



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Fisiopatologia e Farmacoterapia do Melanoma

Carolina Maciel Correia

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Fisiopatologia e Farmacoterapia do Melanoma

Carolina Maciel Correia

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2024

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados nos textos e constam da listagem de referências incluída.

Carolina Maciel Correia

Faro, setembro de 2024

Copyright© 2024 Carolina Maciel Correia

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de reportórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Fisiopatologia e Farmacoterapia do Melanoma

“Success isn't about the end result, it's about what you learn along the way.”

Vera Wang

Fisiopatologia e Farmacoterapia do Melanoma

Agradecimentos

A presente Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, determina a fase final de uma etapa muito desejada por mim, após cinco anos de formação e aprendizagem. Por esse motivo, gostava de agradecer a todas as pessoas que fizeram parte deste meu percurso de aprendizagem e que de certa forma contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Primeiramente, gostava de agradecer à Universidade do Algarve, pela oportunidade de realizar o Mestrado Integrado e a todos os Professores que o integram e que tanto me ensinaram neste meu percurso académico.

Ao Professor Doutor Jaime Conceição, por ter aceitado ser meu orientador nesta Dissertação. O seu conhecimento, as competências científicas e sugestões relevantes foram extremamente importantes.

A todos os meus colegas de turma que fizeram parte desta minha caminhada e um obrigado em especial aos meus amigos mais chegados, dos quais sem eles, esta jornada não teria tido o mesmo brilho.

Ao meu avô António e à minha avó Esperança, pelas conversas reconfortantes, ao meu pai Marcelino, à minha mãe Carmelita e à minha irmã Sofia, por sempre acreditarem nas minhas potencialidades e por me apoiarem incondicionalmente em todas as fases da minha vida.

Resumo

O melanoma é uma neoplasia maligna que resulta da proliferação anormal dos melanócitos e está associado a diversas alterações moleculares, principalmente nas vias de sinalização MAPK e PI3K/AKT/mTOR, presentes na metastização tumoral. Clinicamente, o melanoma pode ser classificado em quatro subtipos principais, melanoma de extensão superficial, lentigo maligno, melanoma acrolentiginoso e melanoma nodular. Nas últimas décadas, verificou-se um aumento significativo na sua incidência, com uma triplicação dos casos entre 1975 e 2020. De entre os vários tipos de cancro da pele, o melanoma é o que possui menor número de casos, mas com maior número de mortes, sendo o mesmo responsável por 90% das mortes associadas ao cancro da pele.

O tratamento do melanoma varia de acordo com o estágio e a localização do tumor, sendo a cirurgia a abordagem terapêutica mais comum. Nos últimos anos, o tratamento do melanoma evoluiu consideravelmente devido a uma melhoria ao nível da compreensão biológica acerca da patologia. No passado, o tratamento padrão para estádios avançados baseava-se essencialmente na quimioterapia, com o uso de dacarbazina, interleucina-2 em altas doses e interferões. Atualmente, novas terapias têm transformado o prognóstico dos doentes, nomeadamente a imunoterapia e a terapia-alvo.

A imunoterapia, que inclui anticorpos monoclonais responsáveis pelo bloqueio de pontos de controlo imunológicos (*checkpoints*), como os anti-CTLA-4 (ipilimumab) e anti-PD-1/PDL-1 (pembrolizumab e nivolumab), tem demonstrado grande eficácia. Por outro lado, a terapia-alvo, através de inibidores de tirosina quinase BRAF e MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib e encorafenib/binimetinib), tem-se revelado eficaz, particularmente em doentes com mutações no gene BRAF, que ocorrem em 40 a 60% dos casos de melanoma, sendo a mutação BRAF^{V600E} a mais comum, acometendo 90% destas.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde e especialista em medicamentos, desempenha um papel crucial na otimização da farmacoterapia delineada, assim como na gestão e prevenção da doença, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Palavras-chave: Melanoma; Fisiopatologia; Farmacoterapia; Medidas não farmacológicas; Farmacêutico.

Abstract

Melanoma is a malignant neoplasm that results from the abnormal proliferation of melanocytes and is associated with various molecular alterations, primarily in the MAPK and PI3K/AKT/mTOR signalling pathways, which are critical for tumour metastasis. Clinically, melanoma can be classified into four main subtypes, namely superficial spreading melanoma, lentigo maligna, acral lentiginous melanoma, and nodular melanoma. Over the past few decades, a significant increase in its incidence has been observed, with a threefold rise in cases between 1975 and 2020. Among the different types of skin cancer, melanoma has the lowest number of cases but the highest mortality rate, accounting for 90% of deaths related to skin cancer.

The treatment of melanoma varies according to the stage and location of the tumour, with surgery being the most common therapeutic approach. In recent years, melanoma treatment has evolved considerably due to an improved understanding of the disease's biological mechanisms. In the past, standard treatment for advanced stages was primarily based on chemotherapy, including dacarbazine, high-dose interleukin-2, and interferons. Currently, new therapies have transformed patient prognosis, particularly immunotherapy and targeted therapy.

Immunotherapy, which involves monoclonal antibodies responsible for blocking immune checkpoints such as anti-CTLA-4 (ipilimumab) and anti-PD-1/PDL-1 (pembrolizumab and nivolumab), has shown great efficacy. On the other hand, targeted therapy, through BRAF and MEK tyrosine kinase inhibitors (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib and encorafenib/binimetinib), has proven effective, particularly in patients with BRAF mutations, which occur in 40-60% of melanoma cases, with the BRAF^{V600E} mutation being the most common, accounting for 90% of these mutations.

As a healthcare professional and medication specialist, the pharmacist plays a crucial role in optimizing the outlined pharmacotherapy, as well as in disease management and prevention, contributing to improved patient quality of life.

Keywords: Melanoma; Pathophysiology; Pharmacotherapy; Non-pharmacological measures; Pharmacist.

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract.....	v
Lista de Figuras	ix
Lista de Quadros.....	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
1. Introdução.....	1
2. Pele.....	2
3. Melanoma.....	4
3.1 Definição	4
3.2 Classificação.....	6
3.3 Estadiamento	9
3.4 Diagnóstico.....	13
3.5 Epidemiologia.....	14
3.6 Fatores de risco.....	16
3.7 Prevenção.....	17
4. Fisiopatologia.....	18
4.1 Nevo Melanocítico	20
4.2 Nevo displásico (Lesão intermediária).....	20
4.3 Melanoma <i>in situ</i> (Fase de crescimento radial).....	20
4.4 Melanoma invasivo (Fase de crescimento vertical)	21
4.5 Melanoma Metastático	21
4.6 Principais Vias de Sinalização presentes na evolução do Melanoma	23
4.6.1 Via de Sinalização MAPK.....	23
4.6.2 Via de Sinalização PI3K/AKT/mTOR	23
4.6.3 Outras Vias de Sinalização presentes na evolução do Melanoma.....	25
4.6.3.1 CDKN2A.....	25
4.6.3.2 Via de sinalização WNT.....	25

5. Tratamento do Melanoma	26
5.1 Cirurgia.....	28
5.2 Algoritmo de Tratamento	29
5.2.1 Imunoterapia.....	32
5.2.1.1 Inibidores PD-1/PDL-1	37
5.2.1.2 Inibidores CTLA-4	42
5.2.1.3 Imunoterapia Combinada	45
5.2.2 Terapia Dirigida.....	48
5.2.2.1 Inibidores BRAF/MEK	50
5.2.3 Quimioterapia	56
5.3 Fármacos em Desenvolvimento.....	59
6. Papel do Farmacêutico	62
7. Conclusão	67
Bibliografia.....	71
Anexos	83

Lista de Figuras

Figura 2.1 - Diagrama tridimensional da pele. Adaptado de (11).....	3
Figura 3.1 - Fotografias ilustrativas dos principais tipos de melanomas. A) Melanoma Nodular. B) Melanoma de extensão superficial, localizado na perna. C) melanoma Acrolentiginoso, localizado na planta do pé. D) Melanoma Lentigo Maligno, localizado na face. Adaptado de (11,25).....	8
Figura 3.2 - Representação dos estádios de melanoma. Adaptado de (33,35).....	11
Figura 3.3 - Progressão de uma lesão pigmentada de nevo melanocítico a melanoma. Adaptado de (39).....	14
Figura 4.1 - Visão sistemática das vias de sinalização MAPK e P13K/AKT. Adaptado de (56, 60).....	24
Figura 5.1 - Algoritmo de tratamento do melanoma metastático ressecável. Adaptado de (7).....	30
Figura 5.2 - Algoritmo de tratamento do melanoma metastático irressecável. Adaptado de (7).....	31
Figura 5.3 - Demonstração sistemática do mecanismo de ação do Tebentafusp. Adaptado de (84).....	34
Figura 5.4 - Esquema do mecanismo de ação dos Inibidores PD-1. Adaptado de (89)...	37
Figura 5.5 - Estrutura tridimensional do Pembrolizumab em complexo com o domínio extracelular da PD-1. Adaptado de (90).....	38
Figura 5.6 - Estrutura tridimensional do Nivolumab em complexo com o domínio extracelular da PD-1. Adaptado de (90).....	40
Figura 5.7 - Estrutura tridimensional do Ipilimumab em complexo com o ponto de controlo imunológico CTLA-4. Adaptado de (94).....	42
Figura 5.8 - Mecanismo de ação do anticorpo monoclonal humano anti-CTLA-4 ipilimumab. Adaptado de (95).....	43
Figura 5.9 - Representação da estrutura química do Dabrafenib. Adaptado de (101)...	50
Figura 5.10 - Representação da estrutura química do Trametinib. Adaptado de (103)...	50

Lista de Quadros

Quadro 3.1 - Classificação do melanoma. Adaptado de (29).....	6
Quadro 3.2 - Classificação TNM e diferentes estádios, de acordo com a 8. ^a edição da AJCC. Adaptado de (26,35-37).....	12
Quadro 4.1 - Mutações presentes no desenvolvimento do melanoma, de acordo com as suas classificações. Adaptado de (50).....	22
Quadro 5.1 - Sistematização dos fármacos usados na terapia sistêmica do melanoma metastático (7,66).....	27
Quadro 5.2 - Estimativas da frequência dos efeitos adversos mais comuns da imunoterapia. Adaptado de (83).....	33
Quadro 5.3 - Efeitos adversos frequentes da terapia dirigida com inibidores BRAF/MEK. Adaptado de (99).....	49

Lista de Abreviaturas

ACT - Terapia Celular Adotiva

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

ALM - Melanoma Acrolentiginoso

APC - Células Apresentadoras de Antígeno

ASCO - *American Society of Clinical Oncology*

BRAF - B-raf serina-treonina quinase

CAR - Terapia com Células T com Recetor de Antígeno Quimérico

CC - Camada Córnea

CDKN2A - Inibidor de Quinase Dependente de Ciclina 2A

CSD - Dano Solar Cumulativo

CTLA-4 - Antígeno 4 do linfócito T Citotóxico

CYSLTR2 - Recetor de Cisteinil Leukotrieno 2

DTIC - Dacarbazina

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

FDA - *Food and Drug Administration*

Gp 100 - Glicoproteína 100

IARC - Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro

IL-2 - Interleucina-2

LDH - Lactato desidrogenase

LMM - Melanoma Lentigo Maligno

MAPK - *Mitogen-activated protein kinase*

MC1R - Recetor de Melanocortina 1

MEK - Proteína Quinase Ativada pelo Mitogénio

MES - Melanoma de Extensão Superficial

MHC - Complexo de Histocompatibilidade Maior

MN - Melanoma Nodular

MNC - Melanoma do Nevo Congénito

NARS - *NRAS proto-oncogene GTPase*

NCBD - *National Cancer Data Base*

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NK - *Natural Killer*

OMS - Organização Mundial de Saúde

ORR - Taxa de Resposta Objetiva

PD-1/PDL-1 - Proteína de morte celular programada 1/ligando da proteína de morte celular programada 1

PLCB4 - Fosfolipase C Beta 4

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RTK - Recetor Tirosina Cinase

RUV - Radiação Ultravioleta

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

SLC - Síndrome de Libertação de Citocinas

SNC - Sistema Nervoso Central

TCR - Recetor de Células T

TIL - Terapia com Linfócitos Infiltrantes Tumorais

UV - Ultravioleta

VEGFR-1 - Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular-1

1. Introdução

O melanoma é um tipo de cancro de pele que tem vindo a aumentar a sua incidência ao longo dos anos, representa a neoplasia cutânea mais agressiva e com maior mortalidade, uma vez que a sua taxa de sobrevivência média é de 6 a 9 meses, o melanoma maligno é um problema de saúde pública (1,2). Este tipo de cancro decorre de uma transformação neoplásica dos melanócitos, que são células que conferem pigmento à pele, produzem melanina e protegem as células cutâneas das radiações solares (3). Pode ser dividido em quatro subtipos principais e mais comuns, que são: o melanoma de extensão superficial (MES), lentigo maligno (LMM), acrolentiginoso (ALM) e nodular (NM), contudo existem outros tipos de melanomas como por exemplo o uveal, da mucosa, spitzóide, entre outros (4). Existem vários fatores de risco que podem estar associados ao aparecimento do melanoma maligno, podem ser de origem endógena, como alterações genéticas, características fenotípicas e história pessoal e/ou familiar, e de origem exógena como os fatores ambientais, sendo a radiação solar o maior fator de risco desta neoplasia (5).

Antes de 2010, as terapêuticas existentes para o melanoma metastático eram pouco efetivas e o tratamento padrão do melanoma em estágio avançado, durante várias décadas, era a quimioterapia paliativa, com utilização da dacarbazina. Com o avanço da investigação foram descobertas novas terapias, que revolucionaram o tratamento padrão desta neoplasia. A imunoterapia que consiste em inibidores PD-1 e inibidores CTLA-4, e a terapia dirigida que são inibidores BRAF e MEK, estes tornaram-se o tratamento de primeira linha para o melanoma metastático, deixando assim a quimioterapia e radioterapia em segundo plano, uma vez que para além da baixa eficácia terapêutica, apresentavam elevados efeitos indesejáveis (6,7).

O farmacêutico, dentro deste tema, apresenta diversas funções, uma vez que em farmácia comunitária pode ajudar na prevenção, educação à população e alívio de sintomas provocados pelo tratamento do melanoma metastático, enquanto o farmacêutico hospitalar está responsável pela preparação da medicação e monitorização do doente (8).

Os objetivos principais desta Dissertação são rever a incidência, prevalência, classificação, estadiamento e fisiopatologia do melanoma; referir a farmacoterapia realçando os princípios fármacos antineoplásicos; mencionar as principais medidas não farmacológicas; e evidenciar o papel do farmacêutico enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento.

Relativamente à metodologia, recorreu-se a análise documental de artigos científicos, *guidelines* e livros técnicos. A pesquisa foi iniciada a 14 de fevereiro de 2024 e terminou a 23 de julho de 2024.

2. Pele

A pele é a camada mais externa do corpo representa o maior órgão do sistema humano. As principais funções deste órgão são: regular a temperatura corporal e funciona como barreira para proteger o organismo de lesões mecânicas, microrganismos, substâncias presentes no ambiente e radiações solares (9).

É um órgão composto por três camadas (**Figura 2.1**), a hipoderme que representa a camada mais profunda da pele, constituída pelo tecido adiposo e desempenha funções de isolamento térmico, armazena energia sob a forma de gordura e protege os órgãos vitais (10). Acima da hipoderme, encontra-se a derme, é a camada mais espessa e é composta por nervos, que confere a parte sensorial da pele, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, a nível celular, estão presentes os fibroblastos que sintetizam o colagénio e a elastina, os fagócitos, os linfócitos e os mastócitos que vão auxiliar na resposta imunitária. Acima da derme encontra-se a epiderme, que se divide pela camada basal, espinhosa, granulosa e córnea, é constituída essencialmente por várias camadas estratificadas de queratinócitos. Dentro da epiderme, ocorre o processo de queratinização, isto é, os queratinócitos diferenciam-se, movimentando-se a partir da camada basal até à camada córnea (CC). Ao alcançarem esta camada mais externa da epiderme, as células tornam-se anucleadas e achatadas, designando-se por corneócitos que são posteriormente eliminados pelo processo de descamação da pele (9-11). Para além dos queratinócitos existem ainda os melanócitos que sintetizam a melanina, sendo ela responsável pela pigmentação da pele e proteção contra radiação ultravioleta. As células de Merkel permitem a perceção sensorial e as células de *Langerhans* apresentadoras de antígenos, são responsáveis pelos processos imunológicos da pele (10, 12).

Assim sendo, a pele, apresenta funções de síntese, metabolismo e defesa imunitária, relativamente à defesa imunitária, existem dois tipos de resposta imune, a resposta inata que é a primeira linha de defesa, representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, tais como a barreira epitelial, os fagócitos, células dendríticas e células *Natural Killer* (NK) e a resposta adquirida sendo desenvolvida ao longo da vida, tais como os anticorpos e as células T efetoras, induzidos pelos linfócitos B e linfócitos T, respetivamente (11,13).

Os melanócitos também são importantes na resposta imunitária, uma vez que protegem contra a radiação ultravioleta (UV), o colagénio confere resistência à pele protegendo-a contra agressões externas e os queratinócitos promovem a resposta imunológica (11).

Quanto às funções de síntese e de metabolismo, a síntese de vitamina D é a que tem maior expressão metabólica, sempre que ocorre uma exposição à luz ultravioleta, ajudando à sua absorção. Por último, a pele tem a capacidade de eliminar substâncias tóxicas ao organismo através das glândulas sudoríparas e sebáceas (11,14).

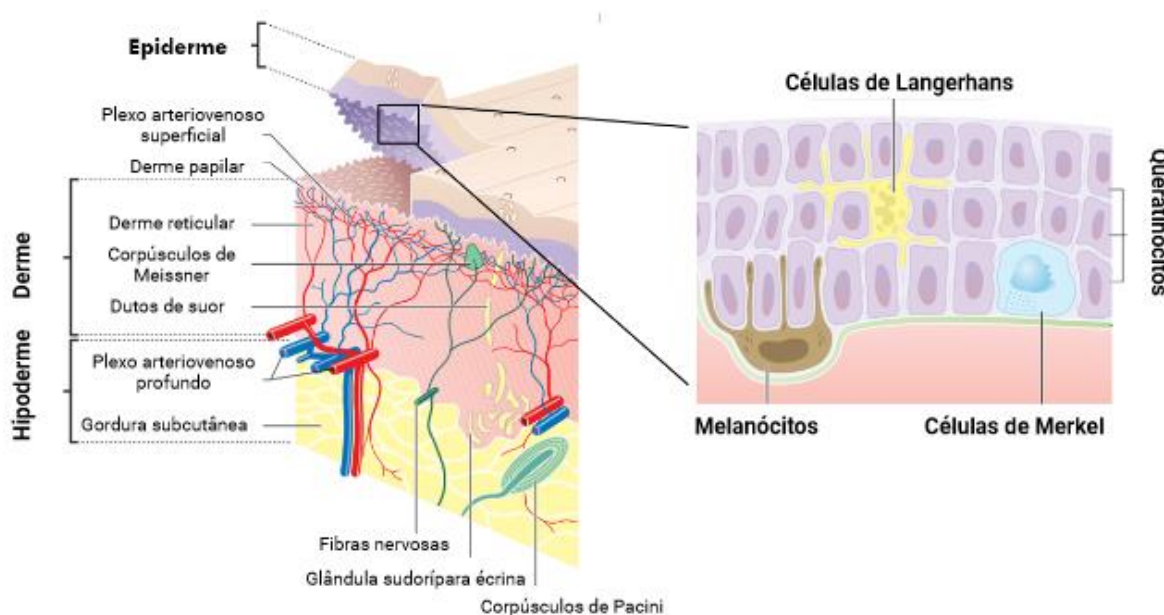


Figura 2.1 - Diagrama tridimensional da pele. Adaptado de (11).

A classificação de *Fitzpatrick* consiste em seis fotótipos de pele diferentes, ajuda a entender como a pele responde à radiação UV e como podemos protegê-la de maneira mais eficaz (15). As peles com fotótipos mais escuros são mais ricas em melanina, e por isso, têm uma maior tolerância aos raios solares, enquanto os fotótipos mais claros têm uma menor tolerância (16). O melanoma, segundo alguns estudos, é mais comum em populações de pele branca, no entanto, o fotótipo de pele não é o maior fator de risco para esta patologia, mas sim a exposição à luz solar. As peles com um fotótipo mais escuro, apesar de não serem tão suscetíveis a desenvolverem melanoma, quando há o surgimento desta neoplasia, são normalmente diagnosticados em estádios mais avançados, o que resulta em prognósticos menos promissores. (16,17).

3. Melanoma

3.1 Definição

Todos os anos, na Europa, mais de 150.000 novos casos de melanoma são relatados e mais de 25.000 vidas são perdidas para este tumor. Nos Estados Unidos da América, o melanoma subiu para o quinto lugar de câncros mais frequentes na população, e, relativamente à Europa Ocidental, encontra-se em sexto lugar. A incidência desta patologia tem vindo a aumentar de forma contínua, os avanços em terapias inovadoras e diagnósticos precoces têm vindo a controlar a mortalidade deste cancro (18).

O melanoma é um tipo de cancro que ocorre nos melanócitos, isto é, nas células que produzem o pigmento da pele. Os melanócitos estão localizados na epiderme da pele, mais propriamente na camada basal da mesma. Resulta do crescimento celular descontrolado de células tumorais malignas, essas células tumorais, são combinação de alterações genéticas que levam à transformação neoplásica e escapam aos sinais inibitórios do sistema imunitário. Ao longo do tempo, foram descobertas várias vias de sinalização molecular de diferentes tipos de melanomas, que permitiu estudar novas ferramentas para o desenvolvimento de terapias mais adequadas e eficazes (19, 20).

A maioria dos melanomas são cutâneos, no entanto, podem aparecer noutras partes do corpo que possuam tecidos pigmentados, tais como a retina dos olhos, mucosas (nariz, áreas genitais, interior da cavidade bucal) (20).

O primeiro sintoma e o mais comum é o aparecimento de um sinal suspeito, isto é, um sinal já existente ou não, à superfície da pele da pessoa, que com a exposição solar e o avançar do tempo muda de forma e característica, podendo direcionar o seu crescimento inicialmente na horizontal/ radial pelas camadas superficiais da pele e posteriormente na vertical, sendo este último mais perigoso uma vez que pode alcançar vasos sanguíneos e/ou vasos linfáticos, que vão potenciar a metastização do tumor. Normalmente caracteriza-se por ter um aspeto assimétrico, uma coloração heterogénea, bordos irregulares e mal definidos (11, 20).

Existem vários fatores associados ao desenvolvimento desta patologia. A suscetibilidade genética, a história pessoal e familiar de melanoma, a idade, o número de nevos melanocíticos, todavia, a exposição à luz solar mais propriamente, à radiação UV, é dos fatores de risco mais importantes para desencadear esta patologia (21).

Relativamente ao desenvolvimento desta patologia, pode ser dividida em cinco estádios diferentes, inicialmente o estágio 0 (melanoma *in situ*), que está confinado apenas à camada superior da pele, o estágio I ou fase de crescimento radial, onde ocorre o crescimento de células tumorais na epiderme, o estágio II, caracterizado por um crescimento vertical já com invasão da derme, o estágio III, já estão inseridas metástases nos gânglios linfáticos, e por último, no estágio IV, já há disseminação em outras partes do organismo (20, 22).

Existem quatro tipos anatomo-clínicos principais de melanoma, a saber: melanoma de crescimento superficial (70% dos melanomas), lentigo maligno (4 a 10% dos melanomas), melanoma acrolentiginoso (2 a 8% dos melanomas) e melanoma nodular (15% dos melanomas). Com menor frequência, existem ainda o melanoma desmoplásico, melanoma tipo animal, melanoma nevíide e melanoma das mucosas (23).

3.2 Classificação

Existem diferentes tipos de classificação, a Organização Mundial de Saúde (OMS), por exemplo, divide os melanomas que estão relacionados diretamente com a exposição solar e aqueles que estão relacionados com mutações, sítio anatómico e epidemiologia. Aqueles que estão relacionados com a exposição solar, é evidenciado um grau histopatológico de dano solar cumulativo (CSD) da pele circulante evidenciado pela elastose solar, resultante da degeneração das fibras da derme, que pode ser alto ou baixo (24,26,28).

A divisão da classificação do melanoma encontra-se representada no **Quadro 3.1**.

Quadro 3.1 - Classificação do melanoma. Adaptado de (29).

Melanomas associados a dano solar cumulativo (CSD)		Melanomas nem sempre associados a dano solar cumulativo (CSD)		Melanomas nodulares		
Alta RUV	Melanoma Lentigo Maligno	Sem RUV	Acrolentiginoso	Sem RUV ou variada RUV	Melanoma Nodular	
			Melanoma da mucosa			
	Melanoma Desmoplásico	Sem RUV ou baixa RUV	Melanoma Spitzóide			
Baixa RUV	Melanoma de Extensão Superficial		Melanoma relacionado com o nevo congénito			
			Melanoma do nevo azul maligno			
		Melanoma da Úvea				
					Melanoma Nevóide	

O Melanoma de Extensão Superficial (MES) / Melanoma Baixo-CSD é o subtipo mais comum, representa 60-70% de todos os melanomas, afeta principalmente doentes mais jovens (entre os 40-60 anos) e encontra-se associado à exposição intermitente ao sol, sendo por isso, mais frequente no tronco nos homens e nas extremidades inferiores nas mulheres (25,30). Apesar de estar associado ao número de nevos pré-existentes, cerca de 50% das lesões derivam de nevos novos. Durante meses a anos, o MES, tem um

crescimento radial, com proliferação na epiderme e só depois evolui lentamente para um crescimento vertical, invasivo. As mutações mais comuns neste tipo de melanoma são as ativadoras do *oncogene B-Raf Proto-Oncogene* (BRAF)^{V600E} e mutações *NRAS proto-oncogene GTPase* (NRAS). Apresenta, por norma, uma diversidade de cores característica (preto, castanho, cinzento, rosa), relevo e bordos irregulares, como representado na **(Figura 3.1)** (4,31).

Relativamente ao Melanoma Lentigo Maligno (LMM) / Melanoma Alto-CSD, representa 4-10% dos melanomas e ocorre predominantemente em indivíduos idosos com um historial de exposição solar crónica (30). Surge em regra geral na face **(Figura 3.1)**, apresenta um crescimento lento, começando pelas lesões serem semelhantes a sardas e posteriormente aumentam de tamanho tornando-se mais escuras e assimétricas, iniciando depois uma fase de crescimento vertical em direção à derme. Ao contrário do MES, não se relaciona com o número de nevos pré-existentes e está associado maioritariamente a mutações NF1, BRAF (25,31).

O Melanoma Acrolentiginoso (ALM) corresponde a <5% dos melanomas, no entanto, em indivíduos de raça negra com melanoma cutâneo, 60 a 70% correspondem a este subtipo e 50% em indivíduos asiáticos (3,30). A sua etiologia não está relacionada com a exposição à radiação UV, uma vez que surge em regiões protegidas do sol. Assim sendo, pode estar relacionada com traumatismos repetidos, já que é mais frequente em áreas de stress mecânico crónico como na zona plantar **(Figura 3.1)**. Tem um padrão de proliferação lentiginoso dos melanócitos, cresce radialmente formando uma placa à medida que invade a derme. Está associado a um mau prognóstico por ser diagnosticado num estágio mais avançado. Este melanoma apresenta mutações KIT e NRAS, e ainda elevada frequência de amplificações genéticas do CCND1, TERT, CDK4, RICTOR e PDGFRA (3,4,25).

Por último, o Melanoma Nodular (MN), representa entre 15-30% dos melanomas, desenvolve-se em idades mais avançadas, entre os 50-60 anos, está associado à exposição solar intermitente, sendo mais frequente nos homens (30). Neste tipo de melanoma não existe uma fase de crescimento radial identificável, mas sim uma fase de crescimento vertical associada a uma maior taxa mitótica e propensão para metastização. Posto isto, é frequentemente diagnosticado num estágio mais tardio e conseqüentemente é o subtipo de melanoma com pior prognóstico. As mutações mais frequentes são as que ativam o gene KIT nos exões 11, 13 e 17 e o gene CCND (25,31).

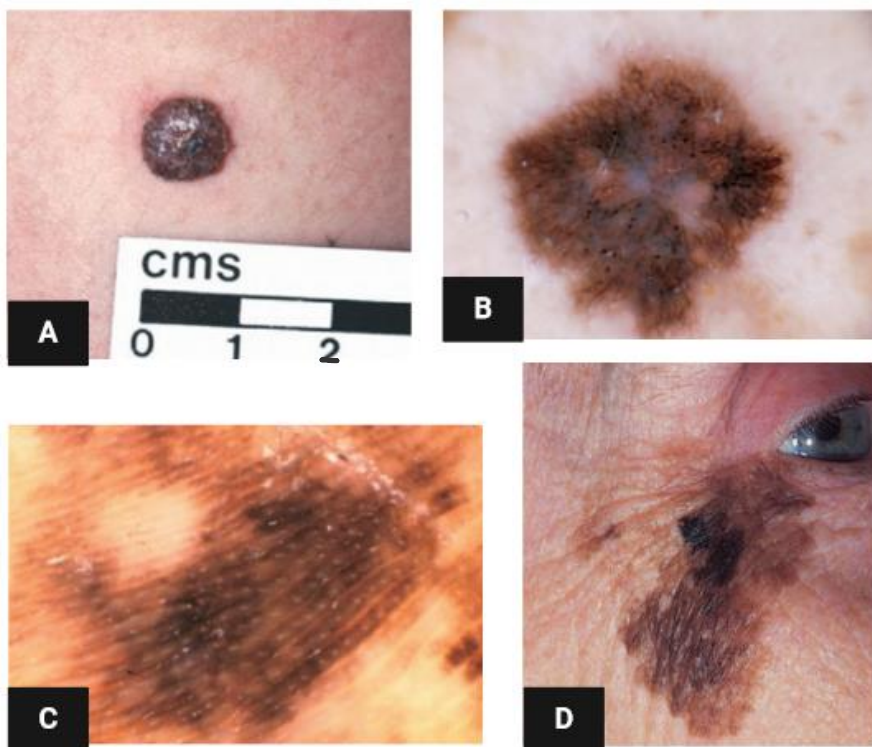


Figura 3.1 - Fotografias ilustrativas dos principais tipos de melanomas. A) Melanoma Nodular. B) Melanoma de extensão superficial, localizado na perna. C) Melanoma Acrolentiginoso, localizado na planta do pé. D) Melanoma Lentigo Maligno, localizado na face. Adaptado de (11, 25).

O melanoma da úvea, embora raro, é a neoplasia maligna intraocular primária mais comum no adulto e representa 5% de todos os melanomas humanos, sendo por isso o local não-cutâneo mais frequente de desenvolvimento do melanoma. As principais mutações envolvidas neste melanoma ocorrem mutuamente em dois genes que codificam proteínas G, envolvidas na transdução de sinais celulares, são, portanto, mutações nos genes *GNAQ* e *GNA11*. Mutações menos frequentes ocorrem no recetor de cisteinil Leucotrieno 2 (*CYSLTR2*) ou nos genes *Phospholipase C Beta 4* (*PLCB4*). São ativadas, portanto, duas vias de sinalização, a via da *Mitogen-activated protein kinase* (*MAPK*) e a via *YAP/TAZ*. As mutações deste tipo de melanoma não estão ligadas à RUV, pois as mutações são geradas por erros aleatórios de replicação de ácido desoxirribonucleico (*DNA*) (32).

O melanoma desmoplásico é uma variante rara do melanoma que representa até 4% dos melanomas primários, e é histopatologicamente caracterizado pela presença de células fusiformes, onde as células malignas se encontram separadas por fibras de colagénio ou um estroma fibroso (25). Relativamente ao melanoma da mucosa, representante entre 1,3% de todos os melanomas, costumam alojar-se na cabeça, pescoço, trato urinário, esófago, estômago, sendo mais frequentes no sexo feminino. Já o melanoma Spitzóide, compartilha muitas semelhanças clínicas e histopatológicas com o nevo de *Spitz* (são tumores benignos que geralmente surgem da proliferação melanocítica), sendo mais comum no sexo masculino e muito raro em pediatria, apesar dos nevos de *spitz* serem muito comuns em crianças. O melanoma do nevo congénito (MNC), relaciona-se com os nevos melanocíticos presentes no nascimento, o risco varia entre 2,8% e 8,5%. Os melanomas do nevo azul maligno, surgem a partir de um nevo azul (grupo de lesões da pele, caracterizada pela proliferação de melanócitos), previamente excisados. Por fim, o melanoma Nevóide, está intimamente relacionado com o nevo melanocítico intradérmico e o seu diagnóstico é um dos mais desafiadores em dermatologia e uma das causas mais comuns de litígio (29, 25, 31).

3.3 Estadiamento

A correta classificação e interpretação do estadiamento é essencial para definir um prognóstico e conseqüentemente decidir a terapêutica a aplicar. A progressão do melanoma pode ser dividida em cinco estádios consoante a localização do tumor primário e a extensão das suas metástases (33) (**Figura 3.2**). O estágio 0 corresponde ao melanoma *in situ*, isto é, localizado no nevo restringido à epiderme. Neste estágio, a maioria dos nevos cutâneos são considerados benignos. O estágio I corresponde à fase de crescimento radial, podendo causar lesões intra-epidérmicas. Já o estágio II, é caracterizado pelo crescimento vertical com invasão da derme, neste estágio está associado um maior risco de metastização uma vez que a derme é vascularizada. No estágio III as células do melanoma invadem vasos linfáticos regionais, originando metástases locais e o estágio IV já possui metástases mais alargadas e é o que tem pior prognóstico (33-35).

Segundo a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), a classificação dos estádios é feita com base em algumas características histopatológicas que incorporam os critérios TNM, representados no **Quadro 3.2** e nos **Anexos I, II, III, IV e V** (36,37). Na AJCC, a classificação baseia-se na espessura do tumor (T), envolvimento linfonodal (N) e a presença de metástases (M). Relativamente à espessura do tumor, divide-se de T1-T4 e posteriormente, subdivide-se consoante a presença ou não de ulceração, tendo em conta que a ulceração é sempre um fator de agravamento do prognóstico (35). Assim sendo, subdivide-se em oito subcategorias T (T1a a T4b), os melanomas T1a têm espessura < 0,8 mm e sem ulceração, T1b são os melanomas com espessura entre 0,8 e 1,0 mm independentemente da ulceração e melanomas de espessura < 0,8 mm com ulceração (3, 34). A presença ou ausência de ulceração corresponde à subcategoria T “a” ou “b”, respetivamente. Relativamente à categoria N, relaciona-se com o desenvolvimento de metástases linfonodais tendo em conta a localização do primeiro tumor. Caso estejam presentes metástases clinicamente ocultas ou detetáveis, é atribuída a subcategoria “a” ou “b”, respetivamente, visto que doentes com metástases clinicamente ocultas costumam apresentar uma sobrevivência melhor. No caso de estarem presentes metástases loco-regionais não nodais refletem a disseminação do tumor e estão associadas a um pior prognóstico, nesse caso consoante o número de nódulos linfáticos regionais afetados seja 0, 1 ou ≥ 2 , são classificados como N1c, N2c ou N3c, respetivamente (34, 36).

A categoria M é caracterizada pelos níveis séricos da enzima a lactato desidrogenase (LDH), sendo que se os seus níveis estiverem elevados estão associados a um pior prognóstico. Subdivide-se em 4 subcategorias M1a quando se situam na pele, tecido subcutâneo, músculo ou nódulos linfáticos distantes; M1b no caso de metástases no pulmão; M1c para metástases noutros locais viscerais que não o sistema nervoso central (SNC); e M1d para metástases no SNC. Os descritores “0” e “1” são referentes aos níveis de Lactato desidrogenase (LDH) não elevados e elevados, respetivamente (3,4,37).

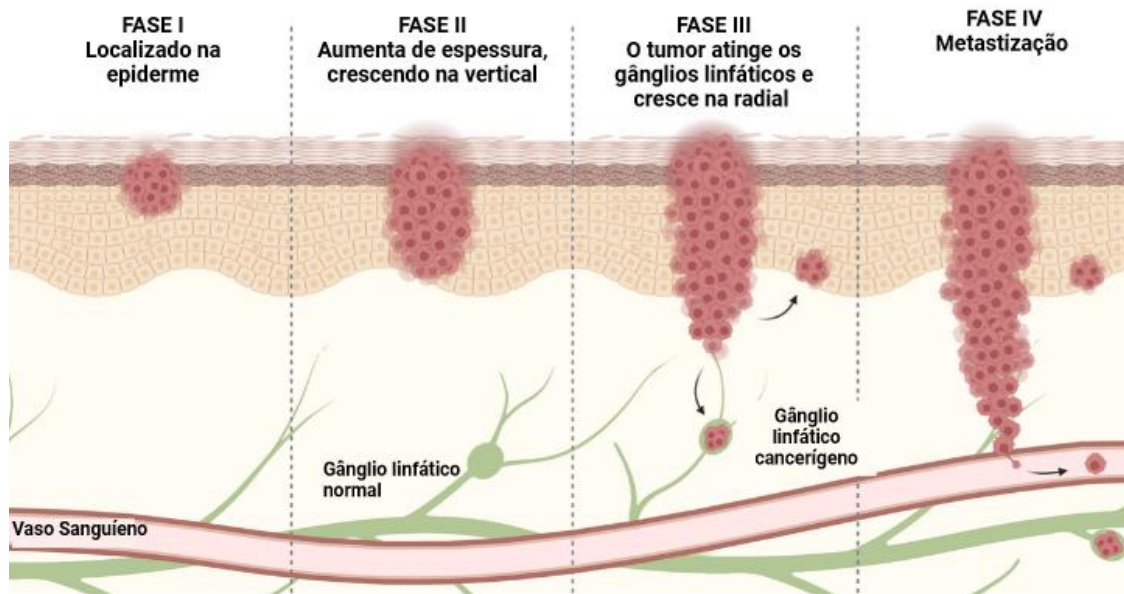


Figura 3.2 - Representação dos estádios de melanoma. Adaptado de (33,35).

Quadro 3.2 - Classificação TNM e diferentes estádios, de acordo com a 8.^a edição da AJCC. Adaptado de (25, 35-37).

Classificação T		Estádio	T	N	M
T1a	<0,8 mm, com ulceração	I A	T1a e T1b	N0	M0
T1b	<0,8 mm com ulceração 0,8 a 1,0 mm com ou sem ulceração	I B	T2a	N0	M0
T2a	1,01 a 2 mm sem ulceração	II A	T2b ou T3a	N0	M0
T2b	1,01 a 2 mm com ulceração	II B	T3b ou T4a	N0	M0
T3a	2,01 a 4 mm sem ulceração	II C	T4b	N0	M0
T3b	2,01 a 4 mm com ulceração	III A	T1 ou T2a	N1a ou N2a	M0
T4A	>4 mm sem ulceração	III B	T1 ou T2a	N1b/c ou N2 b/c	M0
T4b	>4 mm com ulceração		T2b ou T3a	N1 ou N2 a/b	M0
Classificação N		III C	T1, T2 ou T3a	N2c ou N3	M0
N0	Sem metástase linfonodal		T3b e T4a	Qualquer N	M0
N1 a-c	Um linfonodo afetado		T4b	N1 ou N2	M0
N2 a-c	Dois a três linfonodos afetados	III D	T4 b	N3	M0
N3 a-c	Pelo menos 4 linfonodos afetados	IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Classificação M					
M0	Sem metástases				
M1a	Metástases na pele				
M1b	Metástases no pulmão				
M1c	Órgãos viscerais, exceto SNC				
M1d	SNC				

3.4 Diagnóstico

As práticas de diagnóstico são muito importantes, uma vez que permitem a detecção precoce desta patologia e conseqüentemente originam uma redução da incidência e mortalidade do melanoma (38).

O diagnóstico clínico pode ser realizado com base em três momentos: uma análise visual comparativa e cronológica. Relativamente à análise visual, em 1985 foi criada a regra ABCD, e em 2004 foi adicionada a letra (E) à mnemónica, no sentido de educar os profissionais de saúde e a população para a detecção do melanoma em estádios ainda iniciais (39). Esta técnica consiste numa análise visual de lesões pigmentadas, tendo em conta a assimetria, bordos irregulares, coloração heterogénea (cinzento, preto, castanho, rosa), diâmetro superior a 5 mm e evolução das lesões (cor, tamanho, elevação) ao longo do tempo (25,40) (**Figura 3.3**). Se a lesão for portadora de uma ou mais destas características deve-se encaminhar ao dermatologista para uma análise mais detalhada e precisa. Esta técnica é muito utilizada na detecção do MES, uma vez que evolui gradualmente apresentando estas características (39,40).

A análise comparativa baseia-se na abordagem do “sinal patinho feio”, isto é, análise do padrão dos nevos em cada indivíduo, uma vez que, normalmente, os melanomas destacam-se por não encaixarem nesse padrão (38). A análise cronológica é baseada no ponto E da regra ABCDE, onde se estuda a evolução, maioritariamente radial, da lesão, esta análise muitas vezes pode ser destacada pelo doente (40).

O critério ABCDE não pode ser aplicado na análise de lesões pigmentadas atípicas ou em lesões que surgem em determinados locais do corpo (40). Para tal, foram desenvolvidos instrumentos automatizados de modo a auxiliar na decisão relativamente à realização, ou não, da biópsia da lesão, de que é exemplo o *MelaFind* que utiliza luz visível e infravermelha para visualizar as lesões até 2,5 mm de profundidade, a dermatoscopia permite a visualização melhorada das estruturas internas das lesões desde a epiderme até à derme (41, 42). Contudo, para um diagnóstico definitivo e detalhado do melanoma é necessário realizar uma biópsia excisional/completa de modo a abranger toda a extensão da lesão (43).

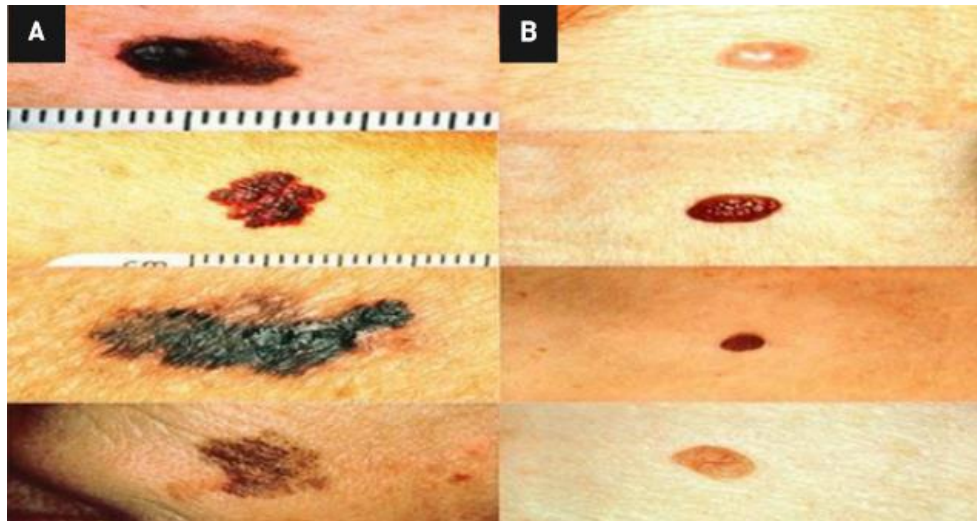


Figura 3.3 - Progressão de uma lesão pigmentada de nevo melanocítico a melanoma. Adaptado de (39). A) Melanoma com metástases loco-regionais; e B) Nevo melanocítico.

3.5 Epidemiologia

Como já foi referido anteriormente, o melanoma cutâneo é o tipo de cancro de pele mais grave, e ao longo das últimas décadas a incidência de melanoma cutâneo tem vindo a crescer de forma constante, atingindo 5% da população mundial, sendo as taxas mais altas na América do Norte e na Europa (44).

Nas últimas décadas a incidência do melanoma aumentou em países desenvolvidos, predominantemente indivíduos de pele clara. De acordo com a *GLOBOCAN*, houve uma incidência de 325.000 novos casos em 2020 e 57 mil pessoas morreram de melanoma nesse mesmo ano (1,45). Para 2024 estima-se um aumento de 4% na incidência do melanoma, uma mortalidade de 1,4% a nível nacional e uma sobrevida relativa, aos 5 anos, de 94.1%, segundo a *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) (45).

Alguns estudos demonstram que o melanoma tem uma maior incidência em homens do que em mulheres, a partir dos 24 anos, sensivelmente. No entanto, antes dos 24 anos a incidência é maior nas mulheres do que nos homens, apesar das mulheres assumirem um prognóstico mais favorável. Isto deve-se a razões comportamentais e biológicas, uma vez que, em geral, as mulheres levam um estilo de vida mais equilibrado e realizam mais exames médicos do que os homens, que são menos propensos a procurar atendimento médico e descobrir este género de patologias num estágio não avançado deste tumor. Em termos biológicos, os homens são mais suscetíveis a mutações ligadas à divisão celular e para além disso, o estrogénio aumenta a atividade do sistema imunitário e a testosterona atenua-o, conferindo assim ao sexo masculino uma capacidade inferior de reparo de mutações induzidas pela radiação UV (44).

O melanoma da pele é mais frequentemente diagnosticado entre pessoas de 65 a 74 anos, com uma percentagem de 26,9%, e de seguida dos 55-64 anos com uma percentagem de 22% (45). Ao longo dos anos, a faixa etária jovem e jovem adulto (0-34 anos) a taxa média de incidência anual aumentou mantendo-se estável nos últimos anos, enquanto nas restantes faixas etárias (35-64 anos) e (+65 anos) tem vindo a aumentar gradualmente (2).

Geralmente, indivíduos com olhos claros apresentam um risco aumentado de 50% de poder a vir desenvolver LMM e MES, comparativamente com os indivíduos de olhos escuros e/ou de cabelos claros. Uma vez que a radiação UV está associada à ocorrência desta doença, o fotótipo de pele I comparado com o fotótipo IV, apresenta mais que o dobro do risco de desenvolver melanoma (46).

A nível geográfico, as taxas de incidência mantiveram-se estáveis nas últimas décadas, os países nórdicos (Dinamarca, Países baixos, Noruega, Suécia) assumiram a liderança desta incidência, enquanto, na Europa central e oriental possuíram incidências mais baixas. A taxa de mortalidade na Europa é maior nos países nórdicos, como a Noruega, Dinamarca e Suécia, ao contrário de Portugal, Espanha, Grécia e Malta que possuem taxas de mortalidade mais baixas. Segundo a OMS, em 2020, Portugal teve uma taxa de incidência e mortalidade estimadas e padronizadas a nível mundial, abrangendo ambos os sexos e idades, de 5,6% e 1,1%, respetivamente (18,47).

3.6 Fatores de risco

O surgimento de melanoma cutâneo deve-se a múltiplas vias causais, sendo elas de origem endógena como alterações genéticas, características fenotípicas e história pessoal e/ou familiar, e de origem exógena como os fatores ambientes (5).

O fototipo de pele tem uma influência indiscutível na suscetibilidade da pele a alterações malignas. O recetor de melanocortina-1 (MC1R) é um recetor da pele, que se encontra nos melanócitos e induzem a produção de melanina que vai proteger as células da pele de sofrerem mutações provocadas pelo sol (48). Existem muitos polimorfismos do gene MC1R, que determinam os diferentes fenótipos de pele, ou seja, um fenótipo de pele claro expressa baixa eumelanina que é o pigmento preto/castanho da melanina, e alta feomelanina que é o pigmento ruivo/loiro e é responsável pela produção de espécies reativas de oxigénio na presença de RUV que pode contribuir para a mutagénese, resultando num aumento da sensibilidade à radiação UV e maior risco de melanoma associado (16,48). Assim sendo características fenotípicas, como o cabelo ruivo ou loiro, olhos azuis ou esverdeados, pele clara e/ou com tendência a desenvolver sardas ou queimaduras solares estão associadas a um maior risco de desenvolver a doença (30, 48).

O aumento do número de nevos melanocíticos e a presença de nevos atípicos estão associados a um risco de seis vezes maior de desenvolvimento de melanoma em comparação com a ausência de nevos atípicos. O risco de um único nevo progredir para melanoma é muito baixo, uma vez que a maioria dos nevos permanecerá estável ao longo dos anos. A presença de nevos displásicos, também representa um fator de risco, são caracterizados por um tamanho superior a 5 mm e contêm pelo menos dois dos seguintes parâmetros, assimetria, contornos mal definidos e variação da pigmentação (5).

A história familiar consiste num fator de risco caso parentes diretos tenham histórico desta patologia, representando 5% a 10% dos casos de melanoma. Este facto pode ser justificado pelos estilos de vida semelhantes, tal como, a exposição ao sol, características fenotípicas e alterações genéticas que podem contribuir num aumento do risco (3,5).

A nível das alterações genéticas, temos as mutações no gene CDKN2A e CDK4, que estão envolvidas maioritariamente em doentes com a síndrome familiar dos múltiplos nevos atípicos-melanoma (48). O gene CDKN2A está envolvido no controlo do ciclo celular, supressão tumoral e senescência dos melanócitos, quando mutado representa uma mutação de herança autossómica dominante. O gene CDK4 está envolvido na fase G1 do ciclo celular, promovendo a proliferação, estando este gene mutado a proteína CDK4 deixa de ser controlada por p16 e a célula adquire um ganho proliferativo. As mutações no gene CDK4 também são autossómicas dominantes e conferem alto risco a esta neoplasia, apesar de serem extremamente raras (5, 46). Existem ainda outras mutações noutros genes, tais como no gene BAP1 que atua como supressor de tumor, no gene POT1 que confere proteção aos telómeros protegendo assim o DNA, o gene TERT que atua na manutenção do comprimento dos telómeros, no gene MC1R que uma vez mutado reduz a capacidade de reparo de danos no DNA provocados pela RUV, e por último, o gene MITF que regula o desenvolvimento e diferenciação dos melanócitos (5,46,49).

Contudo, o principal fator de risco é a exposição à radiação UV, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro (IARC) classificou todo o espectro da RUV como “cancerígeno para os seres humanos” (46). A radiação promove mutações no DNA das células da pele, principalmente transições C→T, estando associado a uma alta taxa de mutações por megabase (50). As queimaduras solares relacionadas com a exposição intermitente ao sol, representam um maior risco relativamente à exposição solar crónica, devido à promoção do espessamento epitelial. A exposição à radiação UV por fontes artificiais também representa um risco para desenvolver melanoma, estando relacionado com o número de vezes e a partir de que idade esteve sujeito a esse tipo de radiações (16, 46).

3.7 Prevenção

É necessário esclarecer que a presença de fatores de risco não indica necessariamente o desenvolvimento de melanoma num indivíduo, no entanto é essencial conhecê-los, assim como a forma de preveni-los, de modo que possamos diminuir sempre que possível o risco do aparecimento desta patologia.

Ações de sensibilização pública de modo a advertir os efeitos malignos da radiação solar, evitar solários, exposição ao sol nas horas de maior calor, aplicação de protetor solar com SPF adequado e nas quantidades corretas, diminuição da exposição solar ao longo do dia são tudo medidas que devem ser adotadas de modo a evitar o desenvolvimento de melanoma (21,51).

Em doentes já identificados de alto risco, é importante o acompanhamento por um dermatologista e fazer autoexames com alguma regularidade (51).

Em 2024 foi criada uma campanha de sensibilização contra o melanoma, “Dia do Euromelanoma 2024”, no dia 8 de maio, a Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo, em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Dermatologia, preparou folhetos informativos onde constavam informações sobre como fazer o autoteste da pele, apelando à identificação de lesões suspeitas de cancro da pele (52).

4. Fisiopatologia

Segundo a *National Cancer Data Base* (NCBD), 91,2% dos melanomas diagnosticados correspondem a melanomas cutâneos, sendo a restante percentagem dividida pelos melanomas localizados nas meninges, olho (úvea, conjuntiva e corpo ciliar) e noutros locais da mucosa (53).

Como já foi dito anteriormente, o melanoma é uma neoplasia maligna com origem nos melanócitos, sendo este o responsável por conferir cor à pele, cabelo e olhos, uma vez que tem a capacidade de produzir melanina. Este pigmento acumula-se nos melanócitos e é responsável por proteger a pele da radiação UV, absorvendo e desviando as radiações de modo a evitar dano no DNA (3,49).

Com exposição permanente ou intermitente à radiação solar, os melanócitos libertam os melanossomas (que contêm melanina) por exocitose, sendo posteriormente fagocitados pelos queratinócitos. Estes dispõem os melanossomas sobre o seu núcleo, de modo a proteger o seu DNA dos raios solares e evitar mais danos no DNA dos queratinócitos. Se houver uma acumulação de danos no DNA, o TP53 desencadeia a

apoptose do queratinócito que aumenta o risco de queimaduras solares, descamação da pele e conseqüentemente de desenvolver melanoma (49,54).

O melanoma é um tumor associado a uma alta carga mutacional. A maioria dos melanomas forma-se a partir de mutações somáticas adquiridas, sendo disputadas por uma exposição crônica ou intermitente ao sol (53). Estas mutações afetam os genes que controlam o processo celular: BRAF, NRAS e NF1 (proliferação), PTEN e KIT (crescimento e metabolismo), TP53 (resistência à apoptose), CDKN2A (controle do ciclo celular) e TERT (tempo de vida útil). No entanto, em menor quantidade existem também os melanomas hereditários, que estão associados a numerosos nevi atípicos e à história familiar do melanoma. A mutação mais frequente, nos melanomas hereditários, ocorre no gene CDKN2 (3,55).

Na fase de crescimento celular do nevo melanocítico benigno, estão envolvidas mutações com ganho de funções e fusões de genes, nomeadamente mutações somáticas nos oncogenes BRAF, NRAS, GNAQ e GNA11, sendo BRAF^{V600E} a mutação mais frequente. De seguida em lesões intermediárias, ocorre ativação da telomerase com mutações no promotor TERT e disrupção do checkpoint G1-S com perda homozigótica do CDKN2A. Outras alterações, tais como mutações nos genes ARID1A, ARID1B e ARID2 que codificam as subunidades SWI/SNF, mutações PTEN e TP53 surgem posteriormente (56,57).

Estas alterações genómicas levam à ativação de determinadas vias de sinalização, sendo as principais a via de sinalização MAPK e P13K/AKT/mTOR, que serão abordadas posteriormente com mais detalhe (55).

O melanoma não segue, portanto, uma única via de evolução, progride inicialmente através de um nevo melanocítico comum adquirido, origina um nevo melanocítico lentiginoso que se desenvolve num nevo displásico e posteriormente, inicia a fase de crescimento horizontal e ao longo dos meses ou anos cresce verticalmente aumentando a possibilidade de progressão de metástases tumorais para outros órgãos (25,55).

4.1 Nevo Melanocítico

O nevo melanocítico corresponde a uma proliferação benigna de melanócitos, que se encontram num estado de senescência. Apresentam uma baixa probabilidade de progressão para melanoma, pois tendem a regredir a partir dos 70 anos (49). Contudo, existe a hipótese de haver a ativação da via MAPK nos melanócitos destes nevos melanocíticos, resultando numa senescência induzida por oncogénese na qual mutações BRAF não são suficientes para o desenvolvimento do melanoma, resultando antes num fenótipo de paragem do crescimento (50). Ainda não está completamente esclarecida a origem da mutação BRAF^{V600E}, uma vez que, é uma transversão de T(timina) para A (adenina) e não uma transversão de C (citosina) para T (timina) ou de CC (citosina, citosina) para TT (timina, timina), que são típicas de uma lesão por exposição direta à radiação UV (50,55).

4.2 Nevo displásico (Lesão intermediária)

Os nevos displásicos ou nevos atípicos, são ainda por si só, benignos, no entanto, podem evoluir para um melanoma devido ao seu elevado crescimento celular (42). A maioria permanece estável ou tende a regredir com o passar dos anos. Contudo, neste tipo de lesão podem ser identificadas mutações genómicas BRAF ou NRAS, na via de sinalização MAPK, alterações homozigóticas no gene CDKN2A que levam a sua inativação e mutações do promotor NFKBIE (50,54).

4.3 Melanoma *in situ* (Fase de crescimento radial)

A fase de crescimento radial, caracteriza-se por uma expansão do nevo ao longo da epiderme, resultando em círculos imperfeitos pigmentados (39). Este crescimento ocorre devido à proliferação dos melanócitos presentes no nevo. Apresenta em maior quantidade mutações genómicas relativamente ao nevo displásico. São exemplos dessas mutações: BRAF, NF1, NRAS, no promotor TERT e alterações heterozigóticas no gene CDKN2A (50,54). Estas lesões podem ter a capacidade de escapar à vigilância imunitária e progredirem para a fase de crescimento vertical, estando sujeitos a mutações adicionais (54).

4.4 Melanoma invasivo (Fase de crescimento vertical)

Estas lesões têm um alto poder de metastização devido à sua alta taxa mitótica, que se reflete num mau prognóstico na presença de fatores de risco. Este melanoma caracteriza-se pelo crescimento vertical em direção à derme e pode até elevar a epiderme. Este crescimento pode acontecer caso ainda esteja ou não a haver um crescimento radial (4). O melanoma ao invadir a derme, consegue ter acesso aos vasos sanguíneos e linfáticos, expandindo assim os melanócitos portadores de mutações para outras partes do organismo originando o melanoma metastático (39). Nesta fase, a carga mutacional é bem superior relativamente à anterior, e os tipos de mutações genómicas são: deleções do PTEN, ampliações MDM2, TERT, YAP1, mutações BRAF, elevada perda homozigótica CDKN2A e mutações no complexo remodelador da cromatina SWI/SNF (50,54).

A presença do marcador do ciclo celular ki-6, a perda de expressão do HMB45 e p16, o *switch* da E-caderina para N-caderina, são tudo marcadores de progressão deste tipo de lesões (50).

4.5 Melanoma Metastático

O melanoma metastático corresponde, por sua vez, à fase final de progressão tumoral, em que as células tumorais invadem e disseminam outros tecidos além do tumor primário. Se as metástases forem loco-regionais, ou seja, próximas do tumor original, designam-se como satélites ou em trânsito, quando já incluem metástases nos nódulos linfáticos designam-se de regionais, e por último, quando incluem as zonas viscerais dos pulmões, cérebro ou outros locais, designam-se por metástases distantes (29,58).

Nesta fase estão presentes mutações somáticas BRAF, NRAS, CDKN2A, e EPHA3, bem como mutações em supressores tumorais como o TP53, RB1 e PTEN, e em fosfatases e genes remodeladores da cromatina (50,54) (**Quadro 4.1**).

Neste estágio, é possível identificar subclones de tumores metastáticos, portadores de mutações que podem contribuir para resistências a terapias dirigidas (55).

Quadro 4.1 - Mutações presentes no desenvolvimento do melanoma, de acordo com as suas classificações. Adaptado de (50).

	Nevo (Mutações Benignas)	Melanoma metastático (Mutações Malignas)
MES- Melanoma Baixo-CSD	Mutações BRAF ^{V600E} , NRAS	Mutação no promotor TERT, TP53, inativação de CDKN2A, PTEN
LMM- Melanoma Alto-CSD	X	Inativação de NF1, CDKN2A, PTEN, mutação do promotor TERT TP53.
Melanoma Displásico	X	Mutação NRAS, inativação da NF1, amplificação de MAP2K1MAP2K1, MAP3K1, BRAF, EGFR, MET, mutação PIK3CA, mutação PTPN11.
Melanoma Spitz	Mutações HRAS, fusão de quinase	Mutação promotora da TERT, inativação de CDKN2A
Melanoma Acrolentiginoso (ALM)	Mutações BRAF ^{V600E}	Amplificação de TERT, CDK4CDK4, MDM2MDM2, inativação de NF1, CDKN2A, mutação de NRAS
Melanoma da Muscosa	X	Amplificação de CDK4CDK4, MDM2MDM2, inativação de NF1NF1, mutação de NRAS.
Melanoma do Nevo Congénito	Mutações RAS, BRAF ^{V600E}	Mutação do promotor TERT
Melanoma Ocular	Mutações GNAQ, GNA11, CYSTLTR2 ou PLCB4	Inativação do BAP1BAP1, mutação de SF3B1, EIF1AX

4.6 Principais Vias de Sinalização presentes na evolução do Melanoma

4.6.1 Via de Sinalização MAPK

A via de sinalização MAPK ou RAS/RAF/MEK/ERK é a via mais frequentemente ativada nos melanomas, cerca de 90% dos casos (57). É responsável pela proliferação, diferenciação e sobrevivência celular normal, estando por isso implicada na evolução do melanoma uma vez que, ocorrendo mutações malignas ocorre a proliferação celular descontrolada com desregulação do ciclo celular e inibição da apoptose (50).

A ativação da via decorre através da ligação de fatores de crescimento a recetores de tirosina cinase (RTK), com a ativação sequencial do RAS, do RAF, do MEK1/2 e de seguida do ERK1/2 que sofre translocação para o núcleo onde ativa fatores de transcrição como o c-FOS, MYC e CREB (59) (**Figura 4.1**).

É induzida por mutações BRAF e NARS, as mutações BRAF (40-60% dos casos), dividem-se em mutações BRAF^{V600E} (80 a 90%); seguida da BRAF^{V600K} (5 a 12%) e BRAF^{V600D} ou BRAF^{V600R} (< 5%). Relativamente às mutações NARS, correspondem a 10-15% dos casos e raramente coexiste com a mutação BRAF. A mutação BRAF^{V600E} leva à hiperativação da via MAPK, que por sua vez desencadeia o desenvolvimento do tumor por indução da proliferação (50, 56)

4.6.2 Via de Sinalização P13K/AKT/mTOR

A via de sinalização P13K/AKT/mTOR tem um papel importante na proliferação, sobrevivência e metabolismo celular, ou seja, num melanoma em que esta via esteja ativada vai haver uma diminuição da apoptose e proliferação celular descontrolada (57). A ativação da via decorre da ativação do AKT, pelo P13K, que vai fosforilar várias proteínas alvo inibindo assim a GSK3 β que provoca um acúmulo de β -catenina, este regula a expressão de oncogenes como o c-MYC e ciclina D1, contribuindo para a progressão tumoral. A ativação do AKT leva também à ativação da sinalização mTOR que leva à promoção da proliferação e sobrevivência celulares, tem sido identificado como um agente responsável pela resistência à terapia-alvo (60) (**Figura 4.1**).

É induzida através da deleção ou inativação do PTEN (30% dos casos) e por mutações NRAS e NF1. O gene PTEN está envolvido no controlo da progressão do ciclo celular e associa-se ao crescimento vertical do melanoma. As mutações NRAS são efetuadas através da via MAPK e da via P13K/AKT/mTOR (59). Assim sendo, a mutação BRAF apenas ativa a via MAPK, enquanto a mutação NRAS ativa simultaneamente as duas vias MAPK e P13K. A coocorrência de mutações BRAF e NRAS é rara, já que uma mutação num dos genes é suficiente para ativar a via MAPK. As mutações NF1 convertem a RAS ativa em RAS inativa, ativando assim as vias MAPK e P13K. A mutação BRAF associada à perda de função PTEN, ativa também as duas principais vias de sinalização, em conjunto (50,56,59).

É de salientar também a mutação no recetor tirosina cinase (RTK), que está envolvido na proliferação e sobrevivência celular. Estas mutações ocorrem em cerca de 2-8% dos casos e induzem a ativação de ambas as vias P13K e MAPK (61). O gene TERT (gene da transcriptase reversa da telomerase) codifica um componente da telomerase, permitindo assim que os melanócitos evadissem a senescência e escapem ao crescimento dependente de telómeros. As mutações TERT são cruciais para a transformação maligna dos melanócitos e para as etapas iniciais do desenvolvimento do melanoma (5).

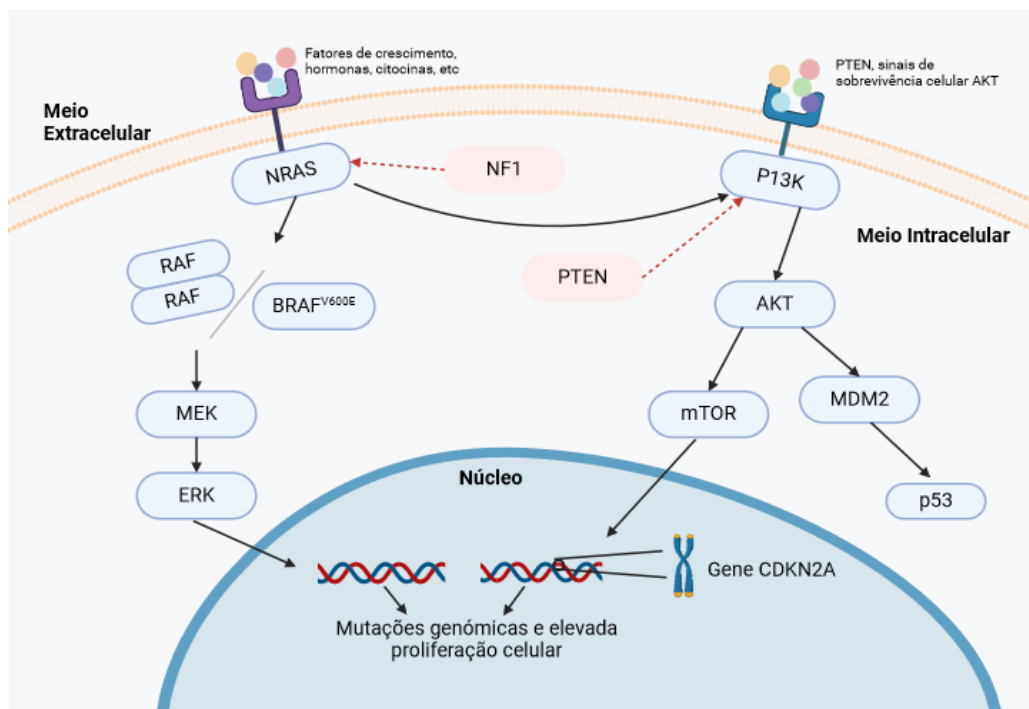


Figura 4.1 - Visão sistemática das vias de sinalização MAPK e P13K/AKT. Adaptado de (56, 60).

4.6.3 Outras Vias de Sinalização presentes na evolução do Melanoma

4.6.3.1 CDKN2A

O inibidor de quinase dependente de ciclina 2A (CDKN2A), é um gene que está localizado no cromossoma 9 e codifica dois produtos do gene supressor do tumor, incluindo o inibidor do ciclo celular p16 (INK4A) e p14 (ARF), que previne a degradação do Tp53 que é um gene supressor tumoral com funções importantes no controlo do ciclo celular (62,63). Neste gene podem ocorrer mutações ou deleções somáticas que vão resultar numa proliferação celular descontrolada. A alteração mais comum no melanoma familiar envolve o locus CDKN2A que é alterado em cerca de 20-40% dos casos de melanoma familiar (5).

4.6.3.2 Via de sinalização WNT

Esta via de sinalização está envolvida na polaridade, proliferação, migração celular e compreende a via canónica dependente, não canónica independente da β -catenina e a via dependente da proteína cinase C (64). Relativamente à β -catenina, a via não canónica está envolvida na metastização do melanoma e a via canónica está relacionada com o desenvolvimento do melanoma, atuando em sinergia com a via de sinalização MAPK.

A ativação da via WNT leva à libertação da β -catenina, esta movimenta-se para o núcleo da célula e transcreve genes responsáveis pela regulação de genes envolvidos na promoção da proliferação, progressão do ciclo celular e inibição da expressão de E-caderina (64,65).

5. Tratamento do Melanoma

Ao longo das últimas décadas, a abordagem terapêutica nos doentes com melanoma tem vindo a evoluir bastante, uma vez que a compreensão biológica da doença tem vindo a aumentar, resultando numa descoberta de novas terapias (66).

A terapia do melanoma é ponderada de acordo com a localização, o seu perfil genético, o estágio do tumor, do grau de metastização e se é ressecável ou irreseccável (51). A cirurgia, imunoterapia, terapia dirigida, quimioterapia e a radioterapia são utilizadas no tratamento do melanoma, podendo ser aplicadas isoladamente ou em associação entre si (67).

A remoção cirúrgica do tumor é maioritariamente a base do tratamento dos melanomas cutâneos em estágio I - IIIB, no entanto em lesões que já se disseminaram para outras partes do organismo, opta-se por terapias sistémicas com o objetivo de aumentar a taxa de sobrevivência e a diminuição do tamanho do tumor (11,23,68).

Há 50 anos, as opções de tratamento disponíveis eram muito reduzidas e os ensaios clínicos não eram muito bem-sucedidos (69). Relativamente à terapêutica sistémica, a Dacarbazina (DTIC) e a interleucina-2 (IL)-2, eram até 2011, as únicas opções aprovadas pela (FDA) *Food and Drug Administration* e pela (EMA) Agência Europeia do Medicamento, contudo a Dacarbazina apresentava risco de toxicidade e baixa eficácia, foi por isso necessário estudar outras opções terapêuticas (69-71).

Com o avanço da investigação, foram descobertas terapias dirigidas que atuam diretamente nas vias de sinalização do melanoma, que já foram abordadas anteriormente (7, 66). São exemplos o Dabrafenib, Encorafenib e Vemurafenib que são inibidores da via de sinalização BRAF, e o Trametinib, Binimetinib e Cobimetinib, que são inibidores a via de sinalização MEK. Relativamente à Imunoterapia, o Pembrolizumab, Nivolumab e Relatlimab são Proteínas de morte celular programada 1/ligando da proteína de morte celular programada 1 (PD-1/PDL-1) e o Ipilimumab que é inibidor do antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) (7, 72). A terapia dirigida e a imunoterapia podem ser aplicadas isoladamente ou em associação entre si (66) (**Quadro 5.1**).

Quadro 5.1 - Sistematização dos fármacos usados na terapia sistêmica do melanoma metastático (7, 66).

Terapia Dirigida	Imunoterapia	
Dabrafenib	Pembrolizumab	Inibidores PD-1/PDL-1
Trametinib	Nivolumab	Inibidores CTLA-4
Encorafenib	Ipilimumab	Inibidores BRAF
Binimetinib	Relatlimab	Inibidores MEK
Vemurafenib	Tebentafusp	
Cobimetinib	T-VEC	

Com a descoberta destas duas inovadoras terapias e devido à sua elevada toxicidade para o organismo humano, a quimioterapia deixou de ser usada como padrão de tratamento em pacientes com melanoma metastático, sendo por isso considerada atualmente uma segunda a terceira linha terapêutica caso haja respostas refratárias ou reincidência da doença (73).

Atualmente, tanto a radioterapia como a quimioterapia, deixaram de ser as primeiras linhas de tratamento para o melanoma em estado avançado, dando lugar à imunoterapia e a terapia dirigida que mostraram diminuir as taxas de recidivas do melanoma (73,74). Contudo, a radioterapia pode ser útil para o tratamento de metástases da pele, osso e do cérebro, apesar de ser raramente indicada para o tratamento primário do tumor (75). Assim sendo, de acordo com as *guidelines* europeias e as *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), em melanomas metastáticos, deve recorrer-se ao uso de terapias sistêmicas como a imunoterapia, terapias direcionadas e quimioterapia (7,11,76).

No melanoma uveal quando o tumor não é possível operar, o tratamento não é o mesmo do melanoma cutâneo, uma vez que neste tipo de cancro são ativadas duas vias de sinalização e uma delas ainda não possui alvo terapêutico. Até muito recentemente não havia fármacos aprovados pela FDA para o melanoma uveal metastático, no entanto em 2022 foi autorizado pela AIM o Tebentafusp, sendo restrito a pacientes portadores de um antígeno leucocitário humano específico (HLA)-A tipo (*02:01). Ainda assim, não há tratamento adjuvante aprovado (32).

5.1 Cirurgia

Sempre que possível, a remoção cirúrgica é o tratamento primário do melanoma, uma vez que permite realizar uma biópsia, confirmar o diagnóstico e aumentar a sobrevida do paciente (75).

A excisão local ampla é ponderada com base no estágio e espessura do tumor e deve ser realizada entre quatro a seis semanas após o diagnóstico inicial. Para o melanoma *in situ* é recomendada uma margem de 0.5-0,1 cm, para melanomas com tamanho inferior a 1 mm é recomendado uma margem de 1 cm, para tamanhos entre 1,0-2,0 mm é recomendado uma margem de 1-2 cm e por último, para melanomas com tamanho superior a 2,0mm é recomendado uma margem de 2,0 cm (24).

As margens superiores a 2 cm não são recomendadas mesmo em melanomas com espessuras maiores, uma vez que um estudo comprovou que margens estreitas (1-2 cm) ou margens mais amplas (3-5 cm), não tiveram diferenças significativas no risco de recorrência de metástases ou morte. No entanto, deve-se incluir o tecido subcutâneo na excisão quando se trata de melanomas mais invasivos (77, 78). Se o melanoma não puder ser retirado cirurgicamente, tratamentos destrutivos, como laser, crioterapia ou medicamentos tópicos não devem ser realizados (78).

No melanoma Acrolentiginoso as margens devem ser superiores a 1cm e no caso do LMM é recomendada uma margem mais ampla entre os 5 a 10 mm (24, 78). Situações que o melanoma se situe em localizações anatómicas especiais como a face ou pescoço, devem ser aplicadas a cirurgia por microscopia (técnica de Mohs). Esta técnica tem como vantagens fornecer um exame mais abrangente e reduz a extensão da excisão, contudo a técnica de Mohs e a excisão local ampla ainda apresentam controvérsias sobre qual seria a mais benéfica, estando por isso mesmo ainda em estudo (79).

5.2 Algoritmo de Tratamento

Cerca de 40-60% dos pacientes com melanoma de alto risco ou com envolvimento nodal, eventualmente experimentam uma recaída loco-regional ou progressão tumoral. A terapia adjuvante visa reduzir a taxa de recorrência em pacientes de alto risco operados radicalmente com melanoma e, assim melhorar a sobrevida dos mesmos (80).

Durante muito tempo, a dacarbazina era a única opção do tratamento para o melanoma com metástases sistêmicas, contudo a eficácia era mínima. Houve, portanto, a necessidade de descobrir novas estratégias mais eficazes e com menor toxicidade para o paciente. Em 2010 o sucesso dos anticorpos anti-CLTA-4 e anti- PD-1/PDL-1 em simultâneo com os inibidores das vias de sinalização BRAF e MEK, levou à aprovação desses medicamentos pela FDA e pela EMA, uma vez que mostraram segurança e atividade clínica em pacientes do estágio III e do estágio metastático IV. A etapa seguinte foi testar esses agentes recém-aprovados como terapia adjuvante para melanoma de estágio III ressecado de alto risco (80, 81).

Presentemente, de acordo com a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), a imunoterapia e a terapia dirigida apresentam resultados muito positivos e promissores para o melanoma cutâneo ressecável e irressecável dos estádios IIB a IV, sendo que para o estágio IV não apresenta tanta evidência científica como para os restantes (7).

O algoritmo de tratamento (**Figuras 5.1 e 5.2**) foi adaptado da *guideline* da ASCO do ano 2023, uma vez que até à data era o algoritmo mais recente, contudo, todos os fármacos apresentados, estão autorizados pela AIM e o esquema apresentado vai de encontro com o esquema terapêutico aprovado pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO), excluindo algumas exceções que serão abordadas mais à frente.

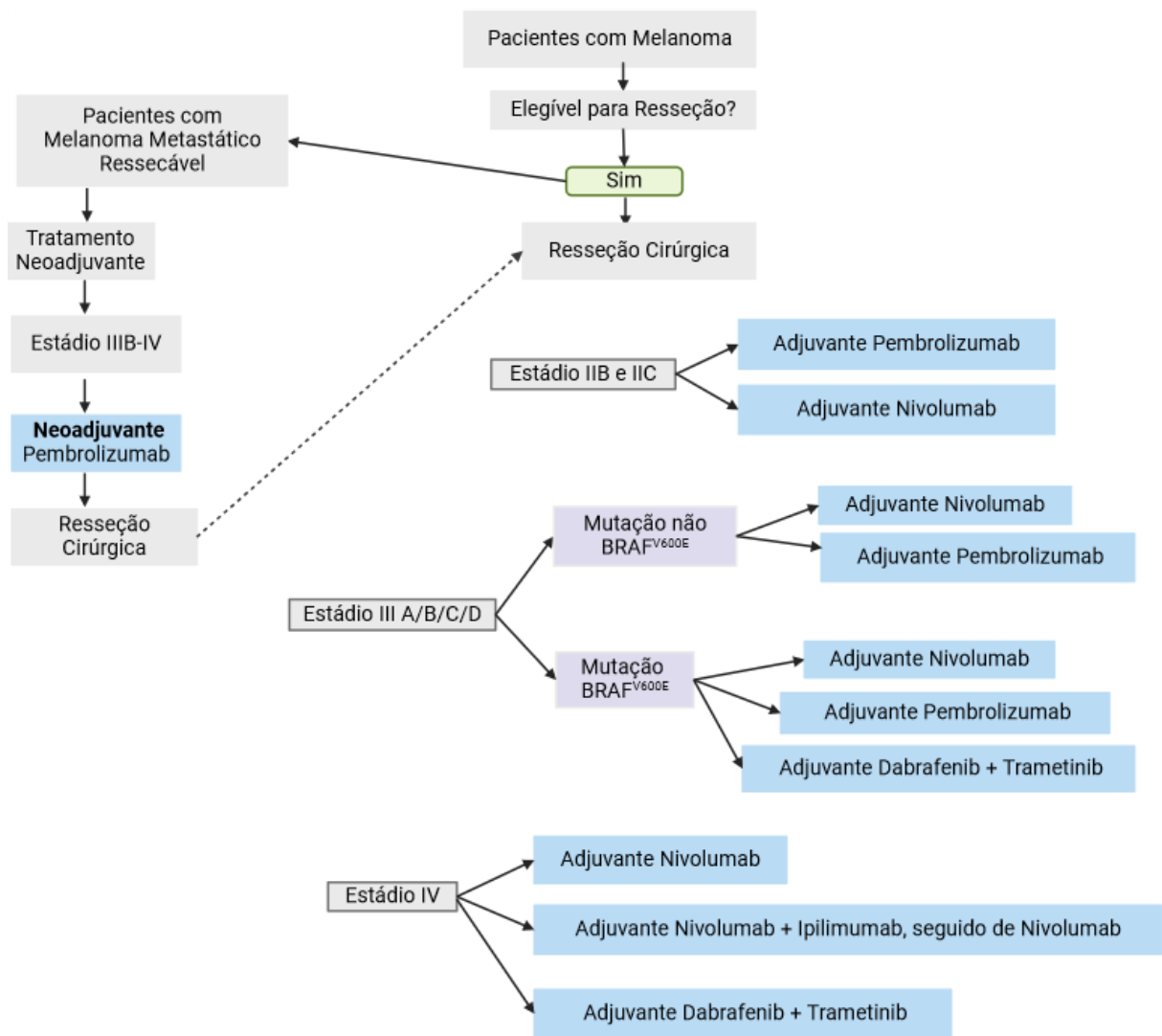


Figura 5.1 - Algoritmo de tratamento do melanoma metastático ressecável. Adaptado de (7).

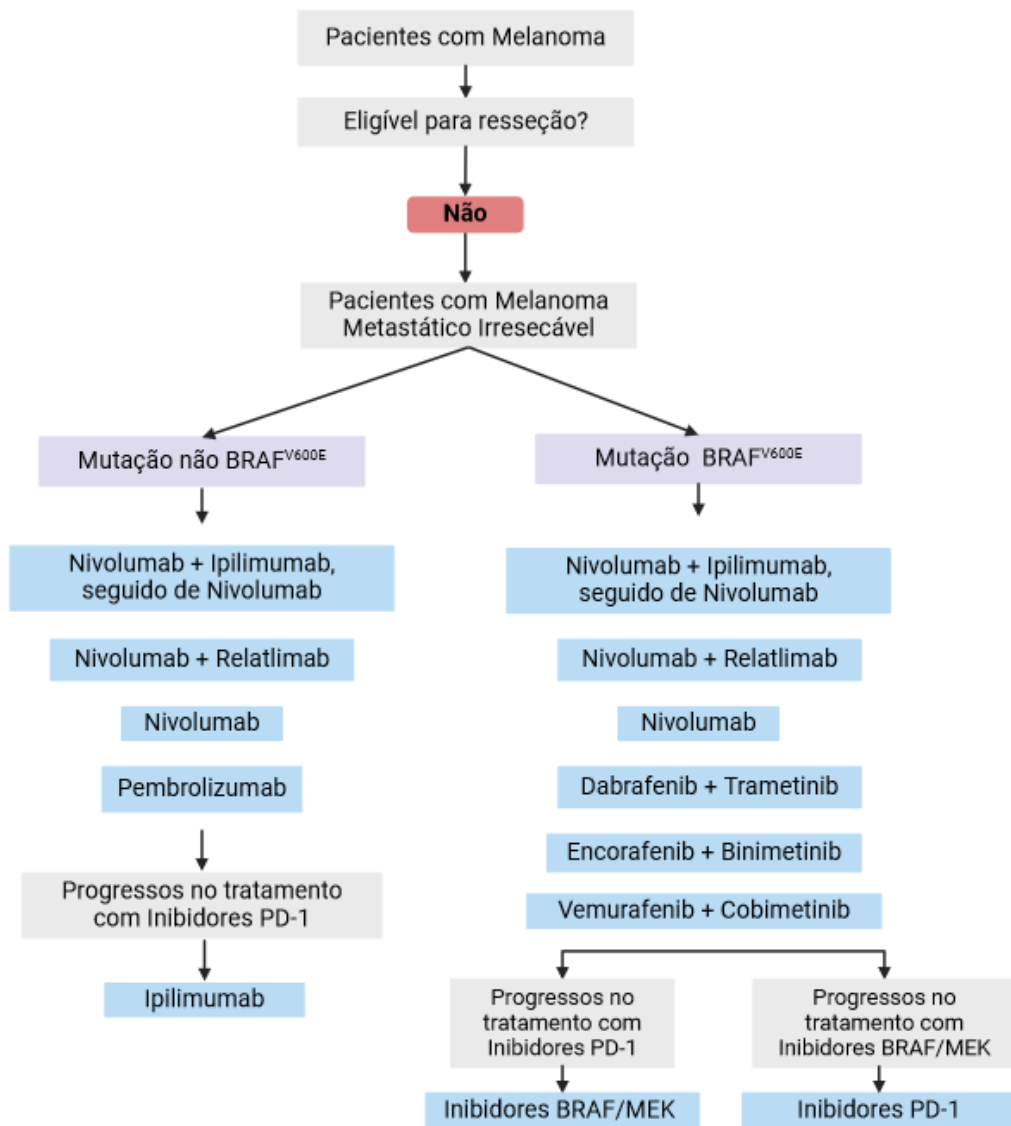


Figura 5.2 - Algoritmo de tratamento do melanoma metastático irressecável. Adaptado de (7).

5.2.1 Imunoterapia

Um sistema imunológico eficiente inclui uma fase rápida e inespecífica que ativa a resposta inata e uma segunda resposta adaptativa específica. As células apresentadoras de antígeno (APC) apresentam os antígenos tumorais às células T nos gânglios linfáticos. As células T, mais propriamente os linfócitos CD8⁺ reconhecem o tumor e destroem as células malignas. Os antígenos das células tumorais do melanoma podem ser caracterizados por glicoproteína 100 (gp 100), tirosinase e Melan-A. O sistema imunológico é capaz de controlar o tumor nas suas fases iniciais, uma vez que os mecanismos de defesa ainda são eficientes. Contudo, a exaustão do sistema imunitário devido à contínua estimulação antigénica, permite que o melanoma cresça e se torne metastático (6). Os inibidores do ponto de verificação imunológico são fármacos que bloqueiam proteínas conhecidas como pontos de verificação imunológico, que regulam negativamente a resposta imune. Em pacientes com melanoma, os pontos de verificação imunológico impedem que as células imunes direcionem as células tumorais, permitindo que estas escapem à resposta imune (82).

A imunoterapia, através dos inibidores de *checkpoint*, consiste no bloqueio das defesas naturais do corpo que previnem a ativação do sistema imunitário. Uma vez que não é específica podem induzir múltiplas alterações mediadas pelo sistema imune e afetar os tecidos saudáveis, originando efeitos adversos autoimunes que diferem dos da quimioterapia e terapêutica alvo, e requerem estratégias diferentes para a sua gestão.

Os efeitos secundários, representados no **Quadro 5.2**, mais comuns para ambos os tipos de medicamentos são sintomas da pele, enquanto efeitos gastrointestinais parecem ser mais comuns com inibidores de CTLA-4, os sintomas pulmonares e tiroideus parecem ser mais comuns com inibidores de PD-1. Se o tratamento envolver a combinação de inibidor de CTLA-4 e PD-1 há um risco aumentado de desenvolver um ou mais efeito(s) adverso(s). Relativamente à hepatotoxicidade são menos comuns e ocorrem com frequências semelhantes em ambos os tipos de medicamentos (83).

Quadro 5.2 - Estimativas da frequência dos efeitos adversos mais comuns da imunoterapia.

Adaptado de (83).

Órgão(s) Afetado(s)		Inibidores CTLA-4	Inibidores PD-1/PD-L1
Pele	Vermelhidão	24%	15%
	Prurido	25-35%	13%-20%
Trato gastrointestinal	Diarreia	27%-54%	Muito baixo
	Colite	8%-22%	
Pulmões	Tosse/Falta de ar	Muito baixo	20%-40%
	Pneumonite		2%-4%
Fígado/Hepatotoxicidade		5-10%	5-10%
Órgãos endócrinos	Efeitos da tiroide	1%-5%	5%-10%
	Hipofisite	1%	Muito raro

O Tebentafusp 100 microgramas/0,5 ml, concentrado para solução para perfusão (*KIMMTRAK*[®]), teve a sua AIM em 2022 e o seu grupo farmacoterapêutico pertence aos medicamentos antineoplásicos. É uma proteína de fusão produzida por tecnologia de ADN recombinante em células de *Escherichia coli* e está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-A*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático (7, 84).

O Tebentafusp é uma proteína de fusão biespecífica, composta por TCR fundido com um fragmento de anticorpo direcionado para o CD3+. A extremidade do TCR liga-se com elevada afinidade a um péptido gp100 apresentado pelo antígeno leucocitário humano – A*02:01 (HLA-A*02:01) – na superfície celular das células do melanoma uveal, e o domínio efetor liga-se ao recetor do CD3+ nas células T policlonais (**Figura 5.3**) (84, 85).

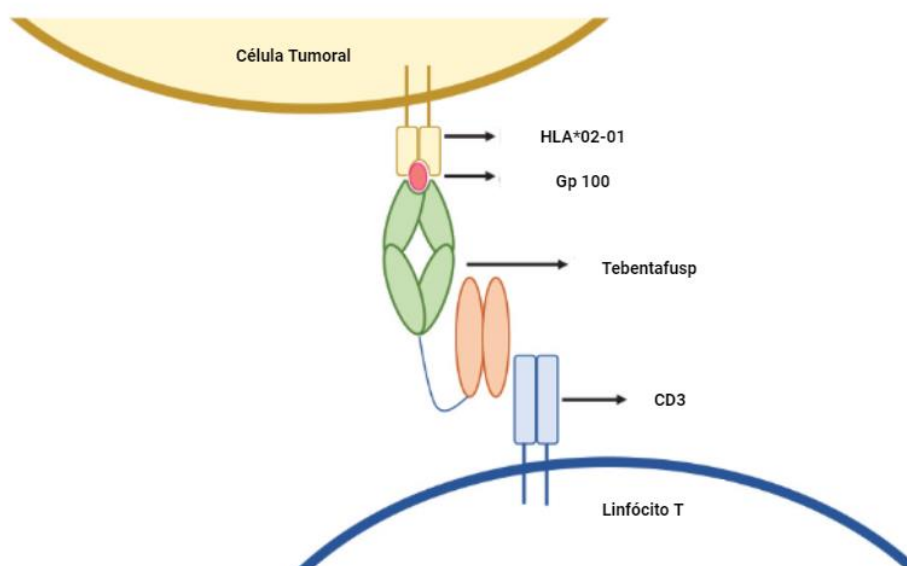


Figura 5.3 - Demonstração sistemática do mecanismo de ação do Tebentafusp. Adaptado de (84).

A gp 100 é uma glicoproteína altamente expressa em células de melanoma e tem uma afinidade particularmente alta para o subtipo HLA-A HLA-A*02:01, que regulam a função imune. Quando ocorre esta ligação entre o TCR do tebentafusp e o domínio efetor CD3+ localizado na célula T, há uma ativação das células T policlonais, que resulta numa libertação de citocinas inflamatórias que provocam a lise direta das células tumorais do melanoma uveal (85).

A síndrome de libertação de citocinas é o efeito indesejável mais comum neste tratamento, representando 88% das reações adversas ao medicamento, podendo acoplar alguns dos sintomas seguintes: dispneia, febre, dor de cabeça, hipotensão, náuseas, rash cutâneo, taquicardia, hipoxia, hiperferritinemia e insuficiência de múltiplos órgãos. As reações cutâneas agudas também são muito comuns e podem ser controladas com anti-histamínicos e corticosteroides tópicos. A nível cardíaco, como a taquicardia e arritmia sinusal também constam nos efeitos adversos muito frequentes desta medicação, os doentes com distúrbios cardiovasculares preexistentes poderão estar em risco acrescido de sequelas associadas à SLC, e por isso mesmo devem ser monitorizados cuidadosamente. Foram comunicados casos de prolongamento do intervalo QT após tratamento com tebentafusp, posto isto o tratamento com tebentafusp deve ser administrado com precaução a doentes com antecedentes ou com predisposição para o prolongamento do intervalo QT e a doentes que estejam a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT.

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional (▼), ou seja encontra-se sob uma monitorização ainda mais intensiva do que os restantes medicamentos. Geralmente deve-se ao facto de existir menos informação disponível, contudo não significa que a utilização do medicamento não seja segura. Devem ser notificadas suspeitas de reações adversas, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Isto permite a rápida identificação de nova informação de segurança e, portanto, pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas no portal RAM do Infarmed (84, 85).

Os potenciais doentes que irão realizar este tratamento têm de ser sujeitos a um ensaio de genotipagem de HLA, de modo a confirmar que estão positivos para o genótipo HLA-A*02:01.

A dose recomendada é de 20 microgramas no Dia 1, 30 microgramas no Dia 8, 68 microgramas no Dia 15 e 68 microgramas uma vez por semana, daí em diante. É aconselhado a hospitalização durante, pelo menos as três primeiras perfusões de *KIMMTRAK*®, uma vez que o risco da síndrome de libertação citocinas (SLC) é muito elevado. Para minimizar o risco de hipotensão associado a SLC, devem ser administrados fluídos intravenosos antes de iniciar a perfusão com tebentafusp.

Uma vez que o tebentafusp causa a libertação de citocinas temporariamente, e estas podem suprimir as enzimas CYP450, os pacientes que estejam a receber concomitantemente substratos CYP450 e imunoterapia com tebentafusp, devem ser monitorizados quanto à toxicidade (p. ex., varfarina) ou concentrações do fármaco (p. ex., ciclosporina). A dose dos medicamentos concomitantes deve ser ajustada conforme necessário (84).

O Talimogene laherparepvec (T-VEC; *Imlygic*®) é a primeira imunoterapia viral oncolítica a ser aprovada para o tratamento local do melanoma metastático não ressecável estágio IIIB/C-IVM1a, tendo a sua aprovação de AIM em 2020. O T-VEC é um vírus do herpes simplex, tipo 1 (HSV-1) atenuado que sofreu a deleção funcional de 2 genes (ICP34.5 e ICP47) e da inserção de uma sequência codificada para o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF).

Este fármaco é indicado para o tratamento de adultos com melanoma não ressecável com metástases locais ou à distância (Estádio IIIB, IIIC e IVM1a), que não ósseas, cerebrais, pulmonares ou outras viscerais (86).

Talimogene laherparepvec foi modificado para se replicar dentro dos tumores e produzir a imunoglobulina humana estimuladora do GM-CSF. O T-VEC replica-se dentro das células neoplásicas, levando à acumulação de viriões e à consequente lise da célula cancerígena, causando necrose e morte celular que podem libertar antígenos associados ao tumor e respostas de células T. Pensa-se que, juntamente com o GM-CSF, promova uma resposta imunitária antitumoral sistémica e uma resposta efetora das células T (86, 87).

Relativamente à posologia, T-VEC é disponibilizado em frascos para injetáveis de utilização única de 1 ml em duas concentrações diferentes: 10⁶ (1 milhão) UFP/ml, para uma dose inicial e 10⁸ (100 milhões) UFP/ml, para as seguintes doses. O volume total da injeção para cada sessão de tratamento deverá ser até ao máximo de 4 ml. A dose inicial recomendada é até um máximo de 4 ml de *Imlygic*[®] numa concentração de 10⁶ (1 milhão) UFP/ml. As doses seguintes deverão ser administradas até 4 ml numa concentração de 10⁸ (100 milhões) UFP/ml. As injeções são administradas diretamente nas lesões cutâneas, subcutâneas e/ou lesões nodulares que sejam visíveis, palpáveis ou detetáveis por ecografia.

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes foram fadiga, arrepios, pirexia, náuseas, estado gripal e dor no local de injeção (86).

Este tratamento está contraindicado a doentes com antecedentes de hipersensibilidade a talimogene laherparepvec ou doentes que estão gravemente imunocomprometidos (p. ex., doentes com imunodeficiência celular e/ou humoral grave, congénita ou adquirida). Foram relatadas infeções herpéticas disseminadas, incluindo casos graves de infeção herpética disseminada, em doentes que receberam este tratamento, posto isto é necessário considerar os riscos e benefícios do tratamento antes de administrar T-VEC a doentes imunocomprometidos (86, 87).

T-VEC, em monoterapia ou em associação com inibidores do ponto de verificação, demonstrou um efeito positivo em lesões de melanoma injetadas. Foram desencadeadas respostas imunes antitumorais sistêmicas que sugerem que a T-VEC pode melhorar a eficácia das imunoterapias inibidoras do ponto de verificação, apoiando a lógica de que a combinação de imunoterapias com mecanismos de ação complementares pode produzir respostas antitumorais aumentadas. Os efeitos adversos são leves e facilmente reversíveis, levando a uma nova oportunidade de tratamento eficiente e bem tolerada para os pacientes com melanoma de baixa carga tumoral (87).

5.2.1.1 Inibidores PD-1/PDL-1

O mecanismo de ação deste grupo farmacoterapêutico, representado na **Figura 5.4** consiste num anticorpo monoclonal humanizado de imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 controla a resposta imunitária dos linfócitos T e regula negativamente a atividade dos mesmos. Assim sendo, o Pembrolizumab e o Nivolumab inibem o recetor PD-1 e por consequência a sua ligação a PD-L1 e PD-L2, potenciando assim a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta anti tumoral (88).

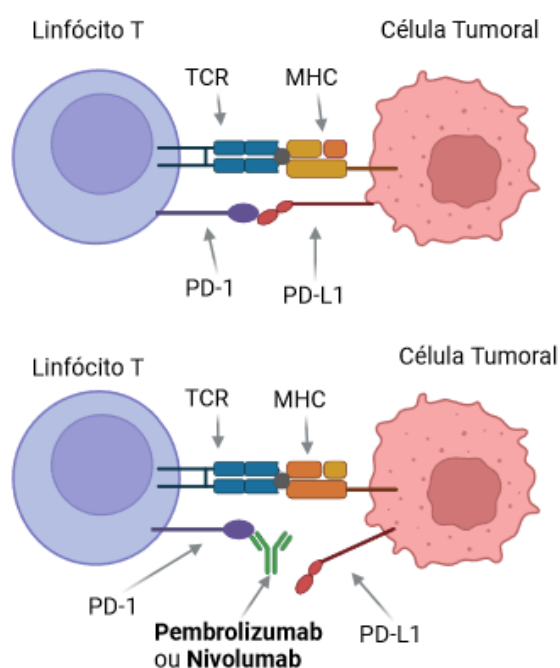


Figura 5.4 - Esquema do mecanismo de ação dos Inibidores PD-1. Adaptado de (89).

A interação do TCR com o complexo de histocompatibilidade maior (MHC) inicia a ativação dos linfócitos T, e a interação do PD-1 com PD-L1 que levará à inibição do linfócito. O pembrolizumab ou o nivolumab bloqueiam a conexão entre PD-1 e PD-L1, impedindo assim a inibição das células T e restaurando desta forma sua atividade (89).

O pembrolizumab 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão (*KEYTRUDA*[®]) representado na **Figura 5.5**, teve a sua AIM em 2020 e o seu grupo farmacoterapêutico pertence aos medicamentos antineoplásicos, inibidores do PD-1/PD-L1 (88).

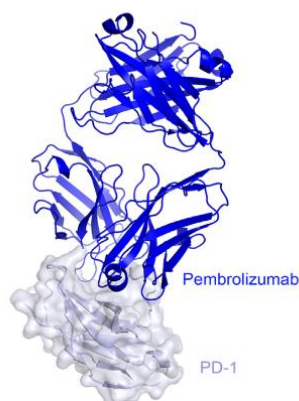


Figura 5.5 - Estrutura tridimensional do Pembrolizumab em complexo com o domínio extracelular da PD-1. Adaptado de (90).

Este anticorpo foi produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante e é um anticorpo monoclonal humanizado, antirreceptor PD-1 (isótipo IgG4/kappa com uma alteração de sequência estabilizadora na região Fc). Está indicado para o tratamento de adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos) com melanoma avançado irrecetável ou metastático. Em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante do melanoma em estágio IIB, IIC ou III que foram submetidos a ressecção completa (87, 89). Pode também ser utilizado em pacientes com melanoma metastático irrecetável, portadores da mutação não BRAF^{V600E} (7). O carcinoma do pulmão de não pequenas células, o linfoma de Hodgkin clássico, o carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, o cancro do colo do útero e da mama triplo-negativo são outras patologias para qual o pembrolizumab tem indicação terapêutica (88).

Apesar de no Resumo das Características do Medicamento (RCM) o pembrolizumab ainda não estar aprovado para o tratamento neoadjuvante do melanoma, há estudos que demonstram que tem bastante eficácia para pacientes com metástases ressecáveis, particularmente no melanoma estágio IIIB a IV. O tratamento neoadjuvante com pembrolizumab é realizado antes da cirurgia e tem como objetivo limitar a agressividade da cirurgia, confirmar a resposta histopatológica e, portanto a cirurgia de grande porte pode não ser necessária. Além disso, um tratamento neoadjuvante é o cenário perfeito para testar novos medicamentos com a capacidade de investigar biomarcadores teciduais no início do estudo e após tratamentos experimentais quando o tumor é ressecado (7, 78).

As reações imunomediadas estão frequentemente associadas ao pembrolizumab, uma vez que se trata de um anticorpo humanizado. As reações adversas muito frequentes são a anemia, hipotiroidismo (mixedema, hipotiroidismo imunomediado e hipotiroidismo autoimune), diminuição do apetite, cefaleias, diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos, obstipação, artralgia, fadiga, edema e pirexia. Também frequentemente pode provocar pneumonia, neutropenia, hipertiroidismo, insónias, hipocaliemia, arritmia cardíaca (incluindo fibrilação auricular), hipertensão, boca seca, hepatite (hepatite autoimune, hepatite imunomediada, lesão hepática induzida por fármacos e hepatite aguda), reações cutâneas e eritema (88, 90).

Este fármaco está contraindicado a pacientes que tenham hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (L-histidina, Cloridrato de L-histidina mono-hidratado, Sacarose, Polissorbato 80 (E433) e Água para injetáveis).

O paciente para receber este tratamento para o melanoma, tem de ser sujeito a um teste de confirmação ao PD-L1. A dose recomendada em monoterapia para adultos é de 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos. Para doentes com idade igual ou superior a 12 anos, é 2 mg/Kg de peso corporal (até um máximo de 200 mg), a cada 3 semanas administrada por perfusão intravenosa, durante um período de 30 minutos (88).

Uma vez que o pembrolizumab é eliminado da circulação através de catabolismo, não são esperadas quaisquer interações medicamentosas metabólicas, no entanto deve-se evitar o uso de corticosteroides sistêmicos ou de outros imunossuppressores antes de iniciar o tratamento com este fármaco, devido à sua potencial interferência com a atividade

farmacodinâmica e eficácia do pembrolizumab. Os imunossupressores podem, contudo, ser usados após o tratamento já ter sido iniciado para tratar reações adversas imunomediadas (88, 89).

O nivolumab, 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão (*OPDIVO*[®]) representado na **Figura 5.6** teve a AIM em 2020 e o seu grupo farmacoterapêutico pertence aos medicamentos antineoplásicos, inibidores do PD-1/PD-L1 (91).

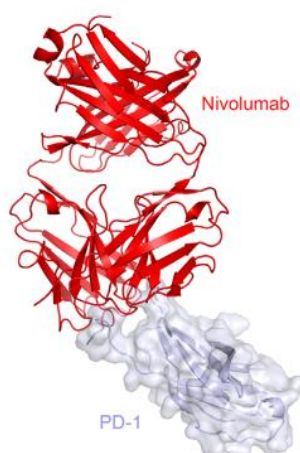


Figura 5.6- Estrutura tridimensional do Nivolumab em complexo com o domínio extracelular da PD-1. Adaptado de (90).

Este fármaco é indicado para o tratamento do melanoma avançado irrecutível ou metastático em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Está indicado no tratamento adjuvante do melanoma em estágio IIB, IIC e IIIA/B/C/D (90). Para o estágio IV, o nivolumab em monoterapia, está indicado para o tratamento secundário após a administração do nivolumab + ipilimumab, assim como para pacientes com melanoma metastático irrecutível (7). Para além do melanoma o nivolumab tem outras indicações terapêuticas, tais como para o cancro do pulmão de células não-pequenas, carcinoma de células renais, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma pavimentocelular do esófago, entre outros.

Os efeitos indesejáveis muito frequentes deste medicamento são: infecção do trato respiratório superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diminuição do apetite, hiperglicemia, cefaleias, dispneia, tosse, diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, prurido e dor musculoesquelética. Frequentemente também podem surgir pneumonia, bronquite, tireoidite, neuropatia periférica, tonturas, visão turva, taquicardia, hipertensão, colite, estomatite, vitiligo, xerose cutânea, alopecia, artrite e dor no peito. Os doentes devem ser monitorizados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento (91).

A seleção dos doentes para o tratamento com OPDIVO[®], tal como no pembrolizumab, deve ser feito um teste para validar a expressão de PD-L1. A dose recomendada é de 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab a cada 4 semanas, por via intravenosa. Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos ou durante 30 minutos. Adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos (91, 92).

Relativamente às interações medicamentosas, como os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo CYP450 nem por outras enzimas que metabolizam fármacos, não se antecipa que a inibição ou indução destas enzimas pela coadministração de medicamentos afete a farmacocinética de nivolumab. Relativamente aos corticosteroides, segue a mesma lógica descrita acima no pembrolizumab (92).

Durante a gravidez e na amamentação, estes fármacos, inibidores PD-1, devem ser evitados uma vez que a IgG4 humana é conhecida por atravessar a barreira placentária e tanto o nivolumab como o pembrolizumab são IgG4, conseqüentemente têm potencial para ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Não se sabe ao certo se este tipo de fármaco é secretado ou não no leite humano, contudo como existem outros anticorpos que conseguem ser secretados no leite o risco não deve ser excluído.

Pode acontecer frequentemente reações relacionadas com a perfusão (incluindo síndrome de libertação de citocinas), hipersensibilidade (incluindo reação anafilática) uma vez que este tipo de medicação é todo administrado por via intravenosa (91).

5.2.1.2 Inibidores CTLA-4

O ipilimumab 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão (*YERVOY*[®]) representado na **Figura 5.7**, teve a AIM em 2016 e o seu grupo farmacoterapêutico pertence aos medicamentos antineoplásicos, inibidor CTLA-4 (93, 94).

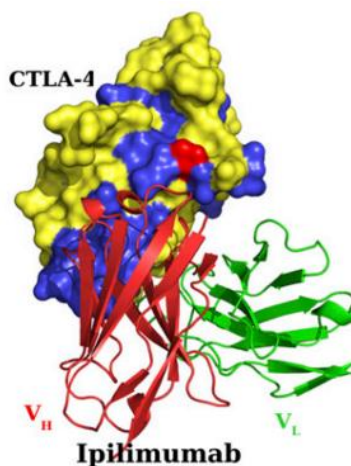


Figura 5.7 - Estrutura tridimensional do Ipilimumab em complexo com o ponto de controlo imunológico CTLA-4. Adaptado de (94).

YERVOY[®] é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 (IgG1κ) totalmente humano, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante (93).

As APC iniciam a ativação dos linfócitos T ao reconhecerem os antígenios do melanoma, promovem a quebra dessas proteínas em fragmentos peptídicos que se ligam às moléculas MHC e são apresentadas aos linfócitos T através do recetor das células T (TCR), levando à ativação linfocitária. Contudo esta ligação MHC- TCR é fraca, dando lugar a outro tipo de ligações como por exemplo entre a molécula co-estimulatória B7, localizada na superfície APC, e a proteína CD28 na superfície da célula T. O CTLA-4

atua como regulador negativo do linfócito T, competindo com a proteína CD28 pela ligação a B7. Desta forma, o mecanismo de ação do ipilimumab (**Figura 5.8**) inibe a regulação negativa dos linfócitos T que leva à potencialização da ativação linfocitária e, conseqüentemente, à diminuição da tolerância aos antígenos associados ao melanoma contribuindo para uma resposta imunológica antitumoral (93, 95).

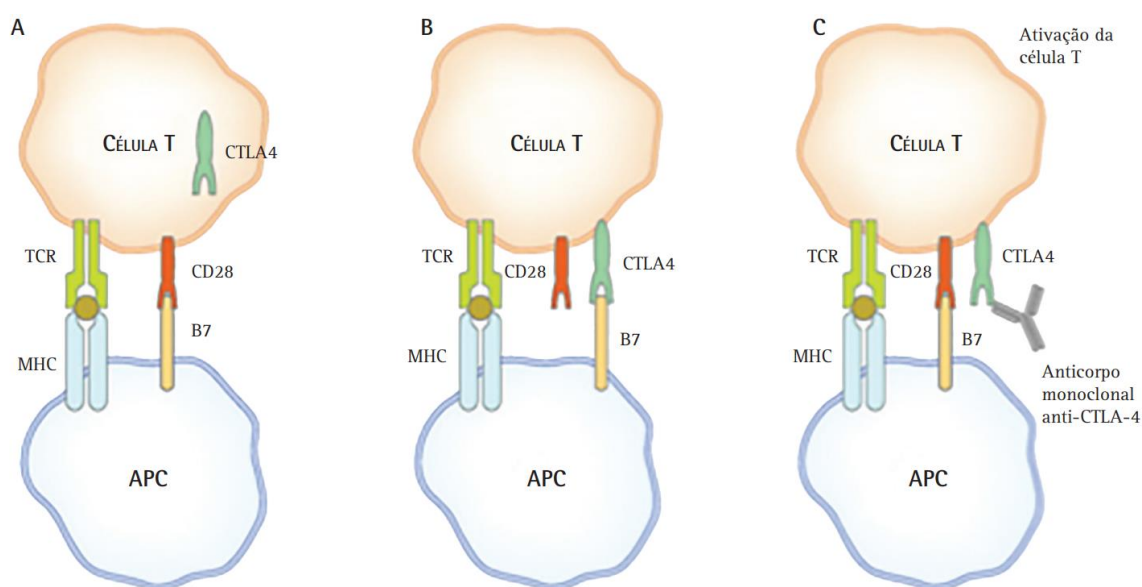


Figura 5.8 - Mecanismo de ação do anticorpo monoclonal humano anti-CTLA-4 ipilimumab. Adaptado de (95).

Em monoterapia o ipilimumab é indicado para o tratamento do melanoma avançado irrecorrível ou metastático em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (93). Pacientes com melanoma metastático irrecorrível, portadores da mutação BRAF, podem usufruir deste anticorpo em monoterapia após o tratamento com inibidores PD-1. O ipilimumab associado com o nivolumab está indicado para o melanoma ressecável estágio IV e para o melanoma irrecorrível com mutação BRAF^{V600E} e não BRAF^{V600E} (7).

O ipilimumab tem também indicação terapêutica para o carcinoma das células renais, para o cancro do pulmão de células não pequenas, mesotelioma pleural maligno e carcinoma pavimentocelular do esôfago.

Esta imunoglobulina está associada a reações inflamatórias resultantes da atividade imunitária aumentada ou excessiva, provavelmente relacionadas com o seu mecanismo de ação. Podem ser graves ou potencialmente fatais a nível gastrointestinal, hepático, cutâneo, sistema endócrino ou sistema nervoso. Os corticosteroides sistêmicos em doses elevadas com ou sem terapia imunossupressora adicional podem ser necessários para a gestão das reações adversas imunitárias graves. Consoante a gravidade das reações adversas, tanto em associação como em monoterapia, deve ser suspenso o tratamento e só deve ser iniciado um ciclo após 1 mês e/ou melhoria dos sintomas (93).

O ipilimumab está associado à hepatotoxicidade imunitária grave, assim sendo, as transaminases hepáticas e a bilirrubina têm de ser avaliadas antes de cada dose de ipilimumab, uma vez que as alterações laboratoriais precoces podem ser indicativas do aparecimento de hepatite imunitária. As reações adversas cutâneas imunitárias também são muito comuns, tal como o prurido, vermelhidão, dermatite, eritema, urticária, xerose cutânea e entre outros. Frequentemente também pode surgir infeção do trato urinário, anemia, hipotiroidismo, depressão, dor ocular, afrontamentos, tosse, rinite alérgica, diarreia, hemorragia gastrointestinal, mialgias e fadiga (93, 94).

Uma vez que este anticorpo se trata de uma IgG1 humana atravessa a barreira placentária e por isso mesmo não é recomendado este tratamento durante a gravidez. Relativamente à amamentação desconhece-se se ipilimumab seja secretado ou não no leite humano, contudo tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher (95).

A posologia com *YERVOY*® em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos está recomendada 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 30 minutos cada 3 semanas para um total de 4 doses. Independentemente do aparecimento de novas lesões ou agravamento de lesões já existentes, os doentes devem receber todo o regime de indução (4 doses). A avaliação da resposta tumoral deve ser realizada apenas após o final da terapia de indução (94).

O uso de corticosteroides sistêmicos durante a terapêutica com ipilimumab segue a mesma lógica acima descrita no nivolumab e pembrolizumab. Uma vez que um dos efeitos adversos deste tratamento em monoterapia é a hemorragia gastrointestinal, a utilização de anticoagulantes aumenta o risco e por isso os doentes que requerem terapia anticoagulante devem ser monitorizados cuidadosamente (93).

5.2.1.3 Imunoterapia Combinada

Opdualag[®] é um frasco concentrado para solução de perfusão de 20 ml contém 240 mg de nivolumab e 80 mg de relatlimab, ou seja, por ml, contém 12 mg de nivolumab e 4 mg de relatlimab. Esta associação consiste em anticorpos monoclonais humanos de imunoglobulina G4 (IgG4) produzidos em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante e teve a AIM autorizada em 2022.

Esta associação é uma associação de dose fixa de nivolumab, um inibidor de morte programada 1 (anti-PD-1) e relatlimab um inibidor do gene de ativação linfocitária 3 (anti-LAG-3) (96). O mecanismo de ação do nivolumab já foi explicado anteriormente, relativamente ao relatlimab é um anticorpo monoclonal humano da IgG4 que se liga ao recetor LAG-3, é um inibidor do ponto de verificação imune, inibindo assim as respostas imunes das células T. Essa ligação bloqueia a interação do recetor LAG-3 com o MHC II, reduzindo assim a inibição da resposta imunitária mediada pela via LAG-3, promovendo assim a proliferação de células T e a secreção de citocinas. Ao combinar imunoterapia baseada em relatlimab com outro inibidor de ponto de verificação imunológico (nivolumab) resulta numa atividade antitumoral sinérgica. É verificada um aumento da ativação das células T com nivolumab (anti-PD-1) e relatlimab (anti-LAG-3) em comparação com a atividade de qualquer um dos anticorpos isoladamente (96, 97).

O nivolumab + relatlimab está indicado para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado irressecável estágio IV ou ressecável em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com expressão PD-L1 < 1% das células tumorais (96).

A dose recomendada para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é 480 mg de nivolumab e 160 mg de relatlimab a cada 4 semanas administrados como perfusão intravenosa durante 30 minutos (96). É administrada por via intravenosa e não pode ser administrado por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus. Não se recomenda o aumento ou redução da dose, uma vez que deve ser mantida enquanto for observado benefício clínico ou até que o tratamento deixe de ser tolerado pelo doente (97).

Este tratamento pode causar reações adversas imunitárias que requerem um controlo apropriado incluindo a iniciação de corticosteroides e alterações ao tratamento. Foram observadas pneumonite graves e por isso os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite tais como alterações radiológicas, dispneia e hipoxia. Consoante o grau da pneumonite o tratamento deverá ser suspenso ou descontinuado e o paciente deverá realizar terapêutica com metilprednisolona. Podem também surgir colites em que o doente deve ser monitorizado quanto a diarreia e/ou presença de sangue nas fezes, hepatites tais como o aumento das transaminases e bilirrubina total, nefrite e disfunção renal imunitária, devendo por isso ser monitorizado os níveis de creatina sérica, endocrinopatias imunitárias tal como hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite e diabetes *mellitus*.

As reações adversas mais frequentes são fadiga (41%), dor musculoesquelética (32%), erupção cutânea (29%), artralgia, diarreia, prurido, cefaleia, náuseas, tosse, apetite diminuído, hipotireoidismo, dor abdominal, vitiligo, pirexia, obstipação, infeção do trato urinário, dispneia e vómitos.

Uma vez que estes anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas CYP450 nem por outras enzimas que metabolizam substâncias ativas, a farmacocinética do tratamento não se encontra comprometida pela coadministração de outros medicamentos. Está, contudo, contraindicado na gravidez, uma vez que são ambos IgG4 humana e pode causar danos fetais. Sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que um dos efeitos adversos principais é a fadiga e tonturas, deve ser evitado este tipo de atividade durante o tratamento (99).

À semelhança do tebentafusp, este medicamento está sujeito a monitorização adicional (▼). Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas (96, 97).

Nivolumab (Opdivo[®]) + Ipilimumab (Yervoy[®]) são indicados, em associação, para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (90, 92). Para os doentes que apresentavam baixa expressão de PD-L1 tumoral, foi estabelecido um aumento da sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global para a associação de nivolumab com ipilimumab, em relação a nivolumab em monoterapia (91).

Nivolumab é um medicamento anti-PD-1 que é um anticorpo que promove os efeitos de morte de tumores das células T e o ipilimumab é um medicamento anti-CTLA-4 que é um anticorpo que ajuda a fortalecer o sistema imunológico, promovendo a função e o crescimento das células T. O nivolumab e ipilimumab têm como alvo e bloqueiam dois pontos de verificação diferentes, o que aumenta a resposta imunológica do organismo. Uma vez que são tratamentos sistêmicos circulam pela corrente sanguínea para atingir todas as partes do corpo, sendo por isso indicados para o melanoma metastático que espalhou a sua localização inicial para outros tecidos e órgãos do organismo (98).

A posologia desta associação medicamentosa consiste em 2 fases e é recomendada para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de pelo menos 50 kg. Numa primeira fase, que corresponde a 4 doses, é de 1 mg/kg de nivolumab em associação com ipilimumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa a cada 3 semanas. Numa segunda fase é administrado nivolumab em monoterapia por via intravenosa 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas.

Para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg, a dose recomendada é de 1 mg/kg de nivolumab em associação com ipilimumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Estas doses são seguidas por uma segunda fase em que é administrado nivolumab em monoterapia por via intravenosa 3 mg/kg cada 2 semanas ou 6 mg/kg cada 4 semanas (91, 93).

As reações adversas imunitárias ocorreram com uma frequência mais elevada quando nivolumab foi administrado em associação com ipilimumab quando comparado com nivolumab em monoterapia. Com a terapêutica de associação foram notificadas reações adversas cardíacas e pulmonares incluindo embolismo pulmonar. As reações adversas mais frequentes são infeção das vias respiratórias superiores, pneumonia,

bronquite, anemia, neutropenia, leucopenia, hipotireoidismo, diminuição do apetite, hiperglicemia, hipoglicemia, desidratação, diminuição de peso, cefaleias, tonturas, taquicardia, hipertensão, tosse, dispneia, derrame pleural, diarreia, vômitos, obstipação, gastrite, boca seca, hepatite, erupção cutânea, prurido, fadiga. Os efeitos adversos são muito semelhantes aos do nivolumab e ipilimumab em monoterapia (93).

Os doentes devem ser monitorizados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento (91).

Ipilimumab em associação com nivolumab não deve ser retomado enquanto o doente estiver a receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapêutica imunossupressora. Devem ser utilizados antibióticos profiláticos para prevenir infecções oportunistas em doentes que estejam a receber terapêutica imunossupressora(91, 98).

Relativamente à gravidez, amamentação, e capacidade de conduzir e utilizar máquinas, segue-se a mesma lógica que os outros anticorpos abordados anteriormente (91).

5.2.2 Terapia Dirigida

A terapia alvo é uma abordagem moderna no tratamento do cancro que se baseia em entender como os genes, proteínas e outras moléculas nas células cancerígenas funcionam. Em vez de atacar as células cancerígenas como acontece com a quimioterapia, os medicamentos foram desenvolvidos para atacar características específicas das células do tumor, bloqueando seu crescimento e propagação. Para usar a terapia alvo, é preciso identificar um “alvo molecular” no tumor. Isso pode ser um gene mutado, uma proteína que só está presente nas células cancerígenas ou uma proteína que está alterada ou em excesso. Em alguns casos, a presença desse alvo é conhecida e o tratamento pode ser iniciado diretamente. Em outros casos, é necessário realizar testes para identificar o alvo antes de começar o tratamento, sendo os alvos descobertos e analisados por amostras de tecido ou sangue (99).

A decisão de usar uma terapia alvo leva em conta o tipo de tumor (como onde ele está localizado e qual o estágio), bem como a condição geral do paciente, incluindo a sua saúde geral e outras condições médicas (54).

Geralmente é suposto que estes fármacos tenham menos efeitos adversos relativamente à quimioterapia, contudo os efeitos adversos das terapias dirigidas podem também ser severas e dependem do alvo molecular de cada fármaco. Os efeitos adversos da terapia alvo indicados no **Quadro 5.3** costumam ser diferentes dos da quimioterapia tradicional, podem causar menos náuseas, vômitos e queda de cabelo, no entanto podem ocorrer efeitos como problemas na pele, fadiga, pressão alta e, em casos mais graves, problemas intestinais ou no coração. Essencialmente, a terapia alvo oferece um tratamento mais específico e geralmente com menos efeitos secundários em comparação com métodos mais tradicionais, mas requer uma avaliação cuidadosa para garantir que seja a melhor opção para cada paciente (99).

Quadro 5.3 - Efeitos adversos frequentes da terapia dirigida com inibidores BRAF/MEK.
Adaptado de (99).

Doenças dermatológicas	<i>Rash</i> cutâneo
	Hipersensibilidade cutânea
	Hiperqueratose palmo-plantar
Doenças gastrointestinais	Diarreia
	Náuseas e vômitos
	Hepatotoxicidade
Perturbações gerais	Pirexia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia
	Mialgia
Cardiopatias	Hipertensão
	Prolongamento do intervalo QT
Afeções oculares	Deslocamento da retina
Problemas renais	Lesão renal (Aumento da Creatinina)
Problemas Pulmonares	Pneumonite

5.2.2.1 Inibidores BRAF/MEK

O Dabrafenib (*Tafinlar*[®]) apresenta-se sob a forma de duas dosagens de 50 mg e 75 mg em cápsulas. Encontra-se representado na **Figura 5.9** e teve a aprovação da AIM em 2023, o seu grupo farmacoterapêutico pertence aos agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, inibidores da B-raf serina-treonina quinase (BRAF) (100, 101).

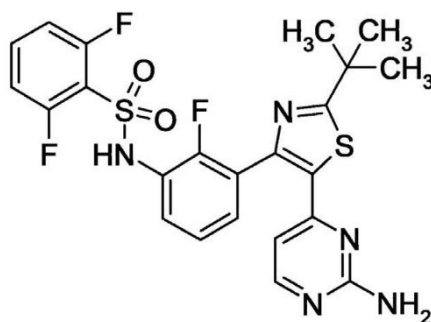


Figura 5.9 - Representação da estrutura química do Dabrafenib. Adaptado de (101).

O Trametinib (*Mekinist*[®]) apresenta-se sob a forma de duas dosagens de 0,5 mg e 2 mg comprimidos revestidos por película. Encontra-se representado na **Figura 5.10** e teve a aprovação da AIM em 2019, o seu grupo farmacoterapêutico pertence aos Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase; inibidores da proteína quinase ativada pelo mitogénio (MEK) (102, 103).

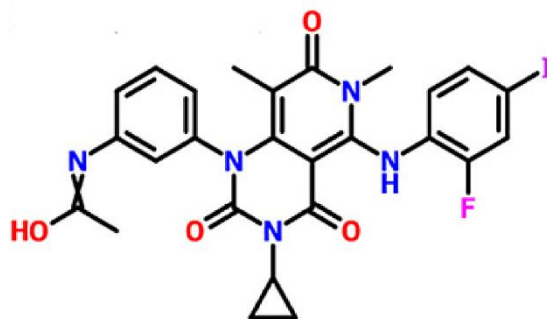


Figura 5.10 - Representação da estrutura química do Trametinib. Adaptado de (103).

O dabrafenib em monoterapia ou em associação com trametinib é indicado para o tratamento de doentes adultos com melanoma metastático ou irressecável com uma mutação BRAF^{V600E}. Para o tratamento adjuvante do melanoma, é utilizado em associação com trametinib para doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF^{V600E}, após ressecção completa (103). De acordo com a ASCO esta associação farmacológica também pode ser útil no tratamento de pacientes com melanoma ressecável estágio IV. Além do seu papel terapêutico no melanoma, o trametinib em associação com dabrafenib é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão não pequenas células avançadas com uma mutação BRAF^{V600E} (7).

As mutações BRAF foram identificadas numa frequência de 50% nos melanomas, sendo a mais frequentemente observada a V600E que contabiliza 90% das mutações BRAF que são verificadas no melanoma. Esta mutação leva à ativação da via constitutiva RAS/RAF/MEK/ERK e o dabrafenib sendo um inibidor das quinases RAF, impede a progressão da via de sinalização e inibe o crescimento celular de linhas celulares de melanoma mutante BRAF^{V600E} (100).

As proteínas MEK são componentes da via quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK), no melanoma a via quinase é frequentemente ativada por mutações BRAF que ativam a MEK. O trametinib é um inibidor alostérico, altamente seletivo e reversível da atividade da quinase e da ativação da quinase 1 (MEK1) e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio, assim sendo, vai inibir a ativação da MEK pelo BRAF e inibe a atividade da quinase MEK, resultando na inibição do crescimento de linhas celulares de melanoma mutante BRAF^{V600E} (102).

O mecanismo de ação desta associação complementa-se, uma vez que inibem duas quinases diferentes pertencentes à mesma via de sinalização tumoral. As mutações oncogénicas BRAF ativam a via constitutiva RAS/RAF/MEK/ERK e o trametinib inibe a quinase MEK e o dabrafenib inibe a quinase RAF (100,102).

A dose recomendada de dabrafenib, utilizado em monoterapia ou em associação com trametinib, é 150 mg (duas cápsulas de 75 mg) duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 300 mg) e de trametinib, utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib, é 2 mg uma vez por dia. Antes de iniciar o tratamento, os doentes têm de ter confirmação da presença de tumor com mutação BRAF^{V600} recorrendo a um teste validado, uma vez que a eficácia e segurança deste medicamento não foram estabelecidas em doentes com melanoma BRAF *wild type* (100, 104).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes derivados desta associação são: nasofaringite, diminuição do apetite, cefaleias, tonturas, hipertensão, hemorragia, tosse, dor abdominal, obstipação, diarreia, náuseas, vômitos, prurido, eritema, pele seca, espasmos musculares, artralgias, mialgias, edema periférico, fadiga e pirexia (100, 102).

O metabolismo hepático e a secreção biliar são as principais vias de eliminação do dabrafenib e dos seus metabolitos, assim sendo, os doentes com compromisso hepático moderado a grave requerem uma monitorização adicional. O dabrafenib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado ou grave quando administrado em monoterapia ou em associação com trametinib (104).

O dabrafenib é um substrato das enzimas metabolizadoras CYP2C8 e CYP3A4, deve ser usado com precaução medicamentos que sejam fortes inibidores ou indutores do CYP2C8 ou CYP3A4, uma vez que podem aumentar ou diminuir as concentrações de dabrafenib. São inibidores fortes por exemplo o cetoconazol, gemfibrozil, nefazodona, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir e indutores potentes a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, ou Erva de S. João. O trametinib é metabolizado predominantemente através de deacetilação mediada pelas enzimas hidrolíticas, sendo por isso pouco provável que a sua farmacocinética seja afetada por outros agentes através de interações metabólicas (101, 104).

Uma vez que o *Tafinlar*[®] é um indutor enzimático, aumenta a síntese das enzimas metabolizadoras de fármacos incluindo CYP3A4, CYP2Cs e CYP2B6, assim sendo resulta em níveis plasmáticos reduzidos dos medicamentos metabolizados por estas enzimas e pode afetar alguns medicamentos transportados. Estima-se que a lista de medicamentos afetados seja grande como analgésico, antibióticos, anticoagulantes, antiepiléticos, antipsicóticos, bloqueadores dos canais de cálcio, corticosteroides, antivíricos, contraceptivos hormonais, estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (p. ex., atorvastatina e sinvastatina), entre outros (104). O trametinib também deve ser evitado em mulheres com potencial para engravidar pois pode tornar os contraceptivos orais menos eficazes e consequentemente deve ser utilizado um método de contraceção alternativo.

Os doentes do sexo masculino a tomar trametinib em associação com dabrafenib devem ser informados do potencial risco de afeção da espermatogénese, que pode ser irreversível (102).

A administração de dabrafenib com trametinib não deve ser feita com alimentos, uma vez que reduz a biodisponibilidade e atrasa a absorção das cápsulas quando comparada a administração em jejum, devem por isso ser tomados pelo menos 2 horas após comer e após tomar Tafinlar[®], deve esperar pelo menos 1 hora antes de comer (102, 104).

O Encorafenib (*Braftovi*[®]) apresenta-se sob a forma de duas dosagens de 50 mg e 75 mg em comprimidos revestidos por película. O Binimetinib (*Mektovi*[®]) apresenta-se sob a forma de duas dosagens, de 15 mg e 45 mg, em comprimidos revestidos por película. Ambos tiveram a aprovação da AIM em 2023 e o seu grupo farmacoterapêutico pertence aos agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase (105, 106).

O encorafenib em associação com binimetinib está indicado para o tratamento de doentes adultos com melanoma irrecorrível ou metastático com uma mutação BRAF^{V600E} (105).

Braftovi[®] é uma pequena molécula inibidora potente e altamente seletiva da quinase RAF por mecanismo ATP-competitivo resultando numa inibição do crescimento das células mutantes BRAF^{V600E} do melanoma. Este fármaco não inibe a sinalização RAF/MEK/ERK nas células que não expressem mutação BRAF. *Mektovi*[®] é um inibidor reversível da atividade da quinase e da ativação da quinase 1 (MEK1) e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio por mecanismo ATP não competitivo. No melanoma com mutação BRAF há a ativação da MEK, o binimetinib ao inibir a MEK, inibe a atividade da quinase MEK. Assim sendo, esta associação inibe a via MAPK e o crescimento das linhas celulares do melanoma com a mutação BRAF^{V600E} (105-107).

A dose recomendada de encorafenib é de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) uma vez por dia, e de binimetinib é de 45 mg (três comprimidos de 15 mg ou um comprimido de 45 mg) duas vezes por dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo, correspondendo a uma dose diária total de 90 mg.

Os efeitos adversos mais frequentes destes medicamentos em associação são: anemia, neuropatia periférica, tonturas, cefaleias, compromisso visual, hemorragia, hipertensão, náuseas, obstipação, vômitos, pele seca, alopecia, prurido, artralgia, fadiga, pirexia e edema periférico. O risco de hemorragia pode aumentar com a utilização

concomitante de terapêutica anticoagulante e antiplaquetária. Pode ocorrer toxicidade ocular, incluindo, uveíte, irite e iridociclite quando encorafenib é administrado. Deve-se por isso estar alerta para sinais ou sintomas como diminuição da visão central, visão turva ou perda de visão. O encorafenib em monoterapia tem potencial para causar um ligeiro aumento da frequência cardíaca podendo resultar num aumento do intervalo QT.

Uma vez que o encorafenib é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado, os doentes com compromisso hepático ligeiro a grave devem evitar se possível este tratamento uma vez que esta associação pode provocar o aumento da AST e ALT (105,106).

O Vemurafenib (*Zelboraf*[®]) com dosagem de 240 mg em comprimidos revestidos por película teve a aprovação da AIM em 2016 e o Cobimetinib (*Cotellic*[®]) de 20 mg em comprimidos revestidos por película, teve a aprovação da AIM em 2020. Ambos pertencem ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase (108, 109).

Zelboraf[®] em associação com *Cotellic*[®] é indicado em para o tratamento de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático, positivo para a mutação BRAF^{V600} (108).

O mecanismo de ação é muito semelhante à associação medicamentosa descrita acima, o cobimetinib é um inibidor oral reversível, seletivo, alostérico, que bloqueia a via MAPK tendo como alvo as quinases (MEK) 1 e MEK 2, ou seja bloqueia a proliferação celular induzida pela via MAPK através da inibição da sinalização MEK1/2. O vemurafenib é um inibidor da quinase serina-treonina do BRAF. As mutações no gene BRAF resultam na ativação constitutiva de proteínas BRAF, as quais podem causar proliferação celular sem fatores de crescimento associados. Assim sendo a combinação dos dois fármacos inibe a reativação da via MAPK através das MEK1/2 resultando numa inibição mais forte da sinalização intracelular e diminuição da proliferação das células tumorais (108-110).

A dose recomendada de *Cotellic*[®] é 60 mg uma vez por dia. São realizados ciclos de 28 dias e cada dose consiste em três comprimidos de 20 mg e deve ser tomada durante 21 dias consecutivos seguido por uma interrupção de 7 dias. A dose recomendada de *Zelboraf*[®] é de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 1920 mg) (108). O vemurafenib pode ser tomado com ou sem alimentos, mas deve ser evitada a administração consistente de ambas as doses com o estômago vazio (108).

As reações adversas medicamentosas muito frequentes em doentes tratados com *Cotellic*[®] em combinação com vemurafenib são anemia, retinopatia serosa, visão turva, hipertensão, hemorragia, diarreia, náuseas, vômitos, estomatite, fotossensibilidade cutânea, erupção cutânea, hiperqueratose, prurido, pele seca, pirexia, edema periférico e alteração da função hepática (109).

Uma vez que podem ocorrer acontecimento hemorrágicos, devem ser tomadas precauções em doentes com fatores de risco adicionais para hemorragia, como metástases cerebrais e/ou doentes que utilizem medicamentos concomitantes que aumentem o risco de hemorragia (antiplaquetários ou terapia anticoagulante) (110). Foram observados casos de retinopatia serosa (acumulação de fluido dentro da retina) em doentes tratados com inibidores MEK, incluindo *Cotellic*[®], assim sendo, devem ser avaliados para sintomas de perturbações visuais novas ou agravadas. Relativamente às alterações laboratoriais nos testes da função hepática, trata-se especificamente de aumentos na ALT, AST e fosfatase alcalina, contudo não se recomenda ajuste da dose no compromisso renal ligeiro a moderado (109).

Deve ser evitado o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A durante o tratamento com *Cotellic*[®], uma vez que como é metabolizado por essa enzima o uso concomitante dessas terapêuticas pode aumentar até sete vezes mais o AUC do cobimetinib. São exemplo inibidores potentes da CYP3A o ritonavir, cobicistate, lopinavir, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol, nefazodona e sumo de toranja. Além disso, o cobimetinib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P). A administração concomitante de inibidores gp-P tais como a ciclosporina e verapamilo pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas do cobimetinib (109, 110).

Uma vez que o vemurafenib é um inibidor moderado do CYP1A2 e indutor do CYP3A4 pode aumentar a exposição plasmática de medicamentos predominantemente metabolizados pelo CYP1A2 e diminuir a exposição plasmática de medicamentos predominantemente metabolizados pelo CYP3A4 e, portanto sua eficácia pode ser comprometida. Deve ter-se cuidado e considerar a monitorização adicional do INR (Índice Normalizado Internacional) quando o vemurafenib é utilizado concomitantemente com a varfarina. Assim sendo, não é aconselhada a utilização concomitante de vemurafenib com agentes metabolizados pelo CYP1A2 e com agentes metabolizados pelo CYP3A4 com janelas terapêuticas estreitas (108).

5.2.3 Quimioterapia

A quimioterapia baseia-se na inibição da divisão das células de crescimento rápido como é o caso das células cancerígenas. Todavia, também inibe a divisão de outras células do organismo com taxas de proliferação celular elevadas como, por exemplo as células da pele, da medula óssea, do trato gastrointestinal e dos folículos capilares. Essa é a principal razão da elevada toxicidade dos fármacos citotóxicos, uma vez que se traduz pelo facto de não serem específicos e terem como alvo todas as células com elevadas taxas de proliferação celular (111).

O tratamento do melanoma cutâneo metastático sofreu uma revolução na última década com a introdução de terapias direcionadas e com a imunoterapia. Antes disso, a quimioterapia era o pilar do tratamento do melanoma com taxas de sobrevivência de 5 anos, aproximadamente 6 a 10% em pacientes com estágio IV (111, 112).

O benefício da quimioterapia é limitado no tratamento contemporâneo do melanoma cutâneo, contudo existem algumas exceções que serão abordadas de seguida. É de notar também que a quimioterapia não deve ser a sequência de tratamento padrão após a falha com terapias de primeira linha.

Inicialmente, o tratamento padrão para doentes com melanoma em estágio inicial era a ressecção cirúrgica e para doentes com melanoma em estágio avançado era a quimioterapia combinada com doses elevadas de interleucina 2 (IL-2). A dacarbazina (DTIC) foi o primeiro agente citotóxico, aprovada pela FDA, para tratamento do melanoma em estágio avançado, juntamente com elevadas doses de IL-2 (111).

A Dacarbazina Medac® foi aprovada pelo INFARMED em 2023 e apresenta-se sob a forma de várias dosagens: 100 mg pó para solução injetável ou para perfusão, 200 mg pó para solução injetável ou para perfusão, 500 mg pó para solução para perfusão e 1000 mg pó para solução para perfusão. O seu grupo farmacoterapêutico pertence aos citotóxicos, agentes alquilantes e está indicada para o tratamento de doentes com melanoma maligno metastizado (113).

O efeito da dacarbazina resulta numa inibição do crescimento celular através da inibição da síntese do ADN, sendo o mecanismo independente do ciclo celular. Este antineoplásico não apresenta um efeito antineoplásico por si própria, no entanto através da N-desmetilação microsómica é rapidamente convertida em 5-amino-imidazol-4-carboxamida e num catião metilo que é responsável pelo efeito alquilante do medicamento. A dacarbazina é inativa até ser metabolizada no fígado pelo citocromo P450 para formar os elementos reativos N-desmetilados HMMTIC e MTIC (112, 113).

Os efeitos adversos mais comuns deste imunossupressor são anemia, leucopenia, trombocitopenia, anorexia, náuseas e vômitos. Durante o tratamento com dacarbazina deverá efetuar-se uma monitorização frequente das contagens sanguíneas assim como a monitorização da função hepática e renal, uma vez que ocorrem com frequência reações gastrointestinais graves e perturbações hematológicas graves. Deve ser feito, por isso uma análise benefício/risco cuidadosa antes de cada um dos ciclos da terapêutica com dacarbazina.

Está contraindicado na gravidez e na amamentação, em doentes com leucopenia e/ou trombocitopenia e em doentes com doença renal e hepática grave. Deverá evitar-se a utilização concomitante com fenitoína dado que a absorção reduzida da mesma a nível do trato gastrointestinal pode predispor o doente a convulsões. A fotemustina e a dacarbazina utilizadas concomitantemente podem provocar toxicidade pulmonar aguda,

deve por isso ser evitado o seu uso em concomitância. Uma vez que a dacarbazina é um agente imunossupressor moderado a administração de vacinas vivas a doentes que se encontram imunocomprometidos deve ser evitado pois pode causar infecções graves e potencialmente fatais (114).

Para além da dacarbazina, a temozolomida é outro agente alquilante administrado por via oral que ao contrário da dacarbazina não é necessária conversão hepática prévia, uma vez que é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e, portanto pode ter eficácia superior contra metástases do sistema nervoso central. O paclitaxel pertence ao grupo dos taxanos e inibe a mitose interrompendo assim o ciclo celular. Os compostos de platina como a carboplatina e a cisplatina demonstraram alguma atividade contra o melanoma metastático, prejudicando os mecanismos de reparo de DNA que resultam na apoptose celular (121,113).

Existem diversos estudos que demonstram que estes fármacos podem ser utilizados em quimioterapia no melanoma metastático, contudo apesar de estarem autorizados pelo INFARMED para o tratamento de outras patologias cancerígenas ainda não foi comprovado a sua eficácia e segurança para o tratamento do melanoma metastático.

Dada a falta de evidências de alta qualidade que suportam os benefícios significativos da quimioterapia no melanoma cutâneo, particularmente dada a sua inferioridade aos tratamentos padrões atuais e altas taxas de toxicidade, a sua utilidade é limitada. No entanto, existem alguns cenários em que a quimioterapia ainda pode ser vantajosa tal como a quimioterapia loco-regional, em pacientes com melanoma que desenvolvem metástases cutâneas em trânsito, quimioterapia de salvaguarda, uma vez que poderá haver necessidade de considerar opções de tratamento de resgate para pacientes que não responderam como esperado à terapia de primeira linha, quimioterapia para as metástases cerebrais, e quimioterapia combinada com imunoterapia e terapia direcionada (111).

5.3 Fármacos em Desenvolvimento

A **terapia celular adotiva (ACT)** é um tipo de imunoterapia que visa melhorar a capacidade das células T de reconhecer e destruir células tumorais. Existem três tipos principais de terapia com células T, que dependendo do seu mecanismo de ação, podem ser classificadas em terapia com linfócitos infiltrantes tumorais (TIL), terapia com células T com recetor de antígeno quimérico (CAR), terapia baseada em recetor de células T (TCR) (115).

A terapia TIL consiste no isolamento dos linfócitos tumorais do local do tumor através de biópsia ou cirurgia. São posteriormente cultivados *in vivo* com IL-2 que aumenta a resposta antitumoral devido à indução da proliferação e diferenciação de células T CD4+, CD8+ e células NK e, por último a vacina é infundida de volta no paciente (114). A FDA atribuiu o medicamento ITIL-168 à base de TIL como medicamento órfão para o tratamento de pacientes com melanoma em estágio IID a IV em abril de 2021. Num tratamento com 21 pacientes, a resposta completa e a resposta parcial foram observadas em 19% e 48% dos pacientes, respetivamente. Uma das principais vantagens da terapia baseada em TIL é sua capacidade de tratar pacientes com melanoma em estágio terminal que receberam diferentes tipos de terapia antitumoral. Contudo a terapia baseada em TIL em associação com IL-2 pode levar a algumas anormalidades dos componentes celulares do sangue como neutropenia, linfopenia e diminuição prolongada das células T CD4+, entre outros efeitos indesejáveis como diarreia, neurotoxicidade e a síndrome de libertação de citocinas (115, 116).

A terapia TCR é uma injeção de linfócitos T geneticamente modificados que expressam TCRs específicos para certos antígenos tumorais. Para o melanoma a terapia com células TCR-T incluem a glicoproteína gp 100. A principal vantagem desta terapia é que as proteínas intracelulares podem ser apresentadas por moléculas de MHC e portanto, as células TCR-T podem ter como alvo qualquer proteína intracelular específica ou associada ao tumor. Como já descrito anteriormente, o Tebentafusp tornou-se o primeiro medicamento à base de TCR aprovado pela FDA em janeiro de 2022 (115, 117).

A terapia com células T-CAR consiste no uso de recetores de antígenos quiméricos de células T. Os CAR são recetores sintéticos que visam redirecionar os linfócitos a reconhecer e eliminar células que expressam antígenos específicos. Estes ligam-se aos antígenos alvo, expressos na superfície celular independentemente do recetor MHC, o que leva à elevada ativação das células T e a uma forte resposta imune antitumoral (115, 118).

A **terapia com células B** é uma abordagem promissora para o tratamento do melanoma que ao invés do tratamento com células CART-T esta é uma imunoterapia ainda com pouca matéria de investigação. As células B fornecem uma resposta imune antitumoral através da libertação de anticorpos específicos tumorais, suprimindo assim o crescimento do mesmo. Este tipo de tratamento tem bastante interesse devido à variedade de mecanismos que induzem respostas antitumorais: fagocitose por macrófagos, ativação de um sistema complemento, inativação de células NK e ativação de células dendríticas. Vários medicamentos, como ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab, são anticorpos monoclonais aprovados pelo FDA para o tratamento do melanoma metastático. Estão a decorrer ensaios clínicos a uma vacina de células híbridas, que foi gerada pela fusão de células tumorais autólogas com células B alogénicas ativadas, retiradas do sangue periférico de um doador (115, 119).

O aumento de **expressão de LAG-3** é um mecanismo de resistência do *checkpoint* imunitário que regula negativamente a proliferação e ativação de linfócitos T. Estão a decorrer ensaios clínicos para avaliar a eficácia da terapia anti-LAG-3 em combinação com outras imunoterapias de modo a estimular de forma sinérgica a resposta antitumoral dos linfócitos T. Os ensaios clínicos que testaram inibidores do LAG-3 em associação com inibidores PD-1, demonstraram resultados positivos na sobrevivência dos doentes com melanoma, em comparação do tratamento com inibição de PD-1 isoladamente. O duplo bloqueio dos pontos de verificação LAG-3 e PD-1, demonstrou eficácia num estudo de Fase I/II, incluindo pacientes com melanoma metastático que receberam imunoterapias anti-PD-1/PD-L1, concluiu-se existir uma taxa de resposta objetiva (ORR) de 11,5% e boa tolerância ao tratamento (119, 120).

Apesar da terapia combinada com inibidores BRAF e MEK se ter tornado o padrão de atendimento para pacientes com melanoma mutante BRAF, os **inibidores ERK**, podem constituir uma forma de ultrapassar o desenvolvimento de resistências e reativação do BRAF e MEK no melanoma BRAF^{V600E}. Estão a decorrer ensaios clínicos com vários fármacos que apresentam eficácia equivalente em células BRAF mutantes, sendo um deles em estudo o ulixertinib (119, 121).

As **mutações KIT** contribuem para a ativação da via MAPK e P13K-AKT, bem como para o desenvolvimento de resistências à terapêutica. Representam 3% de todos os melanomas e são encontradas frequentemente no melanoma mucosal, acrolentiginoso e em áreas de pele CSD. Estão a decorrer ensaios clínicos com Imatinib em combinação com quimioterapia e imunoterapia, este fármaco apresenta atividade significativa em doentes com melanoma metastático com mutações CKIT, com uma taxa de resposta de 30%. Outros fármacos também ainda em estudo são o sunitinib, dasatinib e nilotinib, sendo este último referido, o que apresenta maior potência e seletividade tendo demonstrado uma boa taxa de controlo da doença num ensaio de fase II (122).

O **recetor do fator de crescimento endotelial vascular-1 (VEGFR-1)** é um recetor de tirosina quinase frequentemente expresso no melanoma. A sua ativação promove a sobrevivência das células tumorais, possibilitando a metastização do tumor e, para além disso, a estimulação do VEGFR-1 contribui para a angiogénese patológica e induz o recrutamento de macrófagos associados ao tumor. Em associação com a temozolomida, foi avaliada a eficácia do bevacizumab, um anticorpo monoclonal anti-VEGF, num ensaio clínico de fase II. Obteve-se então uma ORR de 16% e uma taxa de controlo da doença de 52%. Estes resultados mostram assim o potencial do VEGF como alvo terapêutico (119, 123).

6. Papel do Farmacêutico

Nos últimos 60 anos, a incidência e mortalidade do melanoma tem aumentado drasticamente, embora o melanoma metastático seja responsável por apenas 5% de todos os tipos de câncer de pele, ele é responsável por 80% das mortes relacionadas ao câncer de pele. Se for detectado precocemente, a taxa de sobrevivência em 5 anos é de 98%, contudo se os pacientes apresentarem melanoma estágio IV, a taxa de sobrevivência em 5 anos decai para 15% (8).

O tratamento do melanoma tem vindo a evoluir durante os últimos anos, dando lugar em especial, à imunoterapia e à terapia dirigida que melhoraram a sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes (33). Apesar dos medicamentos utilizados no tratamento do melanoma serem de uso exclusivo em ambiente hospitalar, o farmacêutico comunitário tem um papel importante na prevenção, educação e orientação de diagnóstico do melanoma, o farmacêutico hospitalar tem como função acompanhar e monitorizar o paciente durante o tratamento e por último, o farmacêutico direcionado para área de investigação deve estudar a eficácia e segurança de fármacos que aumentem a sobrevivência do doente e que melhorem o estilo de vida do mesmo (124).

O farmacêutico comunitário tem um papel ativo na vigilância e prevenção das doenças cancerígenas da pele, como é o exemplo do melanoma (125). Nos atendimentos ao público, muitas vezes o farmacêutico depara-se com atendimentos relacionados com a condição da pele, como por exemplo, erupções cutâneas, eritemas, queimaduras solares, hipersensibilidade da pele, verrugas, sinais e entre outros (124). A maioria dos fármacos que estão envolvidos no tratamento do melanoma metastático, podem provocar irritações cutâneas uma vez que a pele fica mais sensibilizada, diarreia, náuseas, obstipação, dores abdominais e estados febris, nestes casos o farmacêutico, dependendo da gravidade dos sintomas e percebendo o enquadramento histórico e patológico antecedente, pode atuar no alívio dos sintomas do doente através de anti-histamínicos orais, esteroides tópicos para as inflamações cutâneas, creme hidratantes não perfumantes ou emolientes, laxantes, probióticos intestinais, reidratação oral com eletrólitos, antipiréticos e obstipantes para diminuir a motilidade intestinal em caso de diarreia (8,122). Contudo, o profissional de saúde deve ter em conta que o paciente está em tratamento, e por isso, deve analisar com precaução a gravidade dos sintomas e, caso seja necessário, alertar o doente para entrar

em contacto com o seu médico, uma vez que em determinados casos pode ser necessário suspender o tratamento (124).

Para além disso, o farmacêutico comunitário também pode ajudar na prevenção e monitorização de sinais suspeitos, uma vez que o farmacêutico pode notar numa lesão suspeita na pele de um paciente enquanto aconselha sobre um medicamento não relacionado, nesses casos é importantes que os farmacêuticos estejam cientes da apresentação física de um melanoma maligno e que sejam educados para a regra ABCDE, de modo a que se consiga fazer o despiste de cancro da pele e assim aconselhar ou não o doente a consultar um dermatologista para ser observado com mais detalhe (39).

Uma vez que a radiação solar é o principal fator de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo, é extremamente importante as farmácias comunitárias realizarem ações de sensibilização pública para os cuidados que se deve ter com a radiação solar, isto é, proteger a pele nas horas de maior calor, optando por sombras ou vestuário adequado e alertar para a utilização correta dos protetores solares, deste modo, incentiva-se e educa-se a população da importância destas medidas para o combate das doenças de pele. No ato de venda de proteção solar, o farmacêutico deve enfatizar a importância da quantidade que deve aplicada por área corporal e da necessidade de reaplicação do protetor solar (46, 126).

Relativamente ao papel do farmacêutico hospitalar, este desempenha funções diferentes das descritas acima e encontra-se mais próximo do doente, uma vez que tem a função de receber a medicação vinda dos laboratórios, certificar-se que são cumpridas as medidas corretas de conservação dos mesmos, valida a medicação e posologia prescrita pelo médico, deve discutir durante o aconselhamento ao paciente o conceito e a possibilidade de eventuais efeitos indesejáveis relacionados com os medicamentos e deve estar disponível para o acompanhamento, a fim de confirmar a tolerância e adesão ao tratamento (8, 124). Em ambiente hospitalar, o farmacêutico tem funções multifatoriais, que vão para além da preparação da medicação do paciente, tem a capacidade de avaliar a dosagem ótima das novas terapias em relação ao estado fisiológico e funcional do doente, isto é, a sua função renal e hepática. Deste modo, pode otimizar a dosagem terapêutica de acordo com as diretrizes de ajuste de dosagem que levam em conta as toxicidades provenientes do tratamento (8).

As novas terapias orais para o tratamento do melanoma metastático têm muitas interações medicamentosas e por isso o farmacêutico deve ter em consideração a medicação que o paciente já possa estar a fazer antes de iniciar o tratamento, de modo a evitar algum impacto negativo no tratamento (8, 124).

Certos medicamentos utilizados no tratamento do melanoma apresentam baixa estabilidade molecular, uma vez que se trata de anticorpos monoclonais ou moléculas químicas poucas estáveis, que se não estiverem à temperatura indicada podem causar dano ao doente. O profissional de saúde deve certificar-se que esses medicamentos cumprem as corretas condições de conservação, desde o momento em que são recebidos na farmácia hospitalar, até ao momento em que são preparados na câmara de fluxo de ar laminar vertical.

Os medicamentos antineoplásicos incorporam um risco elevado, dada a sua natureza, potência farmacológica e margem terapêutica estreita. Assim sendo, os farmacêuticos hospitalares possuem uma importante função na preparação destes medicamentos, uma vez que a sua manipulação requer procedimentos técnicos específicos e pessoal altamente especializado, para além de instalações e equipamentos próprios (125,127).

O tebentafusp que está indicado para o tratamento do melanoma uveal irressecável ou metastático, assim como o Nivolumab + Relatlimab que é o tratamento de primeira linha do melanoma avançado irressecável estágio IV, são ambos medicamentos que estão sujeitos a monitorização adicional (▼). Trata-se de medicamentos recentemente aprovados para comercialização, e como ainda não é totalmente conhecido o seu perfil de segurança, os sistemas de farmacovigilância têm como principal fonte para obtenção destes dados as notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos. O triângulo invertido preto, tem como o objetivo promover e incentivar a notificação espontânea de RAM para os medicamentos onde o perfil de segurança necessita de ser estabelecido com mais clareza (83,90,128).

O farmacêutico deverá notificar quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados no RCM do medicamento, ao comunicar efeitos indesejáveis estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento (128).

O nivolumab apresenta um cartão de alerta ao doente, que consta informações importantes sobre o medicamento que o paciente está a fazer. O farmacêutico deve alertar o doente da existência deste cartão, uma vez que contém informação de segurança importante que deve ter em atenção antes e durante o tratamento. O doente deve ter o cartão sempre consigo para informar os profissionais de saúde de que está a receber tratamento com Opdivo®. Este material educacional deverá ser entregue aos doentes pelos médicos ou serviços farmacêuticos dos hospitais (129).

O ipilimumab, à semelhança do nivolumab apresenta também um cartão de alerta ao doente e além disso apresenta uma guia de prescrição, disponível no INFOMED, destinada a profissionais de saúde dos serviços de dermatologia, oncologia, hospitais de dia e serviços farmacêuticos dos hospitais. Este guia é essencial para assegurar uma utilização segura e eficaz de Yervoy® e o controlo apropriado de reações adversas imunitárias. O farmacêutico hospitalar deve ler este guia antes de validar qualquer tipo de prescrição médica acerca deste medicamento e deve também dar a conhecer ao doente a existência do cartão e alertar ao mesmo a importância de manter esse cartão sempre consigo (130).

7. Conclusão

O melanoma, apesar de não ser o cancro com maior impacto em termos de incidência, representa uma neoplasia em crescimento a nível mundial, manifestando-se num problema de saúde pública e económico. De todas as neoplasias cutâneas, o melanoma corresponde à forma mais agressiva e que maior contributo tem para a mortalidade.

A fisiopatologia do melanoma consiste na proliferação anormal dos melanócitos e o seu desenvolvimento e progressão constituem um processo que não segue uma única via de evolução, sendo por isso mesmo, um tipo de tumor muito agressivo quando já se encontra na fase de metastização. As principais vias de sinalização envolvidas na fisiopatologia do melanoma são a via MAPK (sendo as mutações BRAF as mais comuns) e a via P13K-AKT. Estas vias são responsáveis pelo crescimento, diferenciação, sobrevivência e metabolismo celular. Esta neoplasia inicia com um nevo melanocítico que corresponde a uma lesão benigna da pele, posteriormente pode evoluir para o melanoma *in situ*, havendo a proliferação dos melanócitos radialmente; nesta fase já é possível identificar maior carga mutacional, contudo ainda não suficiente para haver progressão. Segue-se o melanoma com proliferação dos melanócitos verticalmente, que pode atingir a derme e nesta fase já há possibilidade de metastização devido à sua alta carga mutacional. Por último, o melanoma metastático que corresponde à última etapa de progressão do melanoma e a que mais contribui para a mortalidade desta patologia, uma vez que atinge outros órgãos vitais do organismo. Os melanomas podem estar relacionados diretamente com a exposição ao sol, posto isso, definiu-se um grau histopatológico de CSD da pele circulante desses tipos de melanomas, evidenciado pela elastose solar, resultante da degeneração das fibras da derme, que pode ser alto ou baixo. Os que estão associados a um alto índice de dano celular cumulativo são o melanoma lentigo maligno e o melanoma desmoplásico, os restantes estão associados a um baixo ou nulo CSD.

A exposição à radiação solar é o principal fator de risco para o desenvolvimento de melanoma e por isso é necessário implementar medidas de prevenção como, por exemplo, evitar as maiores horas de calor, fazer o uso correto de protetor solar diariamente, monitorizar regularmente sinais que possam parecer suspeitos, em vista de uma deteção precoce desta neoplasia. Assim, pretende-se obter uma redução da mortalidade e morbidade bem como a despesa do sistema de saúde.

É importante fazer o correto estadiamento da doença, pois a decisão terapêutica depende do estágio em que o melanoma se encontra. Num estágio inicial, a primeira abordagem é a cirurgia, enquanto na doença locoregional, se possível, também se recorre à cirurgia e tratamento adjuvante com inibidores de *checkpoints* imunitários que correspondem à imunoterapia ou com inibidores BRAF/MEK que correspondem à terapia dirigida.

O tratamento do melanoma tem vindo a evoluir ao longo das últimas décadas, tendo sido descobertos novos fármacos: o pembrolizumab, nivolumab, relatlimab são inibidores PD-1; o ipilimumab é um inibidor CTLA-4; o dabrafenib, encorafenib, vemurafenib são inibidores BRAF; enquanto o trametinib, binimetinib e cobimetinib são inibidores MEK. Antigamente, o tratamento padrão do melanoma era a quimioterapia com dacarbazina com doses elevadas de IL-2 ou com temozolomida, que além de apresentarem elevada toxicidade para o organismo do doente, as células cancerígenas do melanoma começavam a apresentar resistência à terapêutica, manifestando-se em recidivas da doença e pouca eficácia terapêutica. A quimioterapia pode ser uma opção no tratamento do melanoma caso as opções terapêuticas de primeira linha não sejam eficazes, ou então pode ser utilizada em associação com a imunoterapia, caso seja necessário. A utilização destes agentes terapêuticos combinados são a chave para superar as resistências e obter respostas a longo prazo. O tratamento padrão atual apresenta novas e promissoras opções medicamentosas que melhoram a qualidade de vida e aumentam as taxas de sobrevivência dos pacientes com melanoma avançado. Todavia, trata-se de medicamentos biológicos, que apresentam um elevado custo do ponto de vista económico, daí ser importante a realização de estudos de custo-efetividade, a deteção precoce e a prevenção da doença.

Em estudo, estão diversas abordagens terapêuticas com o intuito de obter a melhor eficácia, duração da resposta e a menor toxicidade possível para o paciente, a terapia celular adotiva, que consiste na utilização de células T para reconhecer e destruir células tumorais, a terapia com células B, inibidores LAG-3, ERK, KIT e VEGF estão a ser alvo de estudo para o tratamento do melanoma, encontrando-se ainda em ensaios clínicos.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde e especialista máximo do medicamento, poderá contribuir para alcançar os objetivos terapêuticos delineados, incluindo a melhoria na qualidade de vida dos utentes. Desempenha um papel fundamental na prevenção, educação à população, otimização da farmacoterapia, monitorização do doente, preparação da medicação, inovação de novas estratégias medicamentosas e bem-estar do doente.

Bibliografia

1. Bolick NL, Geller AC. Epidemiology of Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(1):57–72.
2. Memon A, Bannister P, Rogers I, Sundin J, Al-Ayadhy B, James PW, *et al.* Changing epidemiology and age-specific incidence of cutaneous malignant melanoma in England: An analysis of the national cancer registration data by age, gender and anatomical site, 1981–2018. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 2:100024.
3. Rastrelli M, Tropea S, Rossi C, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification Pathology. *In Vivo.* 2014;28(6):1005-11.
4. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: A 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021; 156(3):300-321.
5. Shreberk-Hassidim R, Ostrowski SM, Fisher DE. The Complex Interplay between Nevi and Melanoma: Risk Factors and Precursors. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3541.
6. Kuryk L, Bertinato L, Staniszewska M, Pancer K, Wieczorek M, Salmaso S, *et al.* From Conventional Therapies to Immunotherapy: Melanoma Treatment in Review. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):3057.
7. Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB, *et al.* Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(30):4794-4820.
8. Gazzé G. Pharmacist's role in optimizing therapy of the newer agents for the treatment of metastatic melanoma. *Melanoma Manag.* 2015;2(1):75–82.
9. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology.* 2020;160(2):116–25.
10. Soares M, Vitorino C, Sousa J, Pais A. Permeação cutânea: Desafios e oportunidades. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences.* 2015;36(3):337–48.
11. Weller RPJB, Hunter HJA, Mann MW. *Clinical Dermatology*, 5th ed. UK: John Wiley & Sons; 2015.
12. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014; 32(1):3-13.
13. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau J, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.* 2016; 25(2):92–8.

14. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, *et al.* Fitzpatrick's Dermatology, 9th ed., Vol. 1. New York: Mc Graw Hill Education; 2019.
15. Coleman W, Mariwalla K, Grimes P. Updating the Fitzpatrick Classification: The Skin Color and Ethnicity Scale. *Dermatologic Surgery*. 2023;49(8):725–31.
16. Lopes FCPS, Sleiman MG, Sebastian K, Bogucka R, Jacobs EA, Adamson AS. UV Exposure and the Risk of Cutaneous Melanoma in Skin of Color. *JAMA Dermatol*. 2021;157(2):213.
17. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1268:123-139.
18. Nurla LA, Forsea AM. Melanoma epidemiology in Europe: What is new? *Ital J of Dermatol Venereol*. 2024; 159(2):128-134.
19. Kalaora S, Nagler A, Wargo JA, Samuels Y. Mechanisms of immune activation and regulation: Lessons from melanoma. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(4):195–207.
20. Ward WH, Farma JM. *Cutaneous melanoma: Etiology and Therapy*. Brisbane: Codon Publications; 2017.
21. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2020;30(4):291–7.
22. Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms: Suggestions from Routine Practice. *Front Oncol*. 2021; 2(11):675296.
23. Simões MCF, Sousa JJS, Pais AC. Skin cancer and new treatment perspectives: A review. *Cancer Lett*. 2015;357(1):8–42.
24. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(4):500–22.
25. Lallas A, Paschou E, Manoli SM, Papageorgiou C, Spyridis I, Liopyris K, *et al.* Dermatoscopy of melanoma according to type, anatomic site and stage. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156(3):274-288.
26. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020;126:159–77.

27. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *Eur J Cancer.* 2020;126:141–58.
28. Leonardi G, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos D, Mccubrey J, *et al.* Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2018; 52(4):1071-1080.
29. Drozdowski R, Spaccarelli N, Peters MS, Grant-Kels JM. Dysplastic nevus part I: Historical perspective, classification, and epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):1-10.
30. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):1-12.
31. Rashid S, Shaughnessy M, Tsao H. Melanoma classification and management in the era of molecular medicine. *Dermatol Clin.* 2023;41(1):49–63.
32. Rossi E, Croce M, Reggiani F, Schinzari G, Ambrosio M, Gangemi R, *et al.* Uveal Melanoma Metastasis. *Cancers (Basel).* 2021;13(22):56–84.
33. Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Malignant melanoma: Diagnosis, treatment and cancer stem cells. *Neoplasma.* 2016;63(04):510–7.
34. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, *et al.* NCCN Guidelines[®] Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(4):364-376.
35. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, *et al.* ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: Under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1449–61.
36. Jia S, Zhu T, Shi H, Zong C, Bao Y, Wen X, *et al.* American Joint Committee on Cancer Tumor Staging System Predicts the Outcome and Metastasis Pattern in Conjunctival Melanoma. *Ophthalmology.* 2022;129(7):771–80.
37. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: Implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):775–84.
38. Filosa A, Filosa G. Melanoma Diagnosis: The Importance of Histopathological Report. *Dermatopathology.* 2018;5(1):41–3.

39. Aljanabi M, Enad MH, Chyad RM, Jumaa FA, Mosheer AD, ali Altohafy AS. A review ABCDE Evaluated the Model for Decision by Dermatologists for Skin Lesions using Bee Colony. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2020;745(1):012098.
40. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malveyh J, *et al.* Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. *Eur J Dermatol.* 2021;31(6):771–8.
41. Aractingi S, Pellacani G. Computational neural network in melanocytic lesions diagnosis: Artificial intelligence to improve diagnosis in dermatology? *Eur J Dermatol.* 2019;29(1):4–7.
42. Kato J, Horimoto K, Sato S, Minowa T, Uhara H. Dermoscopy of Melanoma and Non-melanoma Skin Cancers. *Front Med (Lausanne).* 2019; 21(6):180.
43. Doolan BJ, Robinson AJ, Wolfe R, Kelly JW, McLean C, McCormack C, *et al.* Accuracy of partial biopsies in the management of cutaneous melanoma. *Australas J Dermatol.* 2019;60(3):209-213.
44. D’Ecclesiis O, Caini S, Martinoli C, Raimondi S, Gaiaschi C, Tosti G, *et al.* Gender-Dependent Specificities in Cutaneous Melanoma Predisposition, Risk Factors, Somatic Mutations, Prognostic and Predictive Factors: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(15):7945.
45. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. United States: National Cancer Institute. [20/06/2024]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.
46. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Dermato Venereologica.* 2020;100(11):adv00136.
47. Melanoma. Lisboa: Liga Portuguesa Contra o Cancro. [21/06/2024]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/melanoma/>.
48. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept.* 2021; 11(S1): e2021161S.
49. Bertrand J, Steingrimsson E, Jouenne F, Paillerets B, Larue L. Melanoma Risk and Melanocyte Biology. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(11): 5749.
50. Yeh I, Bastian BC. Melanoma pathology: New approaches and classification. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):282-293.
51. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(4):291–7.
52. Serviços Euromelanoma 2021. Porto: Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo. [23/06/2024]. Disponível em: <https://www.apcancrocutaneo.pt/>.

53. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer*. 1998;83(8):1664–78.
54. Centeno PP, Pavet V, Marais R. The journey from melanocytes to melanoma. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(6):372–90.
55. Guo W, Wang H, Li C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):424.
56. Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, Andreotti V, Bruno W, Ghiorzo P. The Current State of Molecular Testing in the BRAF-Mutated Melanoma Landscape. *Front Mol Biosci*. 2020; 30(7):113.
57. Ibrahim N, Haluska FG. Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. *Ann Rev Pathol*. 2009;4:551-79.
58. Snyman M, Walsdorf RE, Wix SN, Gill JG. The metabolism of melanin synthesis - From melanocytes to melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2024;37(4):438–52.
59. Lopez-Bergami P, Fitchman B, Ronai Z. Understanding Signaling Cascades in Melanoma. *Photochem Photobiol*. 2008;84(2):289–306.
60. Madhunapantula SV, Mosca PJ, Robertson GP. The Akt signaling pathway. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(12):1032–49.
61. Pham DDM, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J*. 2020;61(7):562.
62. Kunz M, Vera J. Modelling of Protein Kinase Signaling Pathways in Melanoma and Other Cancers. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):465.
63. Deleon TT, Almquist DR, Kipp BR, Langlais BT, Mangold A, Winters JL, *et al*. Assessment of clinical outcomes with immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma patients with CDKN2A and TP53 pathogenic mutations. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230306.
64. Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review. *Cell Biol Int*. 2022;46(6):863–77.
65. Michniewicz A, Czyz M. WNT Signaling in Melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4852.
66. Millet A, Martin AR, Ronco C, Rocchi S, Benhida R. Metastatic Melanoma: Insights into the Evolution of the Treatments and Future Challenges. *Med Res Rev*. 2017;37(1):98–148.

67. Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, Reis CP. How to Treat Melanoma? The Current Status of Innovative Nanotechnological Strategies and the role of Minimally Invasive Approaches like PTT and PDT. *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1817.
68. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., Ross MI, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–92.
69. Chanda M, Cohen MS. Advances in the discovery and development of melanoma drug therapies. *Expert Opin Drug Discov*. 2021;16(11):1319–47.
70. Kwong MLM, Yang JC. Lifileucel: FDA-approved T-cell therapy for melanoma. *Oncologist*. 2024; 29(8):648-650.
71. Dacarbazine Faulding - referral. Amsterdam, Netherlands: European Medicines Agency (EMA). [22/06/2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/dacarbazine-faulding>.
72. Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1106.
73. Pham JP, Joshua AM, da Silva IP, Dummer R, Goldinger SM. Chemotherapy in Cutaneous Melanoma: Is There Still a Role? *Curr Oncol Rep*. 2023;25(6):609–21.
74. Dhanyamraju PK, Patel TN. Melanoma therapeutics: A literature review. *J Biomed Res*. 2022;36(2):77-97.
75. Domingues. B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. *Immunotargets Ther*. 2018; 7(7):35-49.
76. Melanoma: Assessment and management, NICE guideline [NG14]. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022. [03/07/2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>.
77. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022; 170:236–55.
78. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022; 170:256–84.

79. Williams GJ, Quinn T, Lo S, Guitera P, Scolyer RA, Thompson JF, *et al.* Mohs micrographic surgery for the treatment of invasive melanoma: A systematic review with meta-analyses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;00:1–10.
80. Stege H, Haist M, Nikfarjam U, Schultheis M, Heinz J, Pemler S, *et al.* The Status of Adjuvant and Neoadjuvant Melanoma Therapy, New Developments and Upcoming Challenges. *Target Oncol.* 2021;16(5):537–52.
81. Testori AAE, Chiellino S, van Akkooi ACJ. Adjuvant Therapy for Melanoma: Past, Current, and Future Developments. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1994.
82. Thornton J, Chhabra G, Singh CK, Guzmán-Pérez G, Shirley CA, Ahmad N. Mechanisms of Immunotherapy Resistance in Cutaneous Melanoma: Recognizing a Shapeshifter. *Front Oncol.* 2022; 19(12):880876.
83. Quais são os efeitos adversos da imunoterapia? Vamos esclarecer as suas dúvidas. Switzerland: European Society for Medical Oncology (ESMO); 2017.
84. Resumo das Características do Medicamento Kimmtrak[®] / Tebentafusp, 100 µg/0,5 ml, Concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2022.
85. Howlett S, Carter TJ, Shaw HM, Nathan PD. Tebentafusp: A first-in-class treatment for metastatic uveal melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2023; 21(15):17588359231160140.
86. Resumo das Características do Medicamento Imlygic[®] / Talimogene laherparepvec, 1 x10e6 UFP/1 ml, Solução injetável. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.
87. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1383.
88. Resumo das Características do Medicamento Keytruda[®] / Pembrolizumab, 25 mg/ml, Concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.
89. Wang S, Khan FI. Investigation of Molecular Interactions Mechanism of Pembrolizumab and PD-1. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10684.
90. Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1–targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol.* 2017;44(2):136–40.

91. Resumo das Características do Medicamento Opdivo® / Nivolumab, 10 mg/ml, Concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.
92. Philip AM, Fernandez-Santos CC, Dolinko AH, Massoudi Y, Valerio T, Maleki A, *et al.* Cogan-Like Syndrome Following Nivolumab Immunotherapy for Metastatic Cutaneous Melanoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2024; 24:1–5.
93. Resumo das Características do Medicamento Yervoy® / Ipilimumab, 5 mg/ml, Concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2016.
94. Ramagopal UA, Liu W, Garrett-Thomson SC, Bonanno JB, Yan Q, Srinivasan M, *et al.* Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(21):E4223-E4232.
95. Silva M, Gifoni M, Bertoni V, Wainstein, Melo A, Camargo V, *et al.* Ipilimumab in the Treatment of Metastatic Melanoma. *Brazilian Journal of Oncology.* 2015;11(39):29–36.
96. Resumo das Características do Medicamento Opdualag® / Nivolumab + Relatlimab, 12 mg/ml + 4 mg/ml, Concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2022.
97. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, *et al.* Relatlimab and Nivolumab *versus* Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34.
98. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, *et al.* Long-Term Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone *Versus* Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):127-137.
99. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, *et al.* Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: Adverse event evaluation and management. *ESMO Open.* 2019;4(3):e000491.
100. Resumo das Características do Medicamento Tafinlar® / Dabrafenib, 75 mg, Cápsula. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.

101. King AJ, Arnone MR, Bleam MR, Moss KG, Yang J, Fedorowicz KE, *et al.* Dabrafenib; Preclinical Characterization, Increased Efficacy when Combined with Trametinib, while BRAF/MEK Tool Combination Reduced Skin Lesions. *PLoS One.* 2013; 8(7):67–583.
102. Resumo das Características do Medicamento Mekinist[®] / Trametinib, 0,5 mg, Comprimido revestido por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2019.
103. Zhu J, Li C, Yang H, Guo X, Huang T, Han W. Computational Study on the Effect of Inactivating/Activating Mutations on the Inhibition of MEK1 by Trametinib. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(6):2167.
104. Resumo das Características do Medicamento Tafinlar[®] / Dabrafenib, 50 mg, Cápsula. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
105. Resumo das Características do Medicamento Braftovi[®] / Encorafenib, 50 mg, comprimido revestido por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
106. Resumo das Características do Medicamento Mektovi[®] / Binimetinib, 15 mg, Comprimido revestido por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
107. Tran B, Cohen MS. The discovery and development of binimetinib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Discov.* 2020; 15(7):745–54.
108. Resumo das Características do Medicamento Zelboraf[®] / Vemurafenib, 240 mg, Comprimido revestido por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2016.
109. Resumo das Características do Medicamento Cotellic[®] / Cobimetinib, 20 mg, Comprimido revestido por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.
110. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, *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(10240):1835–44.
111. Pham JP, Joshua AM, da Silva IP, Dummer R, Goldinger SM. Chemotherapy in Cutaneous Melanoma: Is There Still a Role? *Curr Oncol Rep.* 2023; 25(6):609–21.

112. Bouchereau S, Chaplain L, Fort M, Beauchet A, Sidibé T, Chaplain M, *et al.* Impact of prior treatment with immune checkpoint inhibitors on dacarbazine efficacy in metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2021; 125(7):948–54.
113. Resumo das Características do Medicamento Dacarbazina Medac® / Dacarbazina, 500 mg, Pó para solução para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
114. Jagieła J, Bartnicki P, Rysz J. Nephrotoxicity as a Complication of Chemotherapy and Immunotherapy in the Treatment of Colorectal Cancer, Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9):4618.
115. Filin IY, Mayasin YP, Kharisova CB, Gorodilova AV, Kitaeva KV, Chulpanova DS, *et al.* Cell Immunotherapy against Melanoma: Clinical Trials Review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3):2413.
116. Warner AB, Corrie PG, Hamid O. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy in Melanoma: Facts to the future. *Clin Cancer Res.* 2023;29(10):1835-1854.
117. Yaman S, Ramachandramoorthy H, Oter G, Zhukova D, Nguyen T, Sabnani MK, *et al.* Melanoma Peptide MHC Specific TCR Expressing T-Cell Membrane Camouflaged PLGA Nanoparticles for Treatment of Melanoma Skin Cancer. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 11(8):943.
118. Bahmanyar M, Vakil MK, Al-Awsi GRL, Kouhpayeh SA, Mansoori H, Mansoori Y, *et al.* Opportunities and obstacles for the melanoma immunotherapy using T cell and chimeric antigen receptor T (CAR-T) applications: A literature review. *Mol Biol Rep.* 2022; 49(11):10627–33.
119. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2019;25(17):5191-5201.
120. Gide TN, Paver EC, Yaseen Z, Maher N, Adegoke N, Menzies AM, *et al.* Lag-3 expression and clinical outcomes in metastatic melanoma patients treated with combination anti-lag-3 + anti-PD-1-based immunotherapies. *Oncoimmunology.* 2023; 12(1):2261248.
121. Kim S, Carvajal R, Kim M, Yang HW. Kinetics of RTK activation determine ERK reactivation and resistance to dual BRAF/MEK inhibition in melanoma. *Cell Rep.* 2023; 42(6):112570.
122. Pham DDM, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J.* 2020; 61(7):562.

123. Landras A, Reger de Moura C, Villoutreix BO, Battistella M, Sadoux A, Dumaz N, *et al.* Novel treatment strategy for NRAS-mutated melanoma through a selective inhibitor of CD147/VEGFR-2 interaction. *Oncogene*. 2022; 41(15):2254–64.
124. Urakawa R, Hashimoto S, Hirohata H, Sakai K, Matsuura K, Ito Y, *et al.* Skin disorder management in oral anticancer drugs by collaboration of hospital pharmacists and community pharmacists. *Support Care Cancer*. 2021;29(7):3577-3583.
125. Oliveira CS, Silva MP, Miranda ÍKSPB, Calumby RT, de Araújo-Calumby RF. Impact of clinical pharmacy in oncology and hematology centers: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(3):679-692.
126. Proesmans K, Van Vaerenbergh F, Lahousse L. The role of community pharmacists in primary and secondary prevention of skin cancer: an evaluation of a Flemish skin cancer prevention campaign. *BMC Public Health*. 2023; 23(1):2490.
127. Gudhoor M, Ganachari MS, KJ, Salimath GS. Onco-pharmacist led evaluation of knowledge, attitude & practice (KAP) of safe handling cytotoxic drugs among health care professional's (HCP's) in tertiary care hospital: A hospital based interventional Study. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(2):263-269.
128. Aizpurua-Arruti X, Benrimoj SC, Goyenechea E, Isla A, Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, *et al.* Outcomes of Community Pharmacy Interventions on Patients with Medicines Under Additional Monitoring. *Integr Pharm Res Pract*. 2024; 29(13):115-125.
129. Medidas adicionais de Minimização do Risco (MMR), Opdivo® / Nivolumab. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2020.
130. Medidas adicionais de Minimização do Risco (MMR), Yervoy® / Ipilimumab. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2018.

Anexos

Classificação do estadiamento do melanoma, com base na Oitava Edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Anexo I - Classificação do tumor primário T no melanoma (34-37).

T- Tamanho		Ulceração
Tx	Não pode ser avaliado	Não se aplica
T0	Sem evidência	Não se aplica
Tis	Melanoma, <i>in situ</i>	Não se aplica
T1a	<0,8 mm	Sem ulceração
T1b	<0,8mm	Com ulceração
	0,8 a 1,0 mm	Com ou sem ulceração
T2a	1,01 a 2 mm	Sem ulceração
T2b	1,01 a 2 mm	Com ulceração
T3a	2,01 a 4 mm	Sem ulceração
T3b	2,01 a 4 mm	Com ulceração
T4a	>4 mm	Sem ulceração
T4b	>4 mm	Com ulceração

Anexo II - Classificação dos nódulos linfáticos regionais N no melanoma (34, 36, 37).

N- Linfonodo		Metástases
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados	Sem
N0	Não há evidência de metástase linfonodal	Sem
N1a	1 metástase subclínica (linfonodo sentinela positivo)	Sem
N1b	1 metástase clínica	Sem
N1c	Sem metástases linfonodais	Com
N2a	2 ou 3 metástases (linfonodo sentinela)	Sem
N2b	2 ou 3 metástases linfonodais, e pelo menos 1 é detetada clinicamente	Sem
N2c	1 metástase linfonodal	Com
N3a	4 ou mais metástases linfonodais subclínicas	Sem
N3b	4 ou mais metástases linfonodais, das quais pelo menos 1 é detetada clinicamente	Sem
N3c	2 ou mais metástases linfonodais	Com

Anexo III - Classificação das metástases distantes M no melanoma (34-36).

	M- Metástases	
	Localização	Valor de HDL
M0	Sem metástases	N.A
M1a (0)	Pele, músculos ou linfonodos não regionais	Normal
M1a (1)		Elevado
M1b (0)	Pulmão	Normal
M1b (1)		Elevado
M1c (0)	Órgãos viscerais, exceto SNC	Normal
M1c (1)		Elevado
M1d (0)	SNC	Normal
M1d (1)		Elevado

N.A – Não aplicável; SNC – sistema nervoso central; LDH – lactato desidrogenase.

Anexo IV - Estadiamento clínico no melanoma (34-37).

cTNM	T- Tamanho	N- Linfonodo	M-Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer T, Tis	>N1	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Anexo V - Estadiamento patológico do melanoma (25, 34-36).

pTNM	T (Tamanho)	N (Linfonodo)	M (Metástase)
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I A	T1a e T1b	N0	M0
Estádio I B	T2a	N0	M0
Estádio II A	T2b ou T3a	N0	M0
Estádio II B	T3b ou T4a	N0	M0
Estádio II C	T4b	N0	M0
Estádio III A	T1 ou T2a	N1a ou N2a	M0
Estádio III B	T1 ou T2a	N1b/c ou N2 b/c	M0
	T2b ou T3a	N1 ou N2 a/b	M0
Estádio III C	T1, T2 ou T3a	N2c ou N3	M0
	T3b e T4a	Qualquer N	M0
	T4b	N1 ou N2	M0
Estádio IIID	T4 b	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1