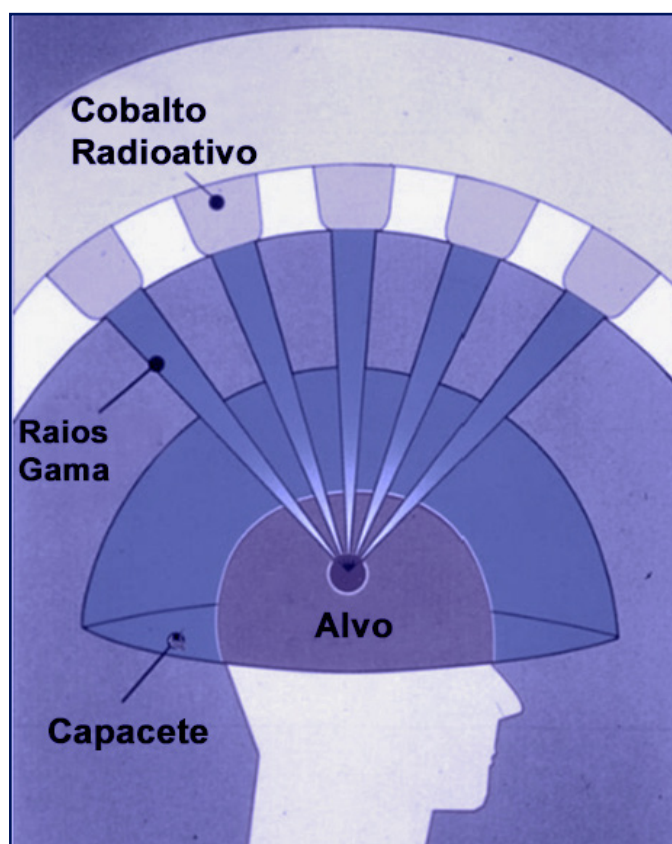


Figura 4. Configuração para SRS para tratamento de metástases cerebrais. Reproduzido de Wikimedia Commons, cortesia do NRC.



Ensaio Clínicos/Abordagens Emergentes

Muitos doentes pensam que os ensaios clínicos são uma opção de último recurso, mas esta crença é uma conceção errada. A investigação robusta está regularmente a dar origem a novos tratamentos, pelo que os ensaios clínicos podem oferecer boas opções, independentemente de onde se esteja no percurso da doença oncológica. Deverá discutir as opções de ensaios clínicos com o seu oncologista antes de tomar qualquer decisão de tratamento - mesmo que seja a sua primeira decisão de tratamento - porque alguns ensaios são concebidos para testar novas abordagens terapêuticas em doentes que ainda não receberam qualquer tratamento. Estes medicamentos experimentais estão a ser avaliados para verificar se são a melhor opção de tratamento de "primeira linha" ou mesmo antes da cirurgia (**tratamento neoadjuvante**).

Outra conceção errada sobre ensaios clínicos é que pode correr o risco de obter o placebo (comprimido de açúcar) se não receber o fármaco em estudo. Isto não é verdade. Ao contrário dos ensaios clínicos do passado, não há ensaios em estágio IV de melanoma em que um dos grupos do ensaio recebe apenas placebo. Se não estiver no grupo que recebe o medicamento experimental, é garantido que recebe o melhor tratamento disponível aprovado.



Um benefício da participação num ensaio clínico é que será acompanhado de forma muito próxima. No entanto, uma desvantagem é que os ensaios clínicos podem por vezes requerer tempo e exames, consultas e outras monitorizações adicionais.



As abordagens emergentes para o melanoma estão a evoluir em tempo real. Algumas das estratégias que estão muito avançadas no processo de desenvolvimento e que apresentam um grande potencial à altura de redação deste guia são:

- **LAG-3 e PD-1, tratamento de combinação de inibidores.** Os investigadores identificaram recentemente outro ponto de controlo imunitário chamado gene-3 de ativação linfocitária (LAG-3). Como ponto de controlo, o LAG-3 bloqueia o crescimento e a atividade de certos tipos de células T, que são glóbulos brancos que ajudam a proteger o corpo do cancro e de outras ameaças. O LAG-3 é um alvo diferente do PD-1/PD-L1, e assim, quando ambas as vias são inibidas, as células T são libertadas e o poder de matar as células de cancro é potenciado. Relatlimab é o inibidor de LAG-3 cujo desenvolvimento está mais avançado. Estudos recentes, ensaios clínicos de fase avançada em doentes com melanoma de estágio IV, mostraram que a combinação de relatlimab + o inibidor PD-1 nivolumab previne melhor a progressão da doença do que o inibidor PD-1 nivolumab sozinho.
- **Tratamentos de transferência de células T (Terapia celular adotiva).** Este tipo de imunoterapia envolve recolher as suas células imunitárias, cultivá-las em laboratório, e restitui-las (em maior número ou com melhorias) para combater o cancro. No tratamento com linfócitos infiltrantes de tumores (TIL), as células T à volta do seu tumor são testadas em laboratório para avaliar o quanto são eficazes no ataque ao tumor. As melhores são selecionadas, cultivadas em grande número, e restituídas ao doente. À altura de redação deste guia, o lifileucel é o tratamento mais avançado no desenvolvimento clínico, juntamente com ITIL-168, outro tratamento TIL, também em desenvolvimento. Outro tipo de transferência de células T é a terapia de células T de recetor de antígeno quimérico (CAR), que altera as células T em laboratório para que ataquem melhor certas proteínas na superfície das células de cancro. Estas supercélulas T são então restituídas ao doente para combater o cancro. Existem vários tratamentos com células T CAR aprovados para cancros hematológicos, e este tratamento está a ser estudado no melanoma.
- **Vírus Oncolíticos.** Como já descrito para o T-VEC, este tipo de imunoterapia utiliza vírus para infectar e destruir as células cancerígenas. Um tratamento oncolítico intralesional que está a ser desenvolvido utiliza a imunidade do próprio doente à poliomielite. Utilizando uma vacina modificada contra a poliomielite para atingir a proteína que é partilhada pelo vírus da poliomielite e pelas células do cancro (orientando assim o sistema imunitário para atacar o melanoma). Este tratamento, designado PVSRIPO, demonstrou benefícios em doentes com melanoma de estágio IV dificilmente tratável.
- **Tratamentos IL-2 de nova geração.** Como foi discutido, as altas doses de IL-2 podem produzir respostas duradouras num subconjunto de doentes, mas com questões de segurança associadas. A IL-2 liga-se a diferentes recetores produzindo diversos efeitos: um recetor está associado à sua atividade de eliminação do cancro e outro aos seus efeitos secundários e a uma redução efetiva da resposta imunitária. Os investigadores estão a trabalhar em tratamentos que utilizam a IL-2 de nova geração para ativar preferencialmente o recetor responsável pela atividade de eliminação do cancro da IL-2 em detrimento do recetor associado aos efeitos secundários e à redução da resposta imunitária. Um tratamento redesenhado com IL-2 (nemvaleukin) está em fase final de desenvolvimento clínico e "seleciona" preferencialmente o recetor com atividade anti-tumor. Outro agente, bempedalesleukin, é uma molécula de IL-2 ligada a uma cadeia química que torna o medicamento mais direcionado para as células imunitárias que matam o cancro dentro do microambiente tumoral e menos para as células que atenuam o sistema imunitário. Este agente está também em fase de desenvolvimento avançado.

QUÃO BEM FUNCIONAM OS TRATAMENTOS SISTÉMICOS

Nesta secção, analisamos dados de ensaios clínicos de tratamentos aprovados para utilização no melanoma de estágio IV. Para além de todos os outros fatores que pesarão na sua decisão de tratamento, a eficácia de cada fármaco é uma consideração importante.

Embora estes sejam os dados mais recentes disponíveis, algumas destas estatísticas já estão provavelmente desatualizadas, uma vez que refletem resultados a longo prazo de doentes diagnosticados há mais de cinco anos. Espera-se que em especial a sobrevivência global seja melhor para os doentes diagnosticados agora, em comparação com as taxas de sobrevivência relatadas nos estudos a seguir.

Objetivos, ou medidas de avaliação, ajudam os investigadores a determinar objetivamente se o tratamento em estudo é benéfico ou não. O resultado das medidas de avaliação são a informação mais importante que um ensaio fornece. Sempre que possível, fornecemos dados sobre os seguintes importantes objetivos:

- **Sobrevivência global (SG):** O período de tempo desde o início do tratamento que os doentes com cancro vivem, independentemente de o seu cancro se espalhar, crescer, encolher, desaparecer, ou permanecer do mesmo tamanho. Ocasionalmente, a SG é reportada como uma mediana, que é o valor médio numa lista de valores. Frequentemente, a SG é reportada como percentagem de pessoas vivas num determinado momento. A seguir, fornecemos os últimos dados de sobrevivência disponíveis em momentos específicos dos estudos. As taxas de SG são calculadas com base em quaisquer mortes que ocorram no estudo, não necessariamente apenas as mortes causadas por melanoma
- **Sobrevivência Livre de Progressão (SLP):** O período de tempo em que os doentes com cancro vivem sem que o seu cancro cresça ou se espalhe. Tal como a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão pode ser reportada como uma mediana, mas também pode ser reportada como uma percentagem de pessoas que apresentam uma sobrevivência livre de progressão num ponto temporal específico (como três anos, por exemplo). Embora normalmente não se reporte a SLP, esta pode ser encontrado em relatórios de estudo, como verá a seguir
- **Taxa de resposta global (TRG):** A percentagem de doentes cujos tumores diminuem substancialmente (em 30% ou mais) ou desaparecem por completo em resultado do tratamento. Uma Resposta Completa (RC) significa que o(s) tumor(es) desaparece(m) completamente, enquanto uma Resposta Parcial (RP) ocorre quando os tumores encolhem pelo menos 30%, mas não desapareceram completamente. $TRG = RC + RP$. Mesmo que o tratamento funcione por diminuição ou estabilização de tumores, num ensaio clínico, só se considera que um doente teve uma "resposta" se os tumores mensuráveis encolherem em pelo menos 30% ou mais. **Isto significa que a taxa de resposta objetiva subestima a proporção de doentes para os quais o tratamento é eficaz.**

Muitas vezes, as decisões sobre o seu tratamento baseiam-se em critérios tumorais "objetivos" porque estes dão uma visão a curto prazo de como o medicamento está a funcionar. Por esta razão, sempre que possível, fornecemos tanto estes dados de resposta tumoral como os resultados de sobrevivência para cada medicamento. Além disso, fornecemos dados sobre resultados para subgrupos específicos de doentes, que também podem ser úteis para si e para a sua equipa na projeção da probabilidade de resposta com base no subgrupo a que pertence.

Ao analisar a informação que se segue, é importante ter em mente que estes estudos foram feitos em momentos diferentes e envolveram diferentes grupos de pessoas e diferentes grupos de controlo, o que significa que não é apropriado comparar os resultados entre os diferentes estudos. No entanto, cada estudo produz informação sobre a eficácia de cada um dos tratamentos avaliados.

Os investigadores estão a começar a recolher dados de estudos que comparam estes tratamentos. Por exemplo, o estudo DREAMSeq comparou o tratamento com dabrafenib + trametinib com a combinação de nivolumab + ipilimumab como tratamento inicial para doentes BRAF-positivos com doença de estágio IV. Embora os dados preliminares do estudo sugiram que a abordagem de iniciar com imunoterapia funciona melhor, os resultados ainda não foram publicados à data de redação deste guia. Por tudo isto é importante falar com a sua equipa de oncologia - eles estão ao corrente dos dados e ajudá-lo-ão a avaliá-los para determinar o melhor tratamento para si.

