








Perfil do paciente e caracterização do tratamento do melanoma avançado em dois centros privados de câncer no Brasil: um estudo de mundo real

Patient profile and treatment pattern characterization of advanced melanoma at two private cancer centers in Brazil: a real-world study

Camila Finardi Roubik¹, Ana Paula Casagrande D. Oliveira¹, Daniela Mirandola¹, Thais Herrero Geraldino¹, Leticia Maria Neves de Carvalho², Cicero Luiz Cunha de Sousa Martins³, Leandro Ladislau¹

¹ Bristol Myers Squibb, São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

² COI Clínicas Oncológicas Integradas Paulistano, São Paulo, SP, Brasil.

³ COI Clínicas Oncológicas Integradas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Autor correspondente:

Camila Finardi Roubik. Bristol Myers Squibb, São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

E-mail: camila.roubik@bms.com

Recebido em: 22/11/2024

Aceito para publicação em: 07/04/2025

RESUMO:

Objetivo: Analisar o perfil dos pacientes com melanoma avançado e os padrões de tratamento em dois centros oncológicos privados no Brasil. **Métodos:** Este estudo observacional retrospectivo analisou o perfil dos pacientes com melanoma avançado e os padrões de tratamento em dois centros oncológicos privados no Brasil: COI Américas – RJ e Hospital Paulistano – SP. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de melanoma avançado (estádio III ou IV) que receberam ao menos um tratamento sistêmico entre 2012 e 2020. Informações demográficas e clínicas foram coletadas dos prontuários e analisadas utilizando o software SPSS v25.0. **Resultados:** O estudo incluiu 185 pacientes, com média de idade de 62,8 anos e peso médio de 78 kg. Durante todo o período do estudo, o tratamento de primeira linha predominante foi a monoterapia com anti-PD-1, seguida pela dacarbazina. Considerando apenas pacientes tratados até 2015, a dacarbazina foi a principal escolha de primeira linha; contudo, a partir de 2016, a imunoterapia se tornou a abordagem terapêutica inicial mais comum. A combinação de anti-PD-1 com anti-CTLA-4 também foi uma opção relevante. **Conclusão:** O estudo destaca a mudança no padrão de tratamento do melanoma avançado no Brasil com a introdução da imunoterapia e sugere que a evolução do tratamento continue a ser monitorada em estudos futuros de maior abrangência.

Palavras-chave: Melanoma; Tratamento do Melanoma; Perfil de Paciente; Estudo do Mundo Real

ABSTRACT

Objective: To analyze the profile of advanced melanoma patients and treatment patterns at two private oncology centers in Brazil. **Methodology:** This retrospective observational study analyzed the profile of advanced melanoma patients and treatment patterns at two private oncology centers in Brazil: COI Américas – RJ and Hospital Paulistano – SP. Patients with a diagnosis of advanced melanoma (stage III or IV) who received at least one systemic treatment between 2012 and 2020 were included. Demographic and clinical information was collected from medical records and analyzed using SPSS v25.0 software. Results: The study included 185 patients, with a mean age of 62.8 years and an average weight of 78 kg. Throughout the study period, the predominant first-line treatment was anti-PD-1 monotherapy, followed by dacarbazine. For patients treated up until 2015, dacarbazine was the primary first-line choice; however, starting in 2016, immunotherapy became the most common initial therapeutic approach. The combination of anti-PD-1 with anti-CTLA-4 was also a relevant option. **Conclusion:** The study highlights the shift in treatment patterns for advanced melanoma in Brazil with the introduction of immunotherapy and suggests that the evolution of treatment should continue to be monitored in the future with more comprehensive studies.

Keywords: Melanoma; Melanoma Treatment; Patient Profile; Real-World Study

Introdução

O melanoma representa um tipo de câncer de pele que tem origem na transformação maligna dos melanócitos, células responsáveis pela pigmentação.^{1,2} Além da pele, os melanócitos também estão presentes nos olhos (mucosas uveal e conjuntival), ouvidos, trato gastrointestinal (esôfago superior e mucosa ano-retal), meninges e nas mucosas oral, nasofaríngea, anorretal e genital.² Apesar de representar apenas 4% dos casos de câncer de pele, o melanoma é responsável por 75% das mortes causadas por esse tipo de câncer.³

O Melanoma Cutâneo é o 16º tipo de câncer mais frequente no mundo, sendo sua taxa de incidência ajustada por idade de 3,2 por 100.000 pessoas,⁴ No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) do Ministério da Saúde, o número de novos casos de melanoma estimados para cada ano do triênio 2023-2025 é de 8.980, o que corresponde a um risco de 4,13 por 100 mil brasileiros.⁵ As mutações no gene BRAF são frequentemente associadas ao melanoma, ocorrendo em cerca de 50% dos casos.⁶

Geralmente, o ponto de partida do diagnóstico é a avaliação clínica de uma lesão de pele suspeita, acoplado a análise histopatológica e possibilidade de avaliação molecular.¹ A difusão do tumor na pele e tecidos adjacentes definirá o estadiamento, que é feito considerando aspectos clínicos e patológicos. Determina-se o estágio do melanoma cutâneo por meio da análise do tumor (T), do número de nódulos metastáticos (N), e de metástases distantes (M).¹ No geral, quanto menor o estadiamento, melhores serão as perspectivas e o prognóstico do paciente.⁷

Dados brasileiros de 2018, indicam que no Brasil o diagnóstico do melanoma é realizado mais tardiamente, com 26,1% e 20,6% dos pacientes sendo diagnosticados nos estádios IV e III, respectivamente.⁸ O estágio avançado do melanoma, caracterizado pela doença irressuscável e/ou metastática (estádio III ou IV), reduz a taxa de sobrevida em comparação com a doença localizada.⁹ A doença metastática do melanoma apresenta uma sobrevida estimada em 5 anos de 35%.⁹

No entanto, o tratamento da doença avançada foi revolucionado na última década. No Brasil, a terapia alvo para inibição da mutação BRAF (iBRAF) ocor-

reu em 2011¹⁰, enquanto as imunoterapias com anti-PD1 isolados e a combinação de inibidor da mutação MEK associado ao inibidor de BRAF (iBRAF + iMEK) foram aprovadas pela ANVISA em 2016,¹¹⁻¹⁴ seguida pela aprovação da combinação de anti-PD1 + anti-CTLA4 em 2017.¹⁵ Recentemente (2023) também foi aprovada a combinação imunoterápica de anti-PD1 + anti-LAG3.¹⁶

Os resultados a longo prazo com agentes imunooncológicos (IO) e terapias alvo fornecem evidências de sobrevivência duradoura para um número substancial de pacientes em comparação com uma eficácia limitada obtida pela quimioterapia tradicional.^{17,18} A taxa de sobrevida global em 5 anos de pacientes com melanoma avançado, observada nos ensaios clínicos randomizados, foi de 8,8% para a dacarbazina, 34% para a terapia alvo combinada, 44% para imunoterapia isolada (anti-PD-1) e 52% para imunoterapia combinada (anti-PD-1 + anti-CTLA-4).¹⁹

Apesar dos avanços significativos observados nos ensaios clínicos com a introdução de novas terapias, faltam dados publicados que demonstrem se essa mudança de paradigma e o novo padrão de tratamento do melanoma avançado têm refletido na saúde suplementar brasileira.

Objetivos

Caracterizar o padrão de tratamento e sua evolução, além de descrever aspectos clínicos e demográficos de pacientes com diagnóstico de melanoma avançado atendidos em dois centros oncológicos privados no Brasil.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional, não intervencionista e retrospectivo de mundo real baseado em prontuários de pacientes com melanoma avançado, tratados e acompanhados em dois centros oncológicos privados no Brasil: COI Américas e Hospital Paulistano.

A população do estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de melanoma avançado (estádio III ou IV), cadastrados e atendidos nos dois hospitais, de acordo com os critérios de inclusão e exclu-

são. Os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos na data de inclusão, diagnóstico de melanoma avançado (irressecável ou metastático), ter recebido ≥ 1 tratamento sistêmico para melanoma avançado e ter iniciado o tratamento entre janeiro de 2012 e dezembro de 2020. Os critérios de exclusão foram pacientes com outro câncer primário antes da data de inclusão do estudo e pacientes que estavam participando de ensaios clínicos ou que participaram de ensaios clínicos de melanoma ou imunoterapia.

Dados dos pacientes foram coletados dos prontuários e transferidos a um Formulário de Relato de Caso (CRF) contendo informações sobre tratamentos recebidos, além de características demográficas e clínicas. Todos os pacientes incluídos foram acompanhados até o óbito ou até a data da última consulta registrada no prontuário no momento da coleta de dados. Para garantir a confidencialidade dos dados, os pacientes e pesquisadores não foram identificados no CRF. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de ambas as instituições (número dos pareceres: 4.500.371, 4.763.399, 5.174.074, 5.143.621 e 4.724.991). Variáveis qualitativas foram descritas por

frequências absolutas (n) e relativas (%). As análises foram realizadas com o Software SSP v25.0.

Resultados

Características clínicas e demográficas:

O estudo incluiu 185 pacientes, dos quais 62,7% eram homens e 37,3% mulheres. A idade dos pacientes no diagnóstico da doença avançada variou de 28 a 93 anos (mediana de 62 anos), e o peso no início da primeira terapia sistêmica variou de 46 a 180 kg (média de 78 kg). A maioria dos pacientes (80%) recebeu avaliação do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), 0 ou 1. O teste de mutação BRAF, foi avaliado como positivo para 30,3% (n = 56) dos pacientes vs. 40% (n = 70) com resultado negativo. O exame não foi realizado ou reportado para 55 pacientes (29,7%).

A doença metastática (estádio IV) foi o primeiro diagnóstico relacionado ao melanoma para 39 pacientes (21,1%), em contraste com 182 pacientes (98,4%) que tinham um diagnóstico de estágio IV quando a condição avançada foi identificada (Tabela 1).

Tabela 1. Características Clínicas e Demográficas

Característica	Total (n = 185)
Idade - Média (DP)	62,8 (14,2)
Sexo – n (%)	
Masculino	69 (37,3)
Feminino	116 (62,7)
Peso Médio (DP)	78 (16,7)
Centro de tratamento – n. (%)	
Centro I – Rio de Janeiro	148 (80,0)
Centro II – São Paulo	37 (20,0)
Mediana de tempo entre o diagnóstico de melanoma avançado e o início do tratamento – meses	1,9
Diagnóstico Primário – n. (%)	
C43 – melanoma maligno da pele	119 (64,3)
C43.1 – Melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais	2 (1,1)
C43.3 – Melanoma maligno de outras partes e partes não especificadas da face	5 (2,7)
C43.4 – Melanoma maligno do couro cabeludo e do pescoço	14 (7,6)
C43.6 – Melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro	2 (1,1)
C43.7 – Melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril	1 (0,5)
C43.8 – Melanoma maligno invasivo da pele	7 (3,8)
C43.9 – Melanoma maligno de pele, não especificado	35 (18,9)

Característica	Total (n = 185)
Estádio no primeiro diagnóstico do melanoma – n. (%)	
Estádio I	14 (7,6)
Estádio II	21 (11,3)
Estádio III (não especificado)	5 (2,7)
Estádio IIIa	6 (3,2)
Estádio IIIb	3 (1,6)
Estádio IIIc	11 (5,9)
Estádio IIId	1 (0,5)
Estádio IV	39 (21,1)
Informação não disponível	85 (45,9)
Estágio no diagnóstico do melanoma avançado – n. (%)	
Estádio III	2 (1,1)
Estádio IV	182 (98,4)
Informação não disponível	1 (0,5)
Recorrência – n. (%)	
Sim	101 (54,6)
Não	75 (40,5)
Informação não disponível	9 (4,5)
Status BRAF – n. (%)	
Positivo	56 (30,3)
Negativo	74 (40,0)
Não reportado	55 (29,7)
Escala de performance ECOG – n. (%)	
ECOG 0	68 (36,8)
ECOG 1	80 (43,2)
ECOG 2	10 (5,4)
ECOG 3	2 (1,1)
Não reportado	25 (13,5)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DP: Desvio Padrão

Padrão de tratamento

Todos os pacientes receberam tratamento avançado de primeira linha (1L), sendo os mais comuns a monoterapia anti-PD-1 (39,5%), dacarbazina (18,4%), vemurafenibe (10,8%) e anti-CTLA-4+anti-PD-1 (10,3%). Menos da metade passou por uma terapia de segunda linha (n=85, 45,9%), enquanto 35 pacientes (18,9%) chegaram à terapia de terceira linha.

Considerando apenas pacientes que iniciaram a 1L de tratamento até 2015 (n=59 pacientes), a dacarbazina predominou como a principal terapia de 1L (47,5%). No entanto, ao analisar os pacientes que iniciaram a 1L a partir de 2016 (n=118), o cenário mudou com a aprovação da imunoterapia (anti-PD-1±anti-CTLA-4), estabelecendo-a como a escolha predominante para 1L (78,8%).

As informações dos tratamentos realizados estão apresentadas nas Tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2. Proporção de pacientes por linha de tratamento realizada

Linha de Tratamento	Pacientes – n. (%)
Primeira Linha (1L)	185 (100,0)
Segunda Linha (2L)	85 (45,9)
Terceira Linha (3L)	35 (18,9)
Quarta Linha (4L)	12 (6,4)
Quinta Linha (5L)	2 (0,0)
Sexta Linha (6L)	1 (0,0)

Tabela 3. Esquemas terapêuticos utilizados em 1L

Esquema Terapêutico	Pacientes – n. (%)
Anti-PD-1	73 (39,5)
Dacarbazina	34 (18,4)
iBRAF	20 (10,8)
Anti-PD-1 + anti-CTLA-4	19 (10,3)
Anti-CTLA-4	10 (5,4)
iBRAF + iMEK	6 (3,4)
Outros*	18 (9,7)
Informação não disponível#	5 (2,4)

iBRAF: Inibidor BRAF; iMEK: Inibidor MEK; iBRAF + iMEK: inibidor BRAF + inibidor MEK; anti-PD-1: inibidor PD-1; anti-CTLA-4: inibidor CTLA-4; Anti-PD-1+anti-CTLA-4: inibidor PD-1 + inibidor CTLA-4; * Outros tratamentos: interferonas (n = 11), temozolomida (n = 2), fotemustina (n = 1), cisplatina + temozolomida (n = 1), dacarbazina + vimblastina + cisplatina (n = 3); # Imunoterapia não especificada (n = 4) e quimioterapia não especificada (n = 1).

Tabela 4. Padrão de tratamento na 1L segundo status de mutação BRAF e o ano de início do tratamento

	Positivo (n= 55)		Negativo ou não informado (n = 122)		Total (n = 177)	
	Até 2015 (n=23) – n. (%)	A partir de 2016 (n=32) – n. (%)	Até 2015 (n=36) – n. (%)	A partir de 2016 (n=86) – n. (%)	Até 2015 (n=59) – n. (%)	A partir de 2016 (n=118) – n. (%)
Anti-PD-1 + anti-CTLA-4	0	3 (9,4)	0	16 (18,6)	0	19 (16,1)
Anti-PD-1	0	16 (50,0)	0	55 (63,9)	0	71 (60,2)
Anti-CTLA-4	4 (17,4)	0	3 (8,3)	3 (3,5)	7 (11,9)	3 (2,5)
Dacarbazina	4 (17,4)	1 (3,1)	24 (66,7)	2 (2,3)	28 (47,5)	3 (2,5)
iBRAF	9 (39,1)	7 (21,9)	2 (5,6)	0	11 (18,7)	7 (5,9)
iBRAF + iMEK	0	4 (12,5)	0	2 (2,3)	0	6 (5,1)
Outros	6 (26,1)	1 (3,1)	6 (16,7)	4 (4,6)	12 (20,3)	5 (4,2)
Informação não disponível	0	0	1 (2,8)	4 (4,6)	1 (1,7)	4 (3,4)

iBRAF: Inibidor BRAF; iMEK: Inibidor MEK; iBRAF + iMEK: inibidor BRAF + inibidor MEK; anti-PD1: inibidor PD-1; anti-CTLA-4: inibidor CTLA-4; Anti-PD-1 + anti-CTLA-4: inibidor PD-1 + inibidor CTLA-4; 8 pacientes foram excluídos da análise por falta de dados disponíveis em prontuário que permitissem a avaliação dos dados proposta.

Discussão

Os resultados deste estudo destacam mudanças significativas no tratamento do melanoma avançado nos últimos anos em dois centros privados de oncologia. Com a aprovação regulatória de terapias imunoterápicas e terapias-alvo no país, nota-se uma mudança no panorama de tratamento. A introdução dos inibidores de PD-1 e CTLA-4 independente do status BRAF, além das terapias alvo de inibidores BRAF e MEK para pacientes com mutação BRAF positiva, reflete uma evolução clara no padrão de tratamento de primeira linha (1L). Ao todo, foi observada uma grande variedade de escolhas de tratamento, tendo sido encontrados até 63 protocolos diferentes adotados.

Este estudo realça que antes de 2016, que foi o ano da aprovação dos anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) no Brasil para essa indicação^{11,12}, a dacarbazina foi amplamente utilizada como primeira linha terapêutica, uma prática que se alinhava às opções disponíveis até então que ofereciam resultados limitados em termos de sobrevida global (mediana de sobrevida global: 6,4 meses com dacarbazina).^{20,21} Com a aprovação e uso mais amplo de terapias inovadoras, observou-se uma mudança clara para o uso de inibidores de PD-1, isolados ou em combinação com CTLA-4, com a imunoterapia se tornando o novo padrão de cuidado neste estudo.

Além disso, os dados deste estudo revelam um panorama importante sobre o diagnóstico tardio de melanoma no Brasil. Um número substancial de pacientes foi diagnosticado inicialmente já nos estádios III e IV, o que demonstra o desafio contínuo de melhorar a detecção precoce e práticas de prevenção. A alta taxa de pacientes diagnosticados com doença metastática como primeiro diagnóstico do melanoma (21,1%) reforça a necessidade de maior conscientização e rastreamento mais eficaz para melanoma, especialmente em populações de pele clara, onde o aumento na incidência é mais pronunciado.¹

Apesar do diagnóstico tardio, apenas uma pequena parcela dos pacientes (6,5%) apresentou um status funcional ECOG superior a 1. Isso indica que a maioria dos pacientes mantinha um desempenho físico relativamente preservado, mesmo com um

diagnóstico da doença avançada. Esse perfil contrasta com as características frequentemente observadas em ensaios clínicos randomizados²², onde geralmente são incluídos apenas pacientes com ECOG ≤ 1 , ou seja, com menos comprometimento funcional. A mutação BRAF foi identificada em 30,3% dos pacientes neste estudo, valor semelhante ao observado em outras pesquisas brasileiras, que reportaram frequências de 34,1% e 40%.^{23,24} Entretanto, é possível que o percentual encontrado nesta análise esteja subestimado, pois 29,7% dos pacientes não tiveram esse dado reportado em seus prontuários.

Ainda assim, é importante observar que, embora os dados mostrem um avanço importante no padrão de tratamento nestes dois centros, é necessário um estudo com melhor distribuição dos pacientes em todo o território nacional, abrangendo uma melhor representação da população atendida pela Saúde Suplementar. Ademais, dados de eficácia das terapias utilizadas não puderam ser analisados por limitação do número de pacientes incluídos por esquema terapêutico, bem como dados faltantes nos prontuários dos pacientes.

Embora este estudo represente um avanço no padrão de tratamento do melanoma avançado em dois centros oncológicos privados no Brasil, seus resultados podem não representar a realidade dos centros oncológicos que atendem pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em relação ao tratamento do melanoma avançado no SUS, atualmente está disponível o documento orientador para os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACONs) e as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs): as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo.¹ Esse documento foi atualizado após a incorporação dos medicamentos anti-PD1 em monoterapia em 2020,²⁵ seguindo recomendação positiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).¹⁹ Essa incorporação levou à atualização do valor do procedimento 03.04.02.023-0 - QUIMIOTERAPIA DO MELANOMA MALIGNO AVANÇADO, de R\$ 1.080,00 para R\$ 7.500,00.²⁶ No entanto, no atual modelo de atenção oncológica, através da compra descentralizada, não se pode afirmar que a terapia anti-PD-1 é uma realidade plena no SUS.^{19,26}

Por fim, a continuidade de estudos de mundo real em instituições brasileiras é fundamental para monitorar a evolução dos padrões de tratamento e seus impactos em termos de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com melanoma avançado. Embora a monoterapia com anti-PD-1 tenha sido a abordagem predominante neste estudo, o atual padrão de tratamento para o melanoma avançado é a imunoterapia combinada, independentemente do status BRAF, devido aos resultados clínicos superiores demonstrados.^{17,18,27,28} Adicionalmente, novas combinações imunoterápicas recentemente aprovadas pela ANVISA, como a combinação anti-PD-1 + anti-LAG3 para o tratamento do melanoma avançado, não foram avaliadas neste estudo, mas já podem estar sendo adotadas na prática clínica. Isso ressalta a necessidade de novos estudos para acompanhar as contínuas inovações no tratamento do melanoma avançado no país.

Conclusões

Este estudo evidencia as transformações significativas no manejo do melanoma avançado em dois centros oncológicos privados no Brasil, destacando a transição de tratamentos convencionais para terapias imuno-oncológicas e alvo mais recentes. No entanto, permanecem desafios, