



## OPÇÕES DE TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DO MELANOMA E SUAS INDICAÇÕES

*Non-surgical treatment options for melanoma and its indications*

Mariana Gonçalves Ferreira<sup>1</sup>, Marina Fanelli Luchiari Milani<sup>2</sup>, Lívia Maria Pacelli Marcon<sup>3</sup>, Wendy do Carmo Aguiar<sup>4</sup>, Monique Raquel Barbosa de Queiroz Fonseca<sup>5</sup>, Igor Arantes de Oliveira Góes<sup>6</sup>, Rodrigo Sader Heck<sup>7</sup>

<sup>1-6</sup>Residentes do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF) – Bragança Paulista - SP. Universidade São Francisco (USF) – Bragança Paulista, SP. <sup>7</sup>Chefe do Serviço de Cirurgia Geral e do Serviço de Coloproctologia do HUSF.

### Resumo

O câncer de pele corresponde a 30% de todos os tumores malignos no Brasil, sendo que o melanoma representa 3% deles, sendo o tipo mais grave de tumor de pele. As opções de tratamento para o melanoma baseiam-se principalmente no estágio da doença e local do tumor, mas outros fatores, como estado geral de saúde, assim como determinadas características do próprio câncer, também são importantes. Em metade dos casos, a mutação ocorre em um gene chamado BRAF. A oncologia de precisão é uma nova abordagem para o tratamento do câncer que se baseia em testes moleculares e no rastreamento dos genes, buscando detectar a presença de determinados defeitos nas células. A partir da identificação da alteração celular ou em determinadas proteínas é definido o tipo de tratamento. Neste trabalho estão resumidas algumas das opções de tratamento não cirúrgico para o câncer de pele tipo melanoma.

Palavras-chave: Melanoma; Imunoterapia; Terapia-Alvo; Tratamento; Gene

### Abstract

Skin cancer corresponds to 30% of all malignant tumors in Brazil, with melanoma representing 3% of them, being the most serious type of skin tumor. The treatment options for melanoma are based mainly on the stage of the disease and the location of the tumor, but other factors, such as the general state of health, as well as certain characteristics of the cancer itself, are also important. In half of the cases, the mutation occurs in a gene called BRAF. Precision oncology is a new approach to cancer treatment that is based on molecular testing and gene tracking, aiming to detect the presence of certain defects in cells. From the identification of the cellular alteration or in certain proteins, the type of treatment is defined. In this paper, some of the non-surgical treatment options for melanoma skin cancer are summarized.

**Keywords:** Melanoma; Immunotherapy; Target therapy; Treatment; Gene

### Contextualização

O câncer de pele melanoma tem origem nos melanócitos. Pode aparecer em qualquer parte do corpo, na pele ou mucosas, na forma de manchas, pintas ou sinais. Nos indivíduos de pele negra, ele é mais comum nas áreas claras, como palmas das mãos e plantas dos pés. Embora o câncer de pele seja o mais frequente no Brasil e corresponda a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país, o melanoma representa apenas 3% das neoplasias malignas do órgão. É o tipo mais grave, devido à sua alta possibilidade de provocar metástase, representando 90% das mortes por câncer de pele no Brasil.



A estimativa de novos casos no Brasil gira em torno de 8.450, sendo 4.200 homens e 4.250 mulheres (2020 - INCA). Número de mortes no Brasil: 1.791, sendo 1.038 homens e 753 mulheres (2018 - Atlas de Mortalidade por Câncer - SIM). Estudos mostram que o melanoma é 20 vezes mais comum em caucasianos do que em afrodescendentes. Mas exposição excessiva ao sol também pode danificar todos os tipos de pele.

A oncologia de precisão é uma nova abordagem para o tratamento do câncer que se baseia em testes moleculares e no rastreamento dos genes, buscando detectar a presença de determinados defeitos nas células. A partir da identificação da alteração celular ou em determinadas proteínas é definido o tipo de tratamento. Em metade dos casos, a mutação ocorre em um gene chamado BRAF, o qual tem papel importante nos processos de crescimento e divisão das células, tanto normais, quanto cancerosas.

### **Desenvolvimento**

As opções de tratamento para o melanoma baseiam-se principalmente no estágio da doença, local do tumor, mas outros fatores, como estado geral de saúde, assim como determinadas características do próprio câncer, também são importantes.

#### ***Estágio 0: melanoma in situ***

Tumor confinado à epiderme. Presença de melanócitos anormais. Geralmente tratado com cirurgia (excisão ampla). Se as bordas da amostra retirada contiverem células cancerígenas, pode ser feita uma nova excisão até que as margens fiquem livres. Em alguns casos, pode ser considerado o uso de imiquimod ou radioterapia em vez da cirurgia, embora nem todos os médicos concordem com esse procedimento. Para melanomas localizados em áreas sensíveis do rosto pode ser realizada a cirurgia de Mohs ou mesmo imiquimod se a cirurgia for muito invasiva.

#### ***Estágio I: tumor < 1mm com ulceração ou < 2mm sem ulceração***

Tratado por excisão ampla. A quantidade de pele normal a ser retirada dependerá da localização do melanoma. Se o melanoma é estágio IB ou tem outras características que o tornam mais propenso a se disseminar para os linfonodos, pode ser recomendada a biópsia do linfonodo sentinela. Se esta for positiva, normalmente, recomenda-se a dissecação mais ampla de linfonodos. Outra opção é acompanhar clinicamente os linfonodos com exames de ultrassom regulares. Se a biópsia do linfonodo sentinela diagnosticou câncer, pode ser indicado um tratamento adjuvante com um inibidor do controle imunológico ou com terapia alvo (se o melanoma tiver uma mutação no gene BRAF) para diminuir a chance da recidiva.

#### ***Estágio II: tumor entre 1 e 4 mm de espessura com ulceração ou > 4 mm sem ulceração***

O tratamento padrão é a excisão ampla. A quantidade de pele normal removida depende da espessura e localização do tumor. Muitos médicos recomendam também a biópsia do linfonodo sentinela. Se o linfonodo sentinela não contém células cancerígenas, não é necessário qualquer tratamento adicional. Se a biópsia do linfonodo sentinela contém células cancerígenas, será realizada uma dissecação linfonodal. Outra opção é acompanhar os linfonodos de perto, com ultrassom com intervalos regulares. Se a biópsia do linfonodo sentinela diagnosticou câncer, pode ser indicado um tratamento adjuvante com um inibidor do controle imunológico ou com terapia alvo para diminuir a chance da recidiva.



### ***Estágio III: câncer se espalha para 1 ou mais linfonodos***

O tratamento cirúrgico para o estágio III, geralmente, requer excisão ampla do tumor primário, com dissecação dos linfonodos. Após a cirurgia, a terapia adjuvante com um inibidor do ponto de controle imunológico ou com medicamentos de terapia alvo para tumores com alterações no gene BRAF pode ajudar a evitar a recidiva. Outra opção é administrar a radioterapia na região dos linfonodos retirados. Se existirem vários tumores, todos devem ser removidos. Outras opções incluem injeções de T-VEC, BCG ou interleucina-2 diretamente nas lesões; radioterapia; ou aplicação de imiquimod. Para melanomas localizados no braço ou perna, outra opção pode ser a perfusão isolada do membro. Outros tratamentos possíveis incluem terapia alvo, imunoterapia ou quimioterapia.

### ***Estágio IV: câncer se espalha para outras partes do corpo (pulmão, fígado, cérebro, ossos)***

As metástases nos linfonodos que estão provocando sintomas podem ser removidas cirurgicamente ou tratadas com radioterapia. As metástases em outros órgãos são, às vezes, retiradas dependendo da quantidade, localização e da probabilidade de causar sintomas. As metástases que causam sintomas, mas não podem ser removidas podem ser tratadas com radioterapia, imunoterapia, terapia alvo ou quimioterapia.

### **Formas de tratamento**

Nos últimos anos, as novas formas de tratamento para melanomas disseminados, como imunoterapia e terapia alvo, têm se mostrado mais eficazes do que a quimioterapia.

Os medicamentos imunoterápicos denominados inibidores do controle imunológico como o pembrolizumab ou o nivolumab são geralmente os primeiros medicamentos administrados em pacientes cujas células cancerígenas não apresentam alterações no gene BRAF. O ipilimumab é um tipo de inibidor do ponto de verificação imunológico, que normalmente não é usado isoladamente como primeiro tratamento, embora possa ser combinado com o nivolumab ou pembrolizumab. Esses medicamentos podem às vezes ter efeitos colaterais importantes, de modo que os pacientes que estão sendo tratados com esses medicamentos precisam ser acompanhados de perto.

Em cerca da metade dos casos de melanoma, as células cancerígenas têm alterações no gene BRAF. Se essa alteração genética é diagnosticada, o tratamento com novas terapias alvo, geralmente uma combinação de um inibidor BRAF com um inibidor MEK pode ser uma opção. Os inibidores do controle imunológico, como pembrolizumab ou nivolumab, são outra opção para esses pacientes. Ainda não se sabe se a terapia alvo ou a imunoterapia é a melhor opção para o primeiro tratamento, isso ainda está em estudo. Mas podem existir situações em que faz sentido usar um em vez do outro. Por exemplo, as terapias alvo têm maior probabilidade de reduzir o tamanho dos tumores, portanto podem ser preferência nos casos em que isso é uma prioridade. Em ambos os casos, se um tipo de tratamento não estiver respondendo, o outro poderá ser administrado.

Os melanomas com alteração no gene C-KIT, podem ser tratados com terapia alvo, com imatinib e o nilotinib, embora esses medicamentos parem de responder eventualmente.

A imunoterapia com interleucina-2 pode aumentar a sobrevivência de alguns pacientes com melanoma em estágio IV e pode ser tentada se os inibidores do ponto de controle imunológicos não estiverem respondendo. Doses mais elevadas de IL-2 parecem ser mais eficazes, mas também podem ocorrer efeitos colaterais mais severos.

A quimioterapia pode ajudar alguns pacientes com melanoma estágio IV, mas, geralmente, outros tratamentos são realizados, como a quimioterapia com a dacarbazina e a temozolomida. Esses medicamentos podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outras drogas. Mesmo reduzindo o tamanho dos tumores, o efeito da quimioterapia, muitas vezes, é apenas temporário.



É importante considerar cuidadosamente os possíveis benefícios e efeitos colaterais de qualquer tratamento indicado antes de iniciá-lo.

### ***Quimioterapia***

A quimioterapia pode ser utilizada para tratar o melanoma avançado, mas não é frequentemente administrada como o primeiro tratamento, porque as formas mais recentes de imunoterapia e terapia alvo geralmente são mais eficazes. Ela geralmente não é tão eficaz para o melanoma como para alguns outros tipos de câncer, mas pode reduzir o tamanho de tumores em alguns pacientes. Vários medicamentos quimioterápicos podem ser utilizados no tratamento do câncer de pele melanoma: Dacarbazina, Temozolomida Nab-paclitaxel, Paclitaxel, Cisplatina e Carboplatina. Alguns desses medicamentos são administrados isoladamente, enquanto outros são frequentemente combinados com outros fármacos.

A quimioterapia é administrada em ciclos, com cada período de tratamento seguido por um período de descanso. Cada ciclo de quimioterapia dura em geral algumas semanas. Perfusão isolada de membro é um tipo de quimioterapia utilizada, ocasionalmente, para tratar melanomas confinados a um braço ou a uma perna, que não pode ser removido cirurgicamente. O objetivo dessa técnica é manter a quimioterapia no membro, não permitindo que atinja outras partes do corpo para não provocar maiores efeitos colaterais. Isso é realizado durante um procedimento cirúrgico. O fluxo de sangue do braço ou perna é isolado e uma dose elevada de quimioterapia é injetada diretamente no membro afetado num curto período de tempo. Esse procedimento implica na colocação de um cateter na artéria que transporta o sangue para o membro, e um segundo cateter é colocado na veia que drena o sangue a partir dele. Um torniquete é acionado em torno do membro para garantir que a quimioterapia não passe para o resto do corpo.

### ***Radioterapia***

O tratamento radioterápico utiliza radiações ionizantes para destruir ou inibir o crescimento das células anormais que formam um tumor. A radioterapia usa raios de alta energia ou partículas para destruir as células cancerígenas. Ela não é usada para tratar o melanoma, embora às vezes seja realizada em determinadas situações: 1 - opção para tratar melanoma em estágio inicial, se a cirurgia não puder ser realizada por algum motivo.; 2 - após a cirurgia para um tipo incomum de melanoma conhecido como melanoma desmoplásico; 3 - administrada após a cirurgia na área onde foram retirados os linfonodos, especialmente se muitos deles continham células cancerígenas, para reduzir a chance de uma recidiva; 4 - tratar recidivas que possam ocorrer após a cirurgia, tanto nos linfonodos como na pele, para tratar a disseminação à distância da doença; 5 - aliviar os sintomas causados pela disseminação da doença, especialmente para o cérebro ou ossos. Nesses casos, o tratamento é denominado radioterapia paliativa e tem o objetivo de reduzir alguns sintomas da doença.

### ***Terapia Alvo***

As terapias alvo são menos suscetíveis de afetar as células normais, de modo que os seus efeitos colaterais não são tão intensos como os observados com os quimioterápicos padrões.

### ***Terapia alvo contra o gene BRAF***

Cerca da metade dos casos de câncer de pele melanoma têm mutações no gene BRAF que faz com que as células do melanoma cresçam e se dividam rapidamente. Alguns medicamentos têm como alvo essas proteínas e as relacionadas, como as proteínas MEK. Pacientes com melanoma devem fazer uma biópsia para determinar se têm uma mutação no gene BRAF. Os medicamentos que têm



como alvo a proteína BRAF (inibidores de BRAF) ou as proteínas MEK (inibidores de MEK) não são susceptíveis de agir em pacientes com o gene BRAF normal. Na maioria das vezes, se um paciente tem uma mutação BRAF e precisa de terapia alvo, ele receberá tanto um inibidor BRAF quanto um inibidor MEK, já que a combinação desses medicamentos é mais eficaz do que cada um deles isoladamente.

### ***Inibidores BRAF***

Vemurafenibe, dabrafenib e encorafenibe são medicamentos que têm como alvo as células de melanoma com a proteína BRAF. Esses medicamentos reduzem ou retardam o crescimento de tumores em alguns pacientes cujo melanoma se disseminou ou não pode ser removido cirurgicamente. O dabrafenib também pode ser usado (junto com trametinib) após a cirurgia em pacientes com melanoma estágio III para diminuir o risco da recidiva. Alguns pacientes tratados com esses medicamentos desenvolvem carcinoma de células escamosas. Esses tumores normalmente não menos graves e podem ser tratados cirurgicamente. Ainda assim, o médico deverá acompanhar as condições da pele do paciente com frequência durante e após o tratamento.

### ***Inibidores de MEK***

O gene MEK está na mesma via de sinalização no interior das células que o gene BRAF, de modo que os medicamentos que bloqueiam a proteína MEK também ajudam no tratamento de melanomas com alterações no gene BRAF. Os inibidores de MEK incluem trametinib, cobimetinib e binimetinib. Esses medicamentos podem ser usados no tratamento do melanoma disseminado ou que não foi totalmente removido cirurgicamente. A abordagem mais comum é combinar um inibidor MEK com um inibidor de BRAF, na esperança de reduzir os tumores por períodos de tempo maiores, do que utilizando qualquer tipo de medicamento sozinho.

Alguns efeitos colaterais, como o desenvolvimento de outros tipos de câncer de pele, são realmente menos comuns com a combinação. Os inibidores de MEK são administrados por via oral, uma ou duas vezes por dia. Medicamentos que têm como alvo células com alterações no gene C-KIT. Alguns melanomas têm alterações no gene C-KIT, que os ajuda a crescer. Essas alterações genéticas são mais comuns em melanomas que começam em determinadas partes do corpo: nas palmas das mãos, plantas dos pés ou sob as unhas, dentro da boca ou de outras áreas de mucosas, áreas que recebem radiação solar crônica. Algumas terapias alvo, como o imatinibe e o nilotinibe, podem afetar as células com alterações no C-KIT.

### ***Imunoterapia***

A imunoterapia é o uso de medicamentos para estimular o sistema imunológico do paciente a reconhecer e destruir as células cancerígenas de forma mais eficaz.

### ***Inibidores de PD-1***

O pembrolizumab e o nivolumab são medicamentos que têm como alvo a PD-1, uma proteína das células do sistema imunológico denominadas célula T, que, normalmente, impedem estas células de atacar outras células do organismo. Ao bloquear a PD-1, esses medicamentos aumentam a resposta imunológica do organismo contra as células de melanoma. Isso muitas vezes reduz o tamanho dos tumores e aumenta a sobrevida dos pacientes. Este medicamento é administrado por via intravenosa a cada 2 ou 3 semanas.



### ***Inibidor CTLA-4***

O ipilimumab é um medicamento que estimula a resposta imunológica, mas o alvo é a proteína CTLA-4, que normalmente ajuda a manter as células T sob controle. Ao bloquear a ação do CTLA-4, o ipilimumab aumenta a resposta imune do corpo contra células de melanoma. Este medicamento é administrado como infusão intravenosa, geralmente uma vez a cada 3 semanas, em 4 ciclos de tratamento. É usado em pacientes cujos tumores não puderam ser removidos cirurgicamente ou que se disseminaram para outros órgãos. Também é usado no tratamento de melanomas menos avançados após a cirurgia para diminuir o risco da recidiva. Quando usado isoladamente, esse medicamento não reduz o tamanho dos tumores da mesma forma que os inibidores de PD-1 e tende a ter efeitos colaterais mais graves. Portanto, geralmente dos outros medicamentos é usado primeiro. Outra opção, em algumas situações, é a combinação desse medicamento com um dos inibidores de PD-1, o que poderia aumentar a chance de redução do tamanho dos tumores, comparando ao uso isolado de um inibidor de PD-1, mas isso pode aumentar o risco de efeitos colaterais.

### ***Interleucina-2 (IL-2)***

As interleucinas são proteínas no organismo que impulsionam o sistema imunológico de uma forma geral. Elas são administradas como infusão intravenosa, pelo menos no início do tratamento. Melanomas avançados: A IL-2 pode reduzi-los utilizada isoladamente. Embora já não seja tão usada quanto no passado, porque os inibidores do controle imunológico são mais eficazes no tratamento do melanoma e tendem a ter menos efeitos colaterais. Mas a IL-2 pode ser uma opção se esses medicamentos não estiverem mais respondendo.

Melanomas em estágio inicial: é provável que os tumores que atingiram os linfonodos próximos recidivem, mesmo que todo o câncer tenha sido removido cirurgicamente. A IL-2 pode ser injetada nos tumores (terapia intralesional) para evitar isso. Os efeitos colaterais são semelhantes, mas tendem a ser mais leves quando a IL-2 é injetada diretamente no tumor.

### ***Terapia do vírus oncolítico***

Talimogene laherparepvec (T-VEC) é um vírus oncolítico que pode ser usado para tratar melanomas ou linfonodos que não podem ser removidos cirurgicamente. O vírus é injetado diretamente nos tumores, a cada 2 semanas. Os efeitos colaterais podem incluir sintomas gripais e dor no local da injeção.

### ***Vacina do bacilo de Calmette-Guerin (BCG)***

A vacina BCG é um germe relacionado ao que causa a tuberculose. A BCG não provoca a doença em humanos, mas ativa o sistema imunológico. Ela pode ser usada para ajudar no tratamento de melanomas em estágio III, nesses casos é injetada diretamente no tumor.

### ***Imiquimod***

O imiquimod é um medicamento que, quando aplicado como um creme, estimula a resposta imunológica local contra células do melanoma. Para melanomas estágio 0 localizados em áreas sensíveis do rosto, pode ser utilizado o creme imiquimod. Também pode ser utilizado em alguns tumores que se disseminaram na pele. O creme deve ser aplicado 2 a 5 vezes por semana, por cerca de 3 meses. Alguns pacientes podem ter reações cutâneas severas com o uso deste medicamento. O imiquimod não é utilizado para tratar o melanoma avançado.





## **Recidiva**

O tratamento de uma recidiva depende do estágio da doença no momento do diagnóstico, do tratamento prévio e do local da recidiva. O melanoma pode recidivar na pele próxima ao tumor original, às vezes, na própria cicatriz da cirurgia. Em geral, as recidivas locais são tratadas com uma cirurgia similar à que se recomenda para o melanoma primário. Isto pode incluir uma biópsia do linfonodo sentinela. Dependendo da espessura e da localização do tumor, outros tratamentos podem ser considerados.

Se a doença recidivar nos linfonodos próximos ou sob a pele (recidiva em trânsito), se possível deve ser removida. Outras opções incluem perfusão isolada do membro, vacina T-VEC, vacina BCG, interleucina-2, radioterapia, aplicação de imiquimod, ou mesmo os tratamentos sistêmicos, como imunoterapia, quimioterapia ou terapia alvo. Se os linfonodos adjacentes não foram retirados durante o tratamento inicial, o melanoma pode recidivar nesses linfonodos. A recidiva do linfonodo é tratada, se possível, com a dissecação dos mesmos, às vezes, seguida por tratamentos adjuvantes, como radioterapia e/ou imunoterapia ou terapia alvo. Se a cirurgia não for uma opção, a radioterapia ou o tratamento sistêmico (imunoterapia, terapia alvo ou quimioterapia) pode ser realizado.

As metástases do melanoma também podem ocorrer em outras partes do corpo, qualquer órgão pode ser atingido, mas na maioria das vezes, ocorrem no pulmão, ossos, fígado ou cérebro. O tratamento geralmente é o mesmo do estágio IV de melanoma.

Os tumores que recidivam no cérebro podem ser difíceis de serem tratados. Tumores individuais podem ser removidos cirurgicamente. A radioterapia do cérebro (radiocirurgia estereotáxica ou radioterapia cerebral inteira) também pode ajudar. Tratamentos sistêmicos (imunoterapia, terapia alvo ou quimioterapia) também podem ser tentados.

## **Conclusão**

O avanço da ciência no combate ao câncer tem apresentado resultados surpreendentes nos últimos anos. A oncologia de precisão representa uma revolução na área: ao focar na origem do tumor, crescem as chances de destruí-lo de forma mais eficiente, com menores riscos de toxicidade. O resultado é o aumento tanto da sobrevida como da qualidade de vida do paciente.

No Brasil, tratamentos de ponta como a terapia-alvo e a imunoterapia estão incorporados à rede privada de saúde desde janeiro de 2018, mas ainda parecem ser um futuro distante para os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), que representam cerca de 80% da população.

A cirurgia é o tratamento mais indicado. A radioterapia e a quimioterapia também podem ser utilizadas dependendo do estágio do câncer. Quando há metástases, o melanoma, hoje, é tratado com novos medicamentos que apresentam altas taxas de sucesso terapêutico. A estratégia de tratamento para a doença avançada deve ter como objetivo postergar a evolução da doença, oferecendo chance de sobrevida mais longa a pacientes que anteriormente tinham um prognóstico bastante reservado.

## **Referências**

Tratamento do Câncer de Pele Melanoma por Estágio; [www.cancer.org](http://www.cancer.org); The American Cancer Society medical and editorial content team

Melanoma maligno de pele: Taxas ajustadas; [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br) (Instituto Nacional do Câncer)

Inibidores do Controle Imunológico para Tratamento do Câncer; [www.cancer.org](http://www.cancer.org); The American Cancer Society medical and editorial content team - Genomic and Transcriptomic Features or Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. Willy hugo, Jesse M. Zaretsky, Lu Sun, Douglas B. Johnson, Antoni Ribas, Roger S. Lo. *A Cell Press journal*, volume 165, Issue 1, P35-44, march 24, 2016.



Genomic Classification of Cutaneous Melanoma, The Cancer Genome Atlas Network, volume 161, issue 7, P1681-1696, June 18, 2015.

Defining TCell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma, Moshe Sade'Feldman, Keren Yizhak, Stacey L. Bjorgaard, John P. Ray, Carl G. de Boer, Russel W. Jenkins, David J. Leib, Jonathan H. Chen, Dennie T. Frederick, Micha Barzily-Rokny and others. A Cell Press journal, volume 176, Issue 1-2, P404, January 10, 2019.