Inibidores BRAF/MEK

Recorde que os inibidores de BRAF/MEK só são administrados a doentes cujo melanoma é BRAF positivo, pelo que a seguinte informação é relevante apenas para esses doentes. Se o seu melanoma for BRAF-negativo, pode querer passar para a secção seguinte, Imunoterapia.

Os inibidores de BRAF/MEK foram estudados numa série de ensaios clínicos versus inibidores de BRAF isoladamente, que funcionaram como grupo de controlo ativo. Como mencionado anteriormente, os tratamentos com um único medicamento são raramente utilizados, por isso é mais importante avaliar os resultados destas combinações do que comparar com os medicamentos individualmente.

O outro ponto a considerar é que todas estas três combinações de terapêuticas dirigidas foram consideradas eficazes. É importante lembrar que não sabemos qual é a melhor combinação. Se você e o seu oncologista decidirem utilizar uma terapêutica dirigida, podem analisar os perfis gerais destas diferentes combinações e ver qual a que melhor se adapta a si.



Dabrafenib + Trametinib

Esta combinação de inibidores BRAF/MEK foi avaliada em vários estudos. Iremos concentrar-nos nos dados do estudo COMBI-d (que comparou dabrafenib+ trametinib com dabrafenib + placebo), do estudo COMBI-v (que comparou dabrafenib + trametinib com o inibidor BRAF vemurafenib) bem como no estudo de seguimento que analisou os resultados a longo prazo (cinco anos) de ambos os estudos. Se desejar rever estes estudos, consulte as referências Long 2015, Robert 2015a, e Robert 2019a listadas na **LEITURA APROFUNDADA DA LITERATURA CIENTÍFICA**.

Resultados de Sobrevivência

Como apresentado na Figura 5, na atualização mais recente dos estudos clínicos, mais do que um em cada três (34%) dos doentes tratados com dabrafenib + trametinib estavam vivos aos cinco anos. Quase um em cada cinco não apresentava agravamento da doença (estavam em SLP) ao fim de cinco anos.



Figura 5. Dabrafenib + trametinib resultados globais de sobrevivência a 5 anos.

Resultados da Resposta Tumoral

Como apresentado na Figura 6, de acordo com o relatório inicial do estudo COMBI-d, a taxa de resposta global foi mais elevada para a combinação - 69% dos participantes do ensaio que receberam dabrafenib + trametinib obtiveram uma resposta parcial ou completa em comparação com dabrafenib isolado (53%).

Foi também observada uma vantagem na taxa de resposta global com dabrafenib + trametinib vs vemurafenib (no estudo COMBI-v). A taxa de resposta global foi significativamente mais elevada para os doentes que receberam dabrafenib + trametinib (64%) do que para os que receberam vemurafenibe (51%).

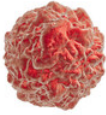
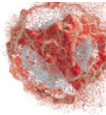

	RP (o tumor encolhe 30% ou mais)	RC (o tumor desaparece)	TRG (RP+RC)
			
Dabrafenib + trametinib	53%	16%	69%
Dabrafenib	40%	13%	53%

Figura 6. Respostas tumorais no estudo COMBI-d.
TRG = taxa de resposta global; RC = resposta completa; RP = resposta parcial.

Resultados para Subgrupos Específicos

No relatório de resultados a longo prazo, os resultados dabrafenib + trametinib foram melhores para determinados subgrupos de doentes.

- **Doentes com baixa carga tumoral:** Neste estudo, os doentes foram classificados como tendo baixa carga tumoral quando o LDH à entrada do estudo estava abaixo ou no limite superior do normal e não havia mais de três localizações de órgãos com metástases. Os doentes com baixa carga tumoral tiveram bons resultados: 55% estavam vivos aos cinco anos, em comparação com 34% para o grupo do estudo geral
- **Respondedores completos:** Para os 109 pacientes que tiveram uma resposta completa ao tratamento, a taxa de sobrevivência global foi de 71% aos cinco anos.

Vemurafenib + Cobimetinib

Esta combinação foi avaliada em vários estudos. Vamos concentrar-nos nos dados do estudo COBRIM (que comparou o vemurafenib + cobimetinib com o vemurafenib + placebo), no estudo BRIM-7 (que comparou o vemurafenib + cobimetinib em indivíduos que nunca tinham recebido inibidores BRAF com indivíduos que tinham progredido recentemente com vemurafenib), bem como num estudo de seguimento que analisou os resultados a longo prazo (cinco anos) do estudo BRIM-7. Se desejar rever estes estudos, consulte as referências Ribas 2014, Larkin 2014, e Ribas 2019 listadas na **LEITURA APROFUNDADA DA LITERATURA CIENTÍFICA**.

Resultados de Sobrevivência

Como apresentado na Figura 7, mais de um em cada três (39%) doentes tratados com vemurafenib + cobimetinib estavam vivos aos cinco anos. Esta proporção foi a mesma a quatro anos, sugerindo que um subconjunto de doentes apresenta um resultados favoráveis a longo prazo.



Figura 7. Vemurafenib + cobimetinib resultados globais de sobrevivência aos 5 anos.

Resultados da resposta tumoral

Como apresentado na Figura 8 do estudo CO-BRIM, a taxa de resposta global foi de 68% para aqueles que receberam o tratamento combinado, que foi significativamente mais elevada em comparação com a dos doentes que receberam o inibidor de BRAF isolado(45%).

Resultados para Subgrupos Específicos de Doentes

Os doentes com níveis normais de LDH e um diâmetro do tumor ≤ 45 mm tiveram uma taxa de sobrevivência de três anos de 53% com o tratamento combinado, em comparação com uma taxa de sobrevivência $< 10\%$ para doentes com um LDH superior a duas vezes o limite superior do normal.

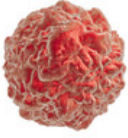
	RP (o tumor encolhe 30% ou mais)	RC (o tumor desaparece)	TRG (RP+RC)
Vemurafenib + cobimetinib	57%	10%	68%
Vemurafenib + placebo	40%	4%	45%

Figura 8. Respostas tumorais no estudo do CO-BRIM.
TRG = taxa de resposta global; RC = resposta completa; RP = resposta parcial.

Encorafenib + Binimetinib

Para a combinação encorafenib + binimetinib, concentrar-nos-emos nos dados do estudo COLUMBUS (que comparou o encorafenib + binimetinib com o encorafenib e o vemurafenib isolados), bem como num estudo de seguimento que analisou os resultados a longo prazo (cinco anos). Se desejar rever estes estudos, consulte as referências Dummer 2018, Ascierto 2020, e Dummer 2021 listadas na **LEITURA APROFUNDADA DA LITERATURA CIENTÍFICA**.

Resultados de Sobrevivência

Como apresentado na Figura 9, aos cinco anos, mais de um terço (35%) dos doentes tratados com encorafenib + binimetinib estavam vivos.

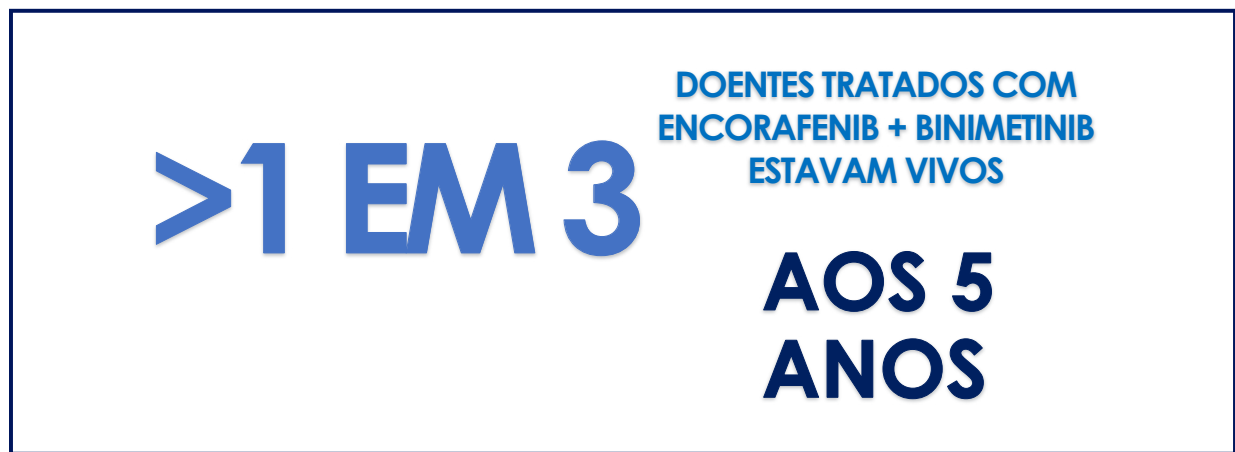


Figura 9. Encorafenib + binimetinib resultados globais de sobrevivência aos 5 anos.

Resultados da resposta tumoral

No estudo COLUMBUS, a taxa de resposta global foi significativamente mais elevada para o encorafenib + binimetinib (64%) versus encorafenib (52%) ou vemurafenib (41%), como se pode ver na Figura 10.

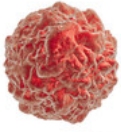
	RP (o tumor encolhe 30% ou mais)	RC (o tumor desaparece)	TRG (RP+RC)
Encorafenib + binimetinib	51%	13%	64%
Encorafenib	45%	7%	52%
Vemurafenib	33%	8%	41%

Figura 10. Respostas tumorais no estudo COLUMBUS.

TRG = taxa de resposta global; RC = resposta completa; RP = resposta parcial.

Resultados para Subgrupos Específicos de Doentes

No estudo de seguimento, as taxas de sobrevivência global e de sobrevivência sem progressão foram semelhantes em todos os subgrupos. No entanto, os doentes com níveis elevados de LDH não obtiveram resultados tão favoráveis como os doentes com níveis normais de LDH, como se verificou com outros inibidores de BRAF/MEK.

Outras Terapêuticas Dirigidas

Imatinib ou nilotinib, inibidores do c-KIT mutado, têm sido estudados num pequeno número de casos. Para o melanoma metastático, estes tratamentos podem ser consideradas como terapêuticas de segunda linha (após imunoterapia) para tumores com mutações do c-KIT. Embora estes agentes produzam taxas de resposta globais até 30%, as respostas tendem a ser de curta duração. Portanto, o imatinib ou nilotinib são recomendados como tratamento de segunda linha ou subsequente. Do mesmo modo, o larotrectinib ou entrectinib são recomendados para tumores positivos para gene de fusão NTRK num contexto de segunda linha de tratamento.

Imunoterapia com Inibidores de Ponto de Controlo

O conteúdo a seguir apresenta dados para os esquemas de monoterapia e de combinação de inibidores do ponto de controlo. O ipilimumab é um braço comparador para muitos destes estudos, uma vez que estava disponível comercialmente e era o tratamento padrão quando os inibidores PD-1 estavam a ser estudados. Como os dados mostram, os inibidores de PD-1 isoladamente têm melhor eficácia do que o ipilimumab isolado. Por esta razão, o ipilimumab já não é frequentemente utilizado como monoterapia, e não iremos rever os estudos sobre o mesmo. No entanto, o ipilimumab ainda é utilizado comercialmente como parte da imunoterapia combinada. A combinação de nivolumab + ipilimumab tem maior eficácia do que nivolumab ou ipilimumab isoladamente. Isto dá-nos duas abordagens diferentes de inibidores de ponto de controlo – tratamento com um único agente inibidor PD-1 e a imunoterapia combinada - que é considerada uma abordagem mais agressiva.

Pembrolizumab

A monoterapia com pembrolizumab tem sido avaliada em vários estudos. Iremos concentrar-nos nos dados do estudo KEYNOTE-006 que comparou o pembrolizumab com o ipilimumab em doentes com melanoma avançado que tiveram até um tratamento prévio. Para uma revisão deste estudo, consulte as referências Robert 2015b e Robert 2019b em **LEITURA APROFUNDADA DA LITERATURA CIENTÍFICA**.

Resultados de Sobrevivência

No estudo KEYNOTE-006, mais de um em cada três (39%) de todos os doentes com melanoma avançado tratados com pembrolizumab em monoterapia estavam vivos aos cinco anos de seguimento (Figura 11).



Figura 11. Taxa de sobrevivência global a cinco anos com pembrolizumab para o estudo KEYNOTE-006.

Resultados da resposta tumoral

Como apresentado na Figura 12 do estudo KEYNOTE-006, a taxa de resposta global foi significativamente mais elevada em doentes que receberam pembrolizumab do que em doentes que receberam ipilimumab.

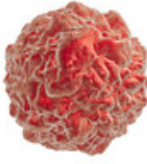
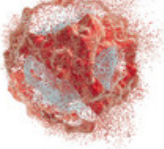

	RP (o tumor encolhe 30% ou mais)	RC (o tumor desaparece)	TRG (RP+RC)
			
Pembrolizumab (a cada 2 semanas)	29%	5%	34%
Pembrolizumab (a cada 3 semanas)	27%	6%	33%
Ipilimumab	10.4%	1.4%	12%

Figura 12. Respostas tumorais no estudo KEYNOTE-006.

TRG = taxa de resposta global; RC = resposta completa; RP = resposta parcial.

Resultados para Subgrupos Específicos

- **Níveis PD-L1:** No estudo KEYNOTE-006, os subgrupos tiveram um bom desempenho, exceto para um pequeno subgrupo que tinha níveis de PD-L1 negativos. No entanto, o pequeno número de pessoas nesse grupo torna os dados difíceis de interpretar. Os investigadores continuam a avaliar o papel dos níveis de PD-L1 e a resposta ao tratamento. Mas por agora, não é necessário testar os níveis de PD-L1 para aceder ao tratamento com inibidores de pontos de controlo.
- **Tratamento prévio:** Num estudo adicional com pembrolizumab (KEYNOTE-001), a resposta global foi mais elevada no subgrupo de doentes sem tratamento prévio (chamados doentes naive ao tratamento) do que no grupo geral de doentes. Este resultado é esperado, dado que a doença que progride ao tratamento é geralmente mais difícil de tratar.

Nivolumab

A monoterapia com Nivolumab tem sido avaliada em vários estudos. Centrar-nos-emos nos dados do relatório a longo prazo do estudo CheckMate 067 (que avaliou o nivolumab isolado ou nivolumab + ipilimumab em comparação com o ipilimumab isolado). Se desejar rever este estudo, consulte a referência de Larkin 2019 listada na **LEITURA APROFUNDADA DA LITERATURA CIENTÍFICA**.

Resultados de Sobrevida

Como apresentado na Figura 13, mais de quatro em cada dez doentes que receberam apenas nivolumab (44%) estavam vivos aos cinco anos. Esta percentagem é superior à dos doentes que receberam ipilimumab isolado (26%). Como relatado na reunião de 2021 da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), este efeito é sustentado. Aos 6,5 anos, 42% dos doentes tratados com nivolumab estavam vivos.

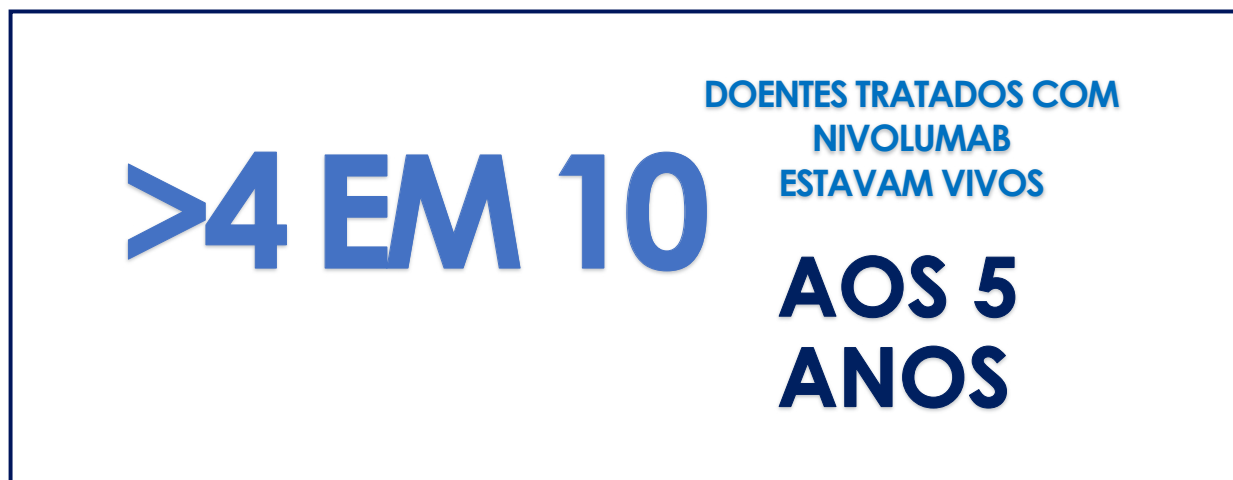


Figura 13. Proporção de doentes vivos aos 5 anos que receberam nivolumab no estudo Checkmate 067.

Resultados da resposta tumoral

Como apresentado na Figura 14 do estudo Checkmate 067, a taxa de resposta global foi significativamente mais elevada em doentes que receberam nivolumab isolado (45%) em comparação com a dos doentes que receberam ipilimumab isolado (19%).

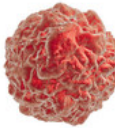
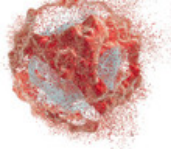
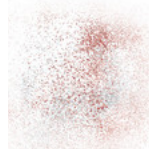
	RP (o tumor encolhe 30% ou mais)	RC (o tumor desaparece)	TRG (RP+RC)
			
Nivolumab	26%	19%	45%
Ipilimumab	13%	6%	19%

Figura 14. Respostas tumorais no estudo CheckMate-067.

TRG = taxa de resposta global; RC = resposta completa; RP = resposta parcial.

Resultados para Subgrupos Específicos

- **Status do BRAF:** A sobrevivência global aos cinco anos em doentes tratados com nivolumab foi semelhante mas ligeiramente superior em doentes com melanoma BRAF positivo (46%) vs BRAF negativo (43%)
- **LDH:** A sobrevivência global aos cinco anos para doentes que receberam nivolumab foi maior em doentes com níveis normais de LDH (53%) versus a sobrevivência para doentes com níveis elevados de LDH (28%)
- **Expressão PD-L1:** A expressão PD-L1, por si só, não afetou os resultados.



Imunoterapia Combinada (ipilimumab + nivolumab)

Esta combinação foi avaliada em vários estudos. Centrar-nos-emos nos dados do relatório a longo prazo do estudo CheckMate 067 (que avaliou nivolumab + ipilimumab com nivolumab isolado ou ipilimumab isolado). Se desejar rever este estudo, consulte a referência Larkin 2019 listada na **LEITURA APROFUNDADA DA LITERATURA CIENTÍFICA**.

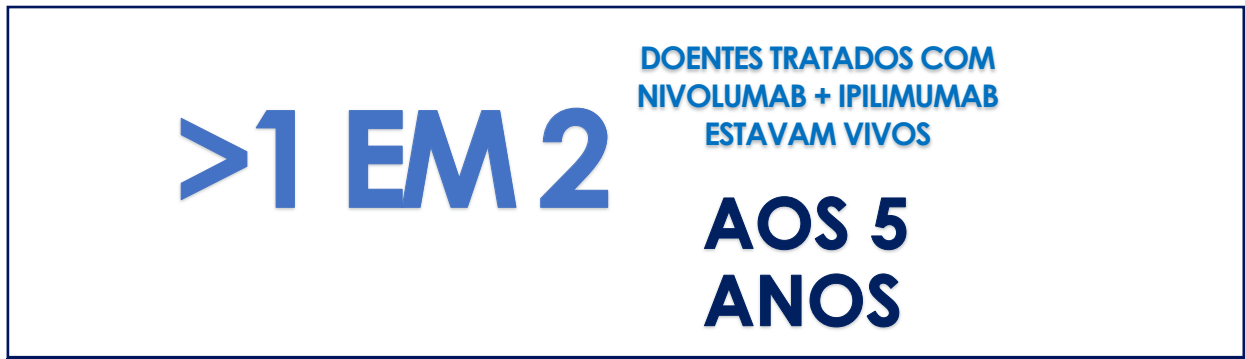





Figura 15. Proporção de doentes vivos aos cinco anos que receberam nivolumab + ipilimumab no estudo Checkmate 067.

Resultados de Sobrevida

Como apresentado na Figura 15, mais de metade (52%) dos doentes tratados com nivolumab + ipilimumab estavam vivos aos cinco anos de seguimento, em comparação com 44% dos doentes que receberam apenas nivolumab e 26% dos doentes que receberam apenas ipilimumab. Estes resultados foram sustentados no tempo. Aos 6,5 anos, 49% dos pacientes que receberam a combinação estavam vivos (ASCO 2021).

	RP (o tumor encolhe 30% ou mais)	RC (o tumor desaparece)	TRG (RP+RC)
			
Nivolumab + ipilimumab	46%	12%	58%
Nivolumab	35%	9%	44%
Ipilimumab	17%	2%	19%

Graphic 16. Tumor responses in the CheckMate 067 study.

ORR = overall response rate; CR = complete response; PR = partial response.

Resultados da resposta tumoral

Como apresentado na Figura 16 do estudo CheckMate 067, a taxa de resposta global foi significativamente mais elevada em doentes que receberam nivolumab + ipilimumab em comparação com a resposta em doentes que receberam nivolumab ou ipilimumab sozinhos.

Resultados para Subgrupos Específicos

- **Status BRAF:** A sobrevivência global aos cinco anos em doentes tratados com nivolumab + ipilimumab foi maior em doentes BRAF-positivos (60%) versus BRAF-negativos (48%)
- **LDH:** A sobrevivência global aos cinco anos foi maior nos doentes que receberam a combinação que tinham níveis normais de LDH (60%) versus a sobrevivência para doentes com níveis de LDH elevado (38%)
- **Expressão PD-L1:** A expressão PD-L1, por si só, não afetou os resultados.

Combinação de Terapêutica Combinada & Imunoterapia: Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab

Esta combinação foi recentemente avaliada em doentes melanoma de estágio IV positivos para uma mutação *BRAF* específica (*BRAF*^{V600}). Iremos concentrar-nos nos dados do estudo IMspire150 (que avaliou vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab em indivíduos com melanoma metastático positivo para a mutação *BRAF*^{V600}). Se desejar rever este estudo, consulte a referência Gutzmer 2020 listada na **LEITURA APROFUNDADA DA LITERATURA CIENTÍFICA**.

Resultados de Sobrevivência

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (SLP). Com um seguimento mediano de 18,9 meses, a SLP foi significativamente mais longa no braço de tratamento triplo (15,1 meses) versus 10,6 meses para o braço de vemurafenib + cobimetinib. Na análise intercalar, a sobrevivência global mostrou taxas semelhantes entre grupos, com 64% de sobrevivência global para os doentes tratados com vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab em comparação com 57% para os doentes tratados com vemurafenib + cobimetinib. As taxas de sobrevivência global estimadas para 2 anos foram de 60% no grupo de tratamento triplo e 53% no grupo de vemurafenib + cobimetinib.

Resultados da resposta tumoral

Como apresentado na Figura 17 do estudo IMspire150, a taxa de resposta global foi semelhante nos doentes que foram tratados com a combinação de vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab em comparação com os doentes que foram tratados com vemurafenib + cobimetinib.


	RP (o tumor encolhe 30% ou mais)	RC (o tumor desaparece)	TRG (RP+RC)
Vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab	51%	16%	67%
Vemurafenib + cobimetinib	48%	17%	65%

Figura 17. Respostas tumorais no estudo IMspire150.
TRG = taxa de resposta global; RC = resposta completa; RP = resposta parcial.

Resultados para Subgrupos Específicos

Os resultados iniciais do estudo IMspire150 sugerem que a combinação vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab foi favorável em termos de sobrevivência livre de progressão ao longo dos diferentes subgrupos, independentemente do nível de LDH e do status de PD-L1.

Neste momento, desconhece-se como o uso do vemurafenib + cobimetinib atezolizumab na primeira linha de tratamento se compararia com iniciar com imunoterapia e depois administração sequencial do vemurafenib + cobimetinib.

Imunoterapia IL-2 de alta dose

A altas doses de IL-2 proporciona respostas duradouras numa pequena proporção de doentes. A taxa de resposta global é de cerca de 16%, com 6% dos doentes a obterem respostas completas. Para os doentes que obtiveram uma resposta completa, esta frequentemente foi duradoura - 60% dos doentes que tiveram uma resposta completa, mantiveram essa resposta entre 3,5 a 10 anos. Espera-se que alguns doentes permaneçam em resposta completa durante períodos de tempo ainda mais longos.

Imunoterapia Intralesional com Tratamento de Inibição PD-1

Vários estudos avaliaram ou estão a avaliar o T-VEC em combinação com inibidores de ponto de controlo para doentes com metástases injetáveis e não injetáveis. Se desejar rever os estudos, consulte as referências de Gogas 2021 e Chesney 2018 listadas na **LEITURA APROFUNDADA DA LITERATURA CIENTÍFICA**.

A combinação de T-VEC com pembrolizumab foi comparada com pembrolizumab isolado em doentes com melanoma avançado. Embora a sobrevivência sem progressão mediana fosse de 14,3 meses para a combinação, em comparação com 8,5 meses para o pembrolizumab sozinho, esta diferença não foi significativa. Não se esperava que a sobrevivência global atingisse significância estatística na análise planeada. A taxa de resposta global foi de 48,6% para o grupo T-VEC + pembrolizumab, em comparação com 41,3% para o grupo pembrolizumab, que também não foi estatisticamente diferente. Por conseguinte, este foi considerado um estudo negativo.

A combinação de T-VEC mais ipilimumab foi comparada com ipilimumab isolado em doentes com melanoma avançado. O objetivo primário deste estudo foi a taxa de resposta global, que foi significativamente melhor no braço T-VEC mais ipilimumab (39%) em comparação com o braço ipilimumab (18%). Este estudo não relatou dados de sobrevivência global, uma vez que os doentes ainda estavam a ser seguidos na altura da sua publicação. No entanto, os dados de sobrevivência sem progressão foram melhores com a combinação T-VEC + ipilimumab (8,2 meses), em comparação com o grupo ipilimumab (6,4 meses).

Embora os estudos ainda estejam em curso, estes dados não são encorajadores. Na prática clínica, não é provável que o T-VEC seja utilizado em conjunto com o tratamento inibidor da PD-1 para melhorar a eficácia do inibidor de PD-1.

Tratamentos citotóxicos

Os tratamentos citotóxicos (quimioterapias) como a dacarbazina, temozolomida, paclitaxel, e paclitaxel ligado à albumina podem ajudar alguns doentes (~20%) com melanoma. Continuam a ser uma opção para doentes que falharam todos os outros tratamentos ou que não os conseguem tolerar.

Medicamentos para Metástases Cerebrais

Muitos dos estudos iniciais dos tratamentos discutidos anteriormente excluía doentes com metástases cerebrais. No entanto, foram realizados estudos adicionais que nos ajudaram a evidenciar o papel das diferentes terapêuticas nas metástases cerebrais. Uma revisão dos dados para avaliação da utilização destes tratamentos para metástases cerebrais revela algumas ressalvas:

- As combinações de inibidores BRAF/MEK têm atividade contra metástases cerebrais, mas as taxas de resposta são mais baixas do que para doenças fora do cérebro (**doença extracraniana**). Além disso, estes medicamentos funcionam em doentes que são *BRAF* positivos e que têm uma doença sintomática que requer corticosteroides
- Os inibidores de pontos de controlo, isolados ou em combinação, têm eficácia contra as metástases cerebrais. Muitos dos estudos estão em curso. Contudo, como os corticosteroides podem interferir com a atividade dos inibidores do ponto de controlo, a sua utilização em doentes que recebem corticosteroides para metástases cerebrais sintomáticas é limitada
- Alguns peritos propõem que os inibidores de pontos de controlo - particularmente a terapia combinada - devem ser utilizados em combinação com SRS em doentes com várias ou apenas uma metástase no cérebro. Para doentes com doença cerebral sintomática ou em rápida progressão, a terapêutica dirigida BRAF/MEK pode ser usada em doentes que sejam *BRAF* positivos.



EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS TRATAMENTOS ESTÁDIO IV

Os efeitos secundários dos medicamentos para tratar o melanoma de estágio IV são apresentados a seguir. Para cada tipo de terapêutica, descrevemos os efeitos secundários comuns descritos por 10% dos doentes ou mais, independentemente da sua gravidade. Também enumeramos separadamente os efeitos secundários graves - aqueles que são considerados severos ou que implicam risco de vida. Ao enumerar os efeitos secundários comuns, concentramo-nos nos sinais (evidência objetiva do efeito secundário que outra pessoa pode observar, como um caroço) e sintomas (a experiência subjetiva do efeito secundário experimentado, como a fadiga) em vez de valores laboratoriais alterados, como as elevações das enzimas hepáticas. Contudo, consideramos as alterações laboratoriais na discussão de efeitos secundários graves, onde são agrupadas por sistemas de órgãos (por exemplo, problemas renais e hepáticos).

Terapias Dirigidas

A terapêutica dirigida está associada a uma variedade de efeitos secundários.

Na análise a 5 anos dos estudos de dabrafenib + trametinib, 98% dos doentes que receberam a combinação relataram efeitos secundários. Os efeitos secundários comuns do dabrafenib + trametinib estão apresentados na Figura 18.

No estudo do vemurafenib + cobimetinib, 99% dos doentes relataram efeitos secundários. No estudo de seguimento de 18 meses, foram encontrados efeitos secundários comuns de cobimetinib e vemurafenib, como se pode observar na Figura 19. Não incluímos aqui alterações de valores de laboratório.

Figura 18. Efeitos secundários comuns com dabrafenib + trametinib (ocorrendo em 10% dos doentes ou mais).

Efeitos secundários comuns associados ao dabrafenib + trametinib	
• Febre (58%)	• Dores nas articulações (29%)
• Náuseas (37%)	• Tensão arterial elevada (29%)
• Diarreia (36%)	• Erupção cutânea (28%)
• Tosse (25%)	• Dor de cabeça (35%)
• Fadiga (35%)	• Inchaço (19%)
• Arrepios (34%)	• Dores musculares (18%)
• Vômitos (31%)	

Figura 19. Efeitos secundários comuns com vemurafenib + cobimetinib (que ocorrem em 10% dos doentes ou mais).

Efeitos secundários comuns associadas ao vemurafenibe e ao cobimetinibe	
• Erupção cutânea (73%)	• Dores nas articulações (38%)
• Diarreia (61%)	• Alterações da retina (27%)
• Queda de cabelo (17%)	• Diminuição do apetite (20%)
• Náusea (43%)	• Fotossensibilidade (48%)
• Febre (29%)	• Diminuiçã da função cardíaca (12%)
• Vômitos (26%)	• Espessamento da pele (10%)

No estudo do encorafenib + binimetinib, os efeitos secundários ocorreram numa grande percentagem de pacientes. Os efeitos secundários mais comuns são apresentados na Figura 20.

Figura 20. Efeitos secundários comuns com encorafenib + binimetinib (ocorrendo em 10% dos doentes ou mais).

Efeitos secundários comuns associados ao encorafenib + binimetinib	
• Fadiga (43%)	• Erupção cutânea (22%)
• Náuseas (41%)	• Obstipação (22%)
• Diarreia (37%)	• Dores de cabeça (22%)
• Vômitos (30%)	• Alterações da visão (20%)
• Dores abdominais (28%)	• Febre e arrepios (18%)
• Dor/inchaço nas articulações (26%)	• Pele seca (16%)
• Problemas musculares (23%)	• Queda de cabelo (14%)
• Espessamento da pele (23%)	• Prurido (13%)

É importante considerar os efeitos secundários graves das terapêuticas dirigidas.

No folheto informativo de dabrafenib/trametinib, estão descritos os seguintes efeitos secundários graves:

- Risco de novos cancro de pele, problemas de hemorragia, problemas gástricos ou intestinais; coágulos sanguíneos; problemas cardíacos; problemas oculares; problemas pulmonares; febre severa; problemas de pele graves; aumento do açúcar no sangue; decomposição dos glóbulos vermelhos (anemia) em pessoas com uma condição chamada deficiência de G6PD; lesões em fetos em desenvolvimento.

Para o vemurafenib/cobimetinib, estão descritos os seguintes efeitos secundários graves:

- Risco de novos cancro da pele, problemas de hemorragias, reações alérgicas, reações cutâneas graves, perturbações do ritmo cardíaco, alterações hepáticas, alterações oculares, alterações musculares, fotossensibilidade; agravamento dos efeitos secundários do tratamento por radiação, alterações do tecido conjuntivo (espessamento das mãos/pés)

Para o encorafenib/binimetinib, estão descritos os seguintes efeitos secundários graves:

- Risco de novos cancro de pele, problemas cardíacos (incluindo insuficiência cardíaca), coágulos sanguíneos, hemorragia, alterações oculares, alterações pulmonares ou respiratórias, alterações hepáticas, alterações musculares, alterações no ritmo cardíaco, lesões em fetos em desenvolvimento.

Como são geridos os efeitos secundários das terapêuticas dirigidas?

Com as terapêuticas dirigidas, por vezes um efeito secundário individual pode ser gerido com medicamentos específicos (por exemplo, acetaminofeno para a febre) e assistência de suporte (por exemplo, aumento de líquidos em doentes com febre). Outras vezes, estes efeitos secundários podem ser geridos com uma diminuição da dose ou interrompendo brevemente um ou ambos os medicamentos e depois retomando quando os sintomas desaparecerem. Por vezes, quando os fármacos são retomados, a dosagem é mais baixa, com o objetivo de eliminar o efeito secundário ou reduzir o seu impacto. Em alguns casos raros, o medicamento pode precisar de ser interrompido permanentemente. Quando os doentes deixam de tomar a medicação, esta é eliminada do corpo em alguns meses, e os sintomas normalmente param.

Uma preocupação de segurança da terapêutica dirigida é o potencial para interações medicamentosas, uma vez que estes medicamentos são decompostos por uma enzima comum que decompõe também outros medicamentos. Se estiver a tomar outros medicamentos, discuta este assunto com o seu oncologista. Esta preocupação de segurança é especialmente importante se estiver a tomar quaisquer medicamentos que possam causar arritmias cardíacas ou se estiver a tomar contraceptivos hormonais, uma vez que estes dois tipos de medicamentos podem causar interações com a terapêutica dirigida. As interações medicamentosas são menos problemáticas com as imunoterapias, uma vez que estas não são decompostas pelas mesmas enzimas que atuam na maioria dos medicamentos prescritos.

A AIM desenvolveu folhetos de gestão de efeitos secundários para estas terapêuticas dirigidas. Estes ajudam a reconhecer os efeitos secundários e a saber o que fazer em relação a eles. Consulte os seguintes folhetos:

AIM RECURSOS

(Clique nos círculos para ver as planilhas)

- MEKTOVI-BRAFTOVI**
Folha de Plano de Ação
- TAFINLAR-MEKINIST**
Folha de Gestão
- COTELLIC-ZELBORAF**
Folha de Gestão

Imunoterapia

A imunoterapia está associada a uma variedade de efeitos secundários. Alguns estão diretamente relacionados com o medicamento; outros são causados pela ativação do sistema imunitário pelo medicamento.

Inibidores de pontos de controlo

Como os inibidores de pontos de controlo funcionam libertando o sistema imunitário do corpo para combater o cancro, o sistema imunitário pode ficar muito estimulado e atacar qualquer órgão ou tecido. Se receber imunoterapia, pode ter uma série de efeitos secundários que afetam qualquer parte do seu corpo. Além disso, como estes efeitos secundários são causados por alterações no seu sistema imunitário e não diretamente pelo medicamento, podem acontecer em qualquer altura durante o tratamento ou mesmo após o tratamento ter terminado.

Nos ensaios clínicos de pembrolizumab e de nivolumab, a maioria dos doentes teve efeitos secundários que puderam ser associados ao tratamento. Efeitos secundários graves ou com risco de vida ocorreram geralmente em menos de 20% dos doentes. A Figura 21 enumera os efeitos secundários comuns associados ao pembrolizumab, a Figura 22 os associados ao nivolumab, e a Figura 23 os associados ao nivolumab + ipilimumab.

No estudo KEYNOTE 006, 98% dos doentes tratados com pembrolizumab sofreram pelo menos um efeito secundário relacionado com o tratamento. Consulte a seguir os mais comuns.

Na análise do estudo CheckMate 067, 87% dos doentes que receberam nivolumab isolado tiveram efeitos secundários relacionados com o tratamento. Os efeitos secundários mais comuns são apresentados na Figura 22.

Figura 21. Efeitos secundários comuns associados ao pembrolizumab (ocorrendo em 10% dos doentes ou mais).

Efeitos secundários comuns associados ao pembrolizumab	
• Fadiga (26%)	• Náuseas (14%)
• Dor nas articulações (14%)	• Prurido (21%)
• Diarreia (fezes soltas) (19%)	• Fraqueza (13%)
• Erupção cutânea (17%)	• Vitiligo (13%)

Figura 22. Efeitos secundários comuns associados ao nivolumab (ocorrendo em 10% dos doentes ou mais).

Efeitos secundários comuns associados ao nivolumab	
• Fadiga (36%)	• Erupção cutânea (24%)
• Náuseas (13%)	• Dor nas articulações (11%)
• Prurido (23%)	• Diminuição do apetite (11%)
• Diarreia (22%)	• Valores baixos da tiróide (10%)

Na análise do estudo CheckMate 067, 96% dos doentes que receberam nivolumab/ipilimumab tiveram efeitos secundários relacionados com o tratamento. Os efeitos secundários mais comuns são apresentados no Figura 23.

Figura 23. Efeitos secundários comuns associados ao nivolumab/ipilimumab (ocorrendo em 10% dos doentes ou mais).

Efeitos secundários comuns associados ao nivolumab/ipilimumab	
• Diarreia (45%)	• Vômitos (15%)
• Fadiga (38%)	• Dor nas articulações (14%)
• Prurido (36%)	• Inflamação do colon (13%)
• Erupção cutânea (30%)	• Falta de ar (12%)
• Náuseas (28%)	• Erupção cutânea (12%)
• Febre (19%)	• Tiróide hiperativa (11%)
• Diminuição de apetite (19%)	• Dor de cabeça (11%)
• Valores baixos da tiróide (17%)	• Fraqueza (10%)



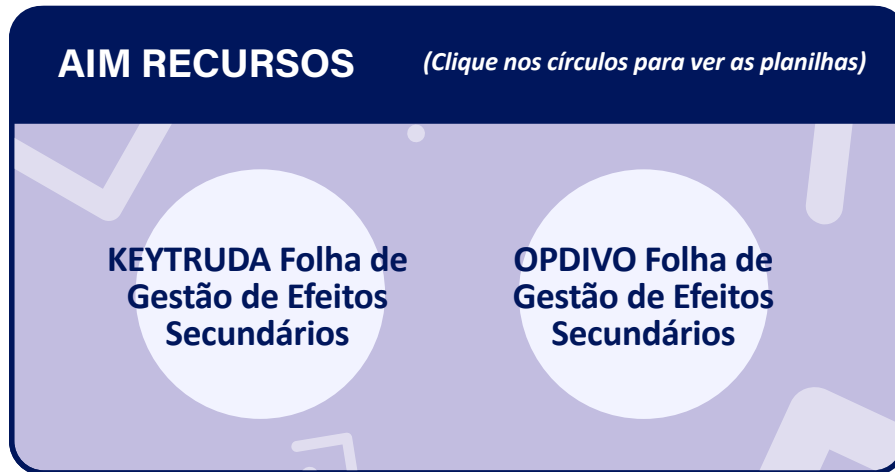
Potencialmente os efeitos secundários graves dos inibidores de pontos de controlo podem colocar os doentes em risco de vida. Este tipo de efeitos secundários são apresentados na Figura 24. Esta lista não está completa - como mencionado anteriormente, qualquer órgão ou sistema corporal pode ser afetado. Estes podem incluir dados a longo prazo.

Figura 24. Efeitos secundários globais e graves dos inibidores de pontos de controlo.*

Efeito secundário potencialmente grave	Taxa de Ocorrência (% de doentes afetados) Total		Taxa de Ocorrência eventos graves ou de perigo de vida (% de doentes afetados)	
	Inibidor PD-1 isolado (como o nivolumab ou pembrolizumab)	Tratamento combinado (nivolumab + ipilimumab)	Inibidor PD-1 isolado (como o nivolumab ou pembrolizumab)	Tratamento combinado (nivolumab + ipilimumab)
Alterações da pele				
Erupção cutânea	9% a 40%	53%	1% ou inferior	15%
Prurido	14% a 27%	39%	0%	2%
Alterações intestinais				
Diarreia , que pode conduzir à desidratação	15% a 36%	54%	2.5% a 5%	11%
Colite (inflamação do cólon)	1% a 4%	25%	3% ou inferior	14%
Alterações Hormonais				
Tiróide (mais frequente)	10% a 11%	20% ou superior	1% ou inferior	1% ou inferior
Outras endocrinopatias envolvendo o pâncreas (diabetes), glândulas suprarrenais, ou pituitária (centro de controlo do cérebro)	Inferior a 3%	Inferior a 0%	Inferior a 1%	Inferior a 3%
Alterações hepáticas	Inferior a 5%	25%	1% a 2%	15%
Alterações pulmonares (pneumonites)	1% a 5%	7% a 10%	1% a 2%	1% a 2%
Alterações neurológicas (incluindo dor de cabeça e neuropatia periférica)	6%	12%	Inferior a 1%	Inferior a 1%
Alterações renais	1%-5%	4% to 5%	Inferior a 1%	Inferior a 1%

*As taxas de efeitos secundários são enumeradas a partir de ensaios clínicos ou relatórios dos medicamentos, que podem incluir dados a longo prazo. As taxas podem ser mais elevadas quando utilizadas em mundo real. Os efeitos secundários são geralmente agrupados do mais comum para a menos comum.

A AIM desenvolveu folhetos de gestão de efeitos secundários para inibidores de pontos de controlo, que ajudam a reconhecer os efeitos secundários e a saber o que fazer a seu respeito. Consulte os seguintes folhetos:



Combinação de Terapêutica Dirigida e Imunoterapia

Quando se combinam terapêutica dirigida e imunoterapia, os efeitos secundários refletem ambos os tipos de tratamentos. No estudo do vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab, 99% dos doentes registaram efeitos secundários. Os mais comuns são apresentados em baixo.

Os efeitos secundários graves associados à terapêutica tripla incluem pneumonia imunitária (lesão pulmonar), colite imunitária (inflamação do cólon), hepatite imunitária (lesão hepática), insuficiência adrenal, problemas com a hipófise, problemas de tiróide, diabetes mellitus, lesões renais e problemas de pele graves.

Figura 25. Efeitos secundários comuns associados ao vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab (ocorrendo em 10% dos doentes ou mais).

Efeitos secundários comuns associados ao vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab	
• Diarreia (42%)	• Dores musculares (21%)
• Erupção cutânea (41%)	• Alterações da retina (15%)
• Vômitos (13%)	• Dermatite (pele seca e com prurido) (14%)
• Febre (39%)	• Dor nas articulações (39%)
• Fadiga (27%)	• Hemograma baixo (anemia) (11%)
• Náuseas (23%)	• Valores da tiróide diminuídos (17%)
• Prurido (21%)	• Valores da tiróide elevados (17%)
• Fraqueza (16%)	• Fotosensibilidade (21%)
• Queimadura sola (11%)	• Diminuição do apetite (10%)
• Pele seca (10%)	• Erupção eruptiva/plana (20%)
• Inchaço (11%)	• Inflamação pulmonar (10%)
• Vermelhidão (11%)	

IL-2

A Aldesleucina (IL-2) é um medicamento muito potente que só pode ser administrado em instituições selecionadas (do território dos Estados Unidos). Alguns doentes têm mais probabilidades de responder a este tratamento, especificamente aqueles:

- Sem nenhuma infeção
- Sem doenças autoimunes ou inflamatórias
- Sem problemas pulmonares, cardíacos, renais, cerebrais ou medula espinal
- Sem transplantes de órgãos
- Sem nenhum cancro que se tenha propagado para o cérebro ou medula espinal.

Os efeitos secundários mais comuns são tensão arterial baixa (71%), diarreia (67%), arrepios (52%), vómitos (50%), dificuldade respiratória (43%), erupção cutânea (42%), e bilirrubina alta (40%). Os sintomas associados a perigo de vida que ocorreram em mais de 1% dos doentes são apresentados na Figura 26.

Figura 26. Efeitos secundários graves associados à aldesleucina.

Efeito secundário potencialmente grave	Taxa global de ocorrência (% de doentes afetados)	Taxa de ocorrência com perigo de vida (% de doentes afetados)
Hipotensão	71%	3%
Diarreia	67%	2%
Bilirrubina elevada (alteração hepática)	40%	2%
Perturbações respiratórias graves (por exemplo que requerem ventilador)	11%	3%
Coma	Não comum	2%
Baixo débito de urina	63%	6%
Sem débito urinário	Não comum	5%

T-VEC

Os efeitos secundários mais comuns com T-VEC (ocorrendo em mais de 20% dos doentes) são sintomas semelhantes aos da gripe, tais como pirexia, arrepios, fadiga, bem como náuseas, dores no local de injeção, e vómitos. O T-VEC contém um vírus vivo do herpes; por conseguinte, há uma série de precauções de segurança que têm de ser tomadas para evitar que outras pessoas contraíam o vírus do herpes. Para uma discussão detalhada dos efeitos secundários do T-VEC e das precauções de segurança, ver http://aimwithimmunotherapy.org/wp-content/uploads/2020/01/IMLYGIC_ACTIONPLAN_Portuguese_Final.pdf. A utilização de T-VEC em combinação com inibidores de pontos de controlo, revelou nos resultados iniciais que esta abordagem combinada não conduziu a novos efeitos secundários inesperados; os efeitos secundários mais comuns foram fadiga, erupção cutânea, arrepios, febre, e dores articulares. Ocorreram efeitos secundários relacionados com a imunidade.

Como são geridos estes efeitos secundários?

Com a imunoterapia, a redução da dose não é geralmente recomendada. A gestão destes efeitos secundários envolve tipicamente a interrupção da imunoterapia e depois a gestão do efeito secundário. Em muitos casos, os corticosteroides são utilizados para reduzir a resposta imunológica, após o que a imunoterapia pode ser reiniciada. Mas em casos graves, a medicação pode ter de ser descontinuada permanentemente.

Com a IL-2, os efeitos secundários são geridos no hospital através de cuidados intensivos rigorosos. Os efeitos secundários da T-VEC são geridos como a gripe, e são tomadas precauções de segurança específicas para evitar a propagação do vírus do herpes.



Como os Medicamentos São Administrados

Para a terapêutica dirigida, tomará cápsulas/comprimidos duas vezes por dia desde que tolere a combinação e o melanoma não progrida.

O Pembrolizumab é administrado como uma infusão intravenosa (IV) no braço, normalmente em ambiente hospitalar. O medicamento é geralmente administrado de três em três semanas (mas pode ser administrado de seis em seis semanas) e será continuado enquanto o doente tolerar, e o melanoma não progredir. A infusão dura 30 minutos.

O Nivolumab é administrado como uma infusão intravenosa (IV) no braço, normalmente em ambiente hospitalar. O medicamento é geralmente administrado de duas em duas semanas (mas pode ser administrado de quatro em quatro semanas) e será continuado enquanto o doente o tolerar, e o melanoma não progredir. A infusão dura 30 minutos.

Quando nivolumab e ipilimumab são administrados em combinação, ambos os fármacos são administrados por via intravenosa (IV). O nivolumab é administrado ao longo de um período de 30 minutos. O ipilimumab é administrado ao longo de 90 minutos. Serão administrados de três em três semanas para um total de quatro doses. Depois disso, o nivolumab é normalmente administrado isoladamente a cada duas ou quatro semanas. O tratamento é normalmente administrado enquanto for tolerado, e o melanoma não progredir e durante um tempo máximo de tratamento de dois anos.

Para o vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab, a administração inclui um período apenas com a terapêutica dirigida (que são cápsulas/comprimidos duas vezes por dia) durante 28 dias. Este período é seguido pela abordagem da combinação tripla, que inclui 28 dias com terapêutica dirigida juntamente com o atezolizumab a cada duas, três, ou quatro semanas, administrado via infusão intravenosa no braço (durante um período de 60 minutos para a primeira dose e, se tolerada, durante 30 minutos nas doses sucessivas), geralmente em ambiente hospitalar. A combinação tripla será continuada enquanto for tolerada e o melanoma não progredir.

Como mencionado, a IL-2 é administrada no hospital e requer um internamento de cinco a sete dias por ciclo, na maioria das vezes em ambiente de cuidados intensivos ou de transplante de medula óssea. A infusão é por via intravenosa num tratamento de dois ciclos, cada ciclo administrado três vezes por dia durante cinco dias. Após um intervalo de duas semanas faz-se o segundo ciclo. Um mês após o segundo ciclo, são realizados exames de imagiologia para avaliar se o cancro está a reduzir. Se o tratamento estiver a funcionar, pode receber até um total de seis ciclos de IL-2.

O T-VEC é injetado diretamente no tumor. Como referido, o T-VEC é produzido com um vírus de herpes, pelo que terá que ter cuidado com as mudanças de penso e potencial exposição dos seus familiares, particularmente aqueles que estão imunocomprometidos ou grávidas. A segunda injeção ocorre três semanas após a primeira e depois de duas em duas semanas enquanto existir tumor para injetar. O tratamento pode durar seis ou mais meses.

Agora que tem uma melhor compreensão de como cada tratamento é administrado, aqui ficam algumas perguntas que poderá querer fazer a si próprio e que o ajudarão a considerar qual a melhor opção de tratamento para si:

Terapêutica Dirigida

A terapêutica dirigida é geralmente administrada oralmente (pela boca).

- Como se sente por ter que tomar " comprimidos " todos os dias?
- Vai-se lembrar de tomar a sua medicação duas vezes por dia, todos os dias?
- O trametinib tem que ser armazenado refrigerado. Isto seria um problema para si (por exemplo, ter de manter a medicação à temperatura adequada quando viaja)?
- Quão cuidadoso será a tomar estes comprimidos? E se for necessário que os tome de estômago vazio (pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição)?
- Para a combinação tripla, está disposto a tomar medicamentos todos os dias e a ter que ir também ao hospital para fazer a infusão?

Muitos doentes têm a expectativa que os comprimidos tenham menos efeitos secundários do que os medicamentos intravenosos, mas nem sempre é esse o caso. Pode ter erupções cutâneas ou sentir dores com os medicamentos orais, tal como acontece com uma infusão intravenosa, e pode estar menos preparado mentalmente para efeitos secundários de um medicamento oral do que de uma infusão.

Imunoterapia

A imunoterapia é normalmente administrada por infusão intravenosa num hospital.

- Está disposto a ir ao hospital a cada duas, três, quatro, ou seis semanas?
- Tem transporte e meios para chegar ao hospital?
- Consegue organizar a sua agenda para estar no hospital a cada duas, três, quatro, ou seis semanas?

IL-2 de alta dose

A IL-2 requer hospitalização, e não se sabe antecipadamente quantos ciclos serão necessários.

- Existe um hospital que administre este tratamento de IL-2 perto de si? Se não, está disposto a viajar até lá?
- Está preparado para permanecer no hospital durante os seus tratamentos com IL-2?
- Como não sabe quantos ciclos vai tolerar, tem disponibilidade para ser flexível nos seus planos durante vários meses?

T-VEC

O T-VEC envolve injeções na lesão em regime ambulatorio, e exige que tome algumas precauções de segurança em casa.

- O hospital onde é seguido efetua injeções de T-VEC? Se não, onde fica o hospital mais próximo e está disposto a viajar até ele?
- Está preparado para ir ao hospital para administração das injeções de 2 em 2 semanas (e potencialmente mais se estiver a receber imunoterapia adicional)?
- Tem alguma grávida ou pessoa imunocomprometida em sua casa?
- Tem o apoio de que necessita em casa para tratar das mudanças de penso e eliminação de resíduos?

GRAVIDEZ, FERTILIDADE, E PLANEAMENTO FAMILIAR

Prevenção da Gravidez

Quer seja uma mulher em idade fértil ou um homem sexualmente ativo, é importante que utilize uma contraceção eficaz durante o tratamento e durante o tempo especificado a seguir ao seu término. Estes medicamentos podem causar danos aos fetos. Cada medicação varia nas advertências relacionadas com os danos nos fetos e com o uso de contraceptivos.

Terapêuticas dirigidas

- As pessoas que tomam dabrafenib + trametinib devem utilizar um método eficaz de controlo de natalidade não hormonal, tal como preservativo, diafragma, ou espermicida durante o tratamento e durante quatro meses após a última dose. O método contraceptivo hormonal não é recomendado devido ao potencial de interação com esta combinação de medicamentos
- As pessoas que tomam vemurafenib + cobimetinibe devem usar um método eficaz de controlo de natalidade não hormonal, como preservativo, diafragma, ou espermicida durante o tratamento e durante duas semanas após a última dose. O método contraceptivo hormonal não é recomendado, devido ao potencial de interação com esta combinação de medicamentos
- As pessoas que tomam encorafenib + binimetinib devem utilizar um método eficaz de controlo de natalidade não hormonal, como preservativo, diafragma, ou espermicida durante o tratamento e durante um mês após a última dose. O método contraceptivo hormonal não é recomendado devido ao potencial de interação com esta combinação de medicamentos.

Imunoterapias

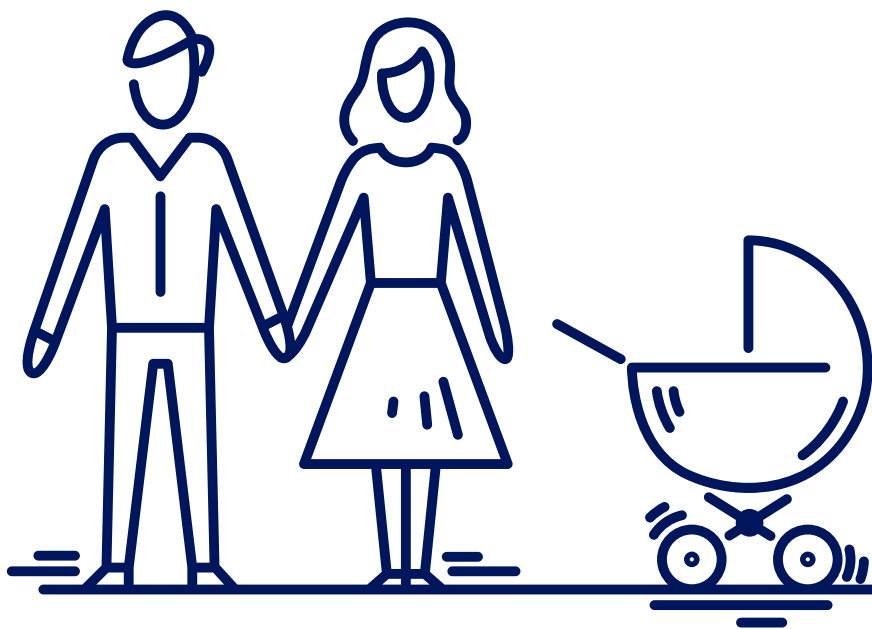
- Em relação ao nivolumab ou pembrolizumab ou à combinação de nivolumab + ipilimumab, deve utilizar um método eficaz de contraceção durante o tratamento e durante seis meses após a última dose de tratamento
- Para o T-VEC, deve utilizar um método eficaz de contraceção durante o tratamento e durante 30 dias após a última administração. As relações sexuais sem preservativo devem ser evitadas. Uma doente que tenha recebido T-VEC deve esperar três meses antes de engravidar. Devem ser tomados cuidados especiais para evitar a exposição de uma mulher grávida ao vírus do herpes, uma vez que este pode ser transmitido ao bebé durante o parto. Contactos próximos que estejam grávidas devem evitar mudar os pensos e entrar em contacto com fluidos do doente durante o tratamento.
- Para a IL-2, os benefícios da terapêutica precisam de ser ponderados face a potenciais danos ao feto.

FERTILIDADE/PLANEAMENTO FAMILIAR

A fertilidade e o planeamento familiar podem ser questões importantes a considerar. Pouco se sabe especificamente sobre o impacto destes medicamentos na fertilidade. O que se sabe é que uma vez descontinuada a terapêutica dirigida, geralmente não há efeitos secundários a longo prazo, e que os medicamentos são rapidamente eliminados do seu sistema. Se utilizar contraceptivos eficazes e não engravidar durante quatro meses após a interrupção do tratamento, é pouco provável que a medicação tenha um efeito a longo prazo sobre a fertilidade.

Com a imunoterapia, as questões de fertilidade são mais complexas devido ao potencial de impacto a longo prazo no sistema imunitário destes medicamentos tanto em homens como em mulheres. Podem ocorrer efeitos secundários (incluindo alterações hormonais, tais como problemas de hipófise ou da tiroide) que podem ter impacto na fertilidade, devido à necessidade de suplementação hormonal adicional. Mais uma vez, no mínimo, deve evitar-se tentar engravidar durante pelo menos seis meses após ter interrompido o tratamento.

É importante ter uma conversa aberta com a sua equipa de oncologia sobre as suas questões de planeamento familiar antes de iniciar o tratamento. Pode também considerar a possibilidade de consultar um especialista em fertilidade que esteja familiarizado com estas questões em doentes oncológicos. Poderá querer discutir se pode congelar alguns dos seus óvulos/esperma antes do tratamento se estiver a considerar tentar engravidar mais tarde. A sua equipa de oncologia poderá ter alguns nomes de especialistas que poderão ajudar.



TOMADA DE DECISÃO PARTILHADA

As seguintes folhas de trabalho podem ser utilizadas para avaliar as opções de tratamento com base nos diferentes fatores que são importantes para si. Existe uma folha para terapêutica dirigida, imunoterapia, e opções de imunoterapia mais agressivas (incluindo abordagens combinadas).

Folha de Trabalho 1: Terapêutica Dirigida

Fatores Considerar	Os Meus Pensamentos	Ponderação do Fator Para Si				
Status do Tumor (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Eficácia esperada do tratamento para a minha situação		1	2	3	4	5
Efeitos Secundários		1	2	3	4	5
Conveniência do tratamento		1	2	3	4	5
Qualidade de Vida		1	2	3	4	5
Considerações Financeiras		1	2	3	4	5
Fertilidade/planeamento familiar		1	2	3	4	5
Outros fatores		1	2	3	4	5

- 1 – Nada Importante
- 2 – Ligeiramente Importante
- 3 – Importante
- 4 – Bastante Importante
- 5 – Muito importante

Folha de Trabalho 2: Tratamento com anti PD-1 isolado (por exemplo, nivolumab ou pembrolizumab)

Fatores a Considerar	Os Meus Pensamentos	Ponderação do Fator Para Si				
Status do Tumor (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Eficácia esperada do tratamento para a minha situação		1	2	3	4	5
Efeitos Secundários		1	2	3	4	5
Conveniência do tratamento		1	2	3	4	5
Qualidade de Vida		1	2	3	4	5
Considerações Financeiras		1	2	3	4	5
Fertilidade/planeamento familiar		1	2	3	4	5
Outros fatores		1	2	3	4	5

- 1 – Nada Importante
- 2 – Ligeiramente Importante
- 3 – Importante
- 4 – Bastante Importante
- 5 – Muito importante

Folha de Trabalho 3: Abordagem de Imunoterapia Agressiva (exemplo, Imunoterapia Combinada, IL-2)

Fatores a Considerar	Os Meus Pensamentos	Ponderação do Fator Para Si				
Status do Tumor (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Eficácia esperada do tratamento para a minha situação		1	2	3	4	5
Efeitos Secundários		1	2	3	4	5
Conveniência do tratamento		1	2	3	4	5
Qualidade de Vida		1	2	3	4	5
Considerações Financeiras		1	2	3	4	5
Fertilidade/planeamento familiar		1	2	3	4	5
Outros fatores		1	2	3	4	5

- 1 – Nada Importante
- 2 – Ligeiramente Importante
- 3 – Importante
- 4 – Bastante Importante
- 5 – Muito importante

PLANEAMENTO DA SOBREVIVÊNCIA E DE CUIDADOS AVANÇADOS

Os doentes com melanoma vivem mais tempo do que nunca, e é importante pensar no impacto da doença e das terapêuticas na sua vida em geral. Terá de abordar os efeitos emocionais e físicos do tratamento. Dados os desafios que enfrenta, poderá querer relacionar-se com outros doentes da comunidade que partilham a sua viagem de diagnóstico de cancro. Poderá ter necessidade de ajuda profissional para enfrentar a ansiedade ou outras emoções fortes associadas ao seu diagnóstico de estágio IV. Talvez responda bem aos tratamentos, mas poderá ter ansiedade em relação à possibilidade de regresso da doença. Poderá desenvolver com a sua equipa de cuidados oncológicos um plano de cuidados de sobrevivência. Este plano ajudá-lo-á a ser proativo na manutenção da sua saúde e a garantir cuidados de seguimento adequados após os tratamentos. Para mais informações sobre este tópico, consulte a página da AIM: <https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/survivorship/>

Ainda que a sua equipa oncológica trabalhe para alcançar os melhores resultados possíveis, é impossível determinar se, e quando, as coisas podem não correr de acordo com o esperado. Para um planeamento antecipado, é melhor explorar diferentes cenários para que possa ter a certeza de que os seus desejos são satisfeitos tanto quanto possível durante a sua viagem oncológica. O planeamento antecipado pode incluir tudo, desde a escolha de um representante de cuidados de saúde, à elaboração de uma carta de orientação prévia, a abordar o seu testamento ou à avaliação das circunstâncias em que desejaria interromper os tratamentos e passar para uma eventual estrutura de cuidados continuados.

Este tipo de planeamento é aconselhável ser realizado quando se sente bem - se adiar por demasiado tempo, pode não estar bem o suficiente para tomar as decisões de forma ponderada. Ou pode não ter oportunidade de fazer qualquer planeamento, o que poderá conduzir a stress e confusão adicionais desnecessários para si e para os seus entes queridos durante um período difícil. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) disponibiliza um recurso sobre este tipo de planeamento que está incluído na secção de **FONTES DE INFORMAÇÃO** no final deste documento.

Reflexões finais

Esperamos que tenha achado este guia útil na avaliação das suas opções no melanoma de estágio IV. O nosso objetivo tem sido capacitá-lo a colaborar com a sua equipa de oncologia para tomar a decisão que é melhor para si. Incluímos na lista que se segue outros recursos que poderá querer consultar ao avaliar as suas opções. Estar informado coloca-o na melhor posição para ter um papel ativo nesta importante decisão.



FONTES DE INFORMAÇÃO

Associação Melanoma Portugal <https://melanomaportugal.pt/>

AIM em Melanoma.

Acrescentar um título: Informação Geral <https://www.aimatmelanoma.org>

Para doentes e cuidadores: <https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/caregiving/>

American Cancer Society [Sociedade Americana do Câncer]. Trabalho Durante o Tratamento de Câncer. <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/stayingactive/working-during-and-after-treatment/working-during-cancer-treatment.html>

O Serviço Nacional de Saúde (SNS) tem vários Hospitais equipados com meios técnicos para o tratamento de melanoma. Os mais importantes são:

- Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.
- Instituto Português de Oncologia, no Porto
- Instituto Português de Oncologia de Coimbra
- Centro Hospitalar Universitário Central Lisboa Norte
- Centro Hospitalar Universitário do Algarve (CHUA)

Outra alternativa é a escolha de um hospital da rede privada, mas é muito dispendioso para a maior parte das pessoas, exceto se tiver um bom seguro de saúde ou outro sistema, como ADSE. Neste caso o problema é a capacidade de pagamento, já que são cobrados todos os serviços prestados.

Recursos Abrangentes para Pacientes e Cuidadores do Centro Nacional de Câncer Abrangente, NCCN Diretrizes para Pacientes. Melanoma. 2018. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma>

Recursos de Paciente. Melanoma: Classificação e Estádio de Melanoma da Pele. Disponível em: https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx



LEITURA APROFUNDADA A PARTIR DA LITERATURA CIENTÍFICA

Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33-44.

Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. (2019). Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:187-194.

Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. (2015). coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med*. 2015;13(Suppl 1):O4.

Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105-2116.

Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:1658-1667.

Daud A, Pavlick AC, Ribas A, et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol*, 2016;34(15 suppl):9510.

Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28:1137-1144.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.

Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. 5-year update on COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) In patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Abs 1041MO. Presented at the ESMO Congress 2021, September 20, 2021.

Elias ML, Behbahani S, Maddukuri S, John AM, Schwartz RA, Lambert WC. Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1719-1725.

Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*. 2019;119:97-106.

Gogas HJ, Ribas A, Chesney J. MASTERKEY-265: A phase III, randomized, placebo (Pbo)-controlled study of talimogene laherparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage IIIB-IVM1c melanoma (MEL). Abstract 10370. Presented on September 18, 2021. ESMO 2021.

Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1835-1844.

Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, et al. Melanoma brain metastases - interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020;89:102083. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102083.

Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019;30:582-588.

Hauschild A, Larkin J, Ribas A, et al. Modeled prognostic subgroups for survival and treatment outcomes in BRAF V600-mutated metastatic melanoma: pooled analysis of 4 randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2018;4:1382-1388.

Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1480-1492.

Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31:3182-3190.

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-1876.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535-1546.

Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017;28:1631-1639.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:444-451.

National Cancer Institute SEER Database Program. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. Accessed September 7, 2021.

Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, et al. Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(15_suppl):9020.

Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-year follow-up results of a phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26:46-53.

Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell.* 2017;170:1109-1119.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.027. Erratum in: *Cell.* 2018 Aug 9;174(4):1031-1032.

Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014;15:954-965. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70301-8. Epub 2014 Jul 15. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2014;15:417.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:908-918.

^aRobert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39.

^bRobert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-32.

^aRobert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:626-636.

^bRobert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1239-1251.

AGRADECIMENTOS

Este documento foi produzido através de uma colaboração entre a AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica, LLC.

Gostaríamos de agradecer à nossa equipa de consultores por ter orientado e revisto o conteúdo do documento:

Anna Pavlick, BSN, MSc, DO, MBA
Professora de Medicina, Divisão de Hematologia & Oncologia Médica
Weill Cornell Medicine College
Nova Iorque, Nova Iorque

Michael A. Postow, MD
Co-Líder, Equipa de Gestão de Melanoma
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Professor Assistente de Medicina
Weill Cornell Medical College
Nova Iorque, Nova Iorque

A elaboração deste guia foi apoiado por subsídios educacionais sem restrições da Alkermes; Amgen; Bristol Myers Squibb; e Novartis Pharmaceutical Corporation.

SOBRE A AIM AT MELANOMA

Ao liderar e financiar iniciativas de investigação que mudam o paradigma, ao instruir os doentes, profissionais de saúde, e público; e defendendo os sobreviventes e as suas famílias, o objetivo da AIM at Melanoma é eliminar esta doença durante a nossa existência e ao mesmo tempo melhorar as vidas daqueles que ela afeta.

Fundada em 2004, AIM at Melanoma é uma fundação global dedicada a encontrar tratamentos mais eficazes e, em última instância, a cura para o melanoma.

A AIM at Melanoma dedica-se a:

Inovação na investigação do Melanoma

Acreditamos que a cura para o melanoma será encontrada mais rapidamente se reunirmos os principais investigadores mundiais e financiarmos a sua investigação colaborativa. As nossas iniciativas globais de investigação transformadoras de paradigma, incluindo o International Melanoma Tissue Bank Consortium, estão preparadas para reformular o futuro do melanoma.

Legislação, política e advocacia

Somos a voz respeitada de melanoma em toda a nação. Quando os medicamentos são aprovados, a legislação é elaborada, e a investigação é avaliada, a AIM está à mesa, falando alto e claramente em nome dos doentes e das suas famílias. Somos conselheiros de confiança para as agências governamentais, comissões médicas e empresas farmacêuticas sobre temas críticos que afetam os doentes com melanoma.

Informação e Apoio

Tanto nos Estados Unidos como a nível global, fornecemos recursos sobre melanoma abrangentes e fáceis de aceder para doentes e profissionais de saúde. Os apoios disponibilizados pela AIM a doentes, familiares e cuidadores - como o nosso serviço Ask an Expert, que permite aos doentes contactar um médico assistente de melanoma com as suas perguntas, e o nosso programa Peer Connect, que coloca em contacto doentes recém-diagnosticados com veteranos de melanoma – servem de modelo para outras fundações de cancro.

APÊNDICE: DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO DO MELANOMA DA ESTÁDIO IV

INTRODUÇÃO

Esta secção abrange algumas das formas através das quais seu oncologista irá diagnosticar e avaliar o melanoma de estágio IV. Após o diagnóstico de um doente com doença de Estádio IV, muitos destes testes podem também ser repetidos durante a fase de monitorização.

SINAIS CLÍNICOS DA DOENÇA DE ESTÁDIO IV

O melanoma da estágio IV pode ser considerado uma hipótese com base em exames de imagiologia, ou através de sintomas que tenham preocupado a sua equipa médica. Estes sintomas podem incluir:

- Gânglios linfáticos duros ou inchados
- Amarelecimento da pele
- Caroço duro na pele
- Acumulação de fluidos na zona do ventre
- Fadiga
- Dor de estômago
- Perda de peso

Alguns sintomas específicos podem ser associados à propagação do melanoma para certas regiões do corpo. Por exemplo, dificuldade em respirar ou uma tosse que não desaparece pode estar relacionada com metástases pulmonares. Uma forte dor de cabeça ou convulsões podem ser causadas por melanoma que se tenha espalhado para o cérebro. Portanto, é importante manter-se em estreita comunicação com a sua equipa de médica sobre novos (e inexplicáveis) sintomas após ter sido diagnosticado com melanoma, independentemente do estágio. Alguns destes sintomas que estão associados a áreas específicas de propagação do cancro são apresentados na Figura A.

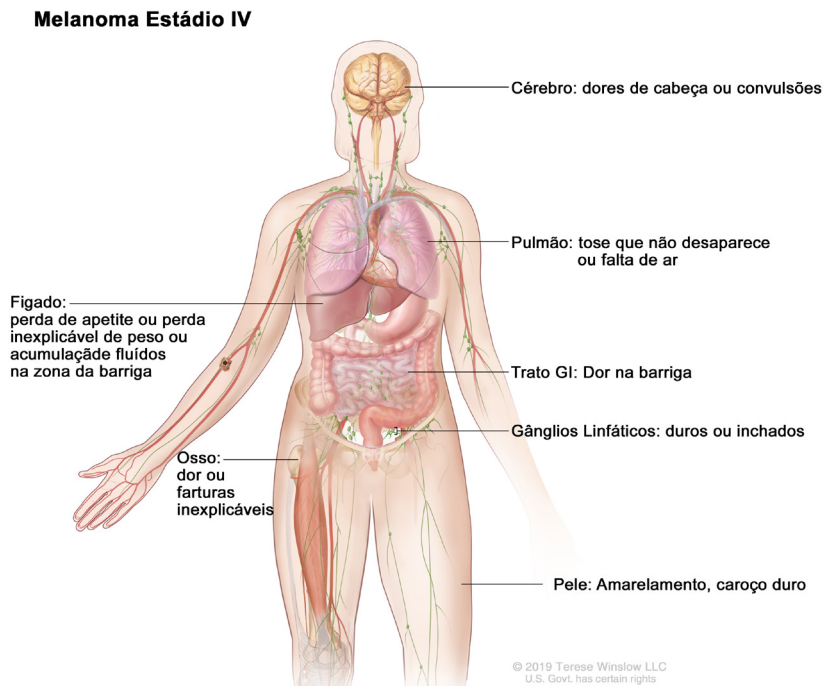


Figura A: Sintomas específicos associados ao melanoma que se espalhou para diferentes regiões do corpo. Adaptado com a permissão de Terese Winslow.

Para além da avaliação clínica, a sua equipa oncológica utilizará a imagiologia e uma série de testes de patologia para determinar a extensão do cancro e as suas características.

IMAGIOLOGIA

A imagiologia implica tirar fotografias do que se passa dentro do seu corpo. Os exames de imagem são ferramentas muito importantes que a sua equipa oncológica irá utilizar para diagnosticar e monitorizar o melanoma da estágio IV. Estes exames são úteis para procurar e avaliar metástases. Aqui fornecemos uma breve visão geral de alguns desses exames de imagem.

A **tomografia computadorizada (TC) ou tomografia axial computadorizada (TAC)** é uma técnica de digitalização de imagens que utiliza raios X de diferentes ângulos para fazer uma imagem tridimensional do interior do seu corpo. As tomografias computadorizadas podem ser utilizadas com ou sem um material chamado contraste. Os **materiais de contraste** são substâncias que ajudam a fazer sobressair certas áreas ou estruturas do corpo. Isto ajuda a tornar as imagens que o radiologista vê mais fáceis de interpretar. Podemos considerar que as tomografias computadorizadas nos ajudam a encontrar tumores e a descobrir a sua estrutura.

A **tomografia por emissão de positrões (PET)** é um exame que utiliza uma droga radioativa (um marcador). O marcador é injetado por via intravenosa e fixa-se em partes do corpo que estão a usar muito açúcar para crescer. Podemos pensar nisto como um teste à função (atividade) das células. Uma área que "acende" numa PET pode ser uma área que tem cancro ou uma área inflamada por artrite ou lesão. Como este exame pode captar outras coisas que não são cancro, é frequentemente utilizado juntamente com uma tomografia computadorizada, como descrito a seguir.



O **PET/TC** é um método de imagem que combina a TC com a PET para fornecer informação detalhada sobre a estrutura (TC) e a função (PET) das células e tecidos no corpo. A sobreposição ajuda o radiologista a estar seguro de que uma região de interesse é, de facto, cancro, como por exemplo quando as imagens de TC e PET se alinham. Um exemplo de uma sobreposição de PET/TC é apresentado na Figura B.

A **ressonância magnética (RM)** é uma técnica de digitalização que utiliza ímanes e ondas de rádio para gerar imagens dos órgãos do corpo (ver Figura C). Não utiliza raios X. Por vezes, o exame é utilizado com contraste, outras vezes não o é. A ressonância magnética é o melhor exame para a obtenção de imagens do cérebro. **Como o melanoma se propaga frequentemente para o cérebro, todos os doentes com melanoma de estágio IV devem fazer, se possível, uma ressonância magnética ao cérebro.** Contudo, algumas pessoas não podem fazer este exame por terem metais nos seus corpos ou por outras razões. Estas pessoas, se necessário, devem então fazer uma TC ao cérebro. A RM também pode ser usada para fazer imagens de outras áreas do corpo onde há tecidos moles para serem avaliados. Não há radiação associada a um exame de ressonância magnética.

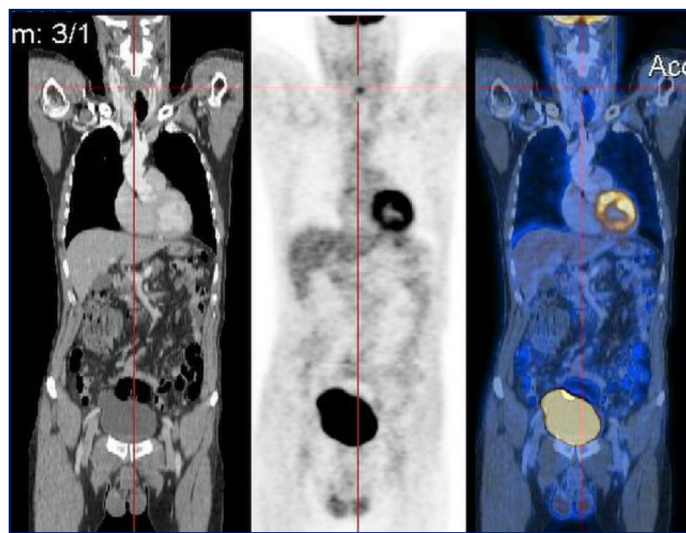


Figura B. TC (imagem à esquerda) PET (imagem central), e PET/TC (imagem à direita) mostrando os resultados sobrepostos. Reproduzido do Wikimedia Commons, cortesia da Creative Commons Attribution.

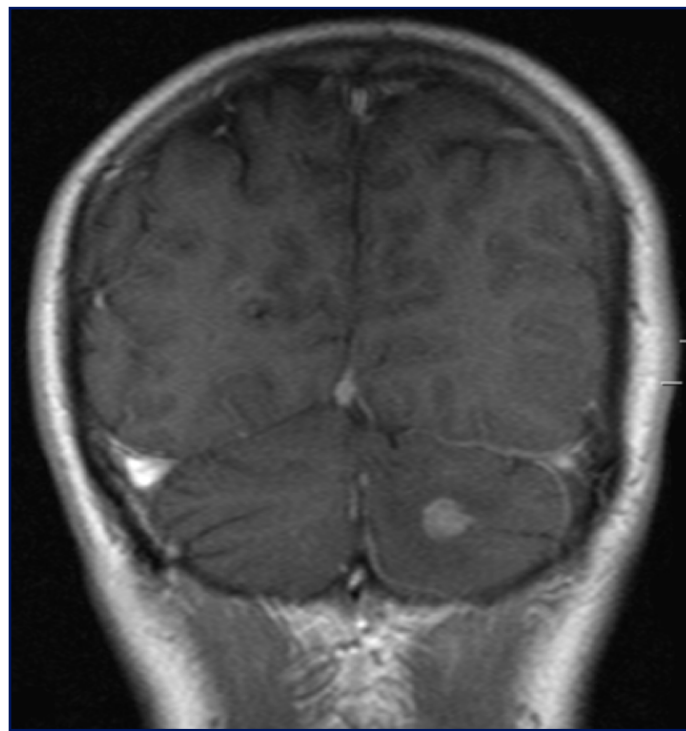


Figura C. RM do cérebro apresentando metástases (áreas brancas). De Wikimedia Commons, cortesia de Nevil Dilmen.

BIÓPSIA

Se o seu exame de imagem ou exame clínico sugerir que tem melanoma de estágio IV, muito provavelmente será utilizada uma biópsia para o confirmar. A biópsia também pode ser utilizada para obter mais tecido para análise adicionais por um patologista que sejam consideradas importantes. Os tipos de biópsias que podem ser realizadas são discutidos em seguida.

Biópsia de pele: Se houver suspeita de metástases longe do melanoma primário, será submetido a uma biópsia de pele. Tal implica retirar a lesão ou caroço e enviar para o laboratório para ser testado.

Biópsia com agulha fina: O médico utiliza uma agulha fina e oca para remover um pequeno pedaço de tecido para ver se o cancro está presente. É frequentemente utilizada para avaliar os gânglios linfáticos ou outras estruturas. Um anestésico local é por vezes utilizado para anestésiar a área em questão. Se for necessário verificar uma estrutura longe da superfície do corpo, como o fígado ou o pulmão, um exame de imagem como uma ecografia (exame de imagem usando ondas sonoras) ou uma TAC podem ser utilizados para guiar a agulha até ao local/órgão de interesse.

Biópsia agulha "core": Esta biópsia utiliza uma agulha com um diâmetro maior do que uma biópsia de agulhas finas. Este tipo de biópsia é tipicamente utilizado para a recolha de tumores maiores. Com este procedimento, o médico remove um pequeno cilindro de tecido (talvez com aproximadamente 1,6 mm de diâmetro e 13 mm de comprimento).

Biópsia excisional ou incisional: Neste tipo de biópsia, todo o tumor (biópsia excisional) ou uma pequena parte de um grande tumor (biópsia incisional) são removidos. Este tipo de biópsia frequentemente é realizada com anestesia local ou regional. No entanto, se o tumor estiver dentro do peito ou abdómen (barriga) pode requerer anestesia geral, o que significa administração de medicamentos que o colocam num sono profundo.

Biópsia excisional do gânglio linfático (remoção cirúrgica): Nesta técnica de biópsia, é removido todo um gânglio linfático aumentado. É por vezes utilizada quando a dimensão alargada do gânglio linfático sugere que o melanoma atingiu todo o gânglio.

Biópsia Endoscópica: é um procedimento em que o médico utiliza um tubo espesso e flexível com iluminação associada (um endoscópio) para observar o interior de diferentes partes do corpo. O endoscópio pode então ser utilizado para recolher amostras de tecido que se suspeitem ser cancro. Este tipo de biópsia pode ser utilizado para obter uma amostra do esófago, pulmões, ou intestinos.

Biópsias laparoscópicas, toracoscópicas, e mediastinoscópicas: Estes tipos de biópsias são utilizados para alcançar áreas que um endoscópio não consegue alcançar. Para este tipos de biópsias, o cirurgião penetra até à região e depois passa um tubo para observar o interior e fazer a biópsia. O termo antes do endoscópio explica que parte do corpo está a ser analisada (por exemplo, a biópsia toracoscópica é retirada do tórax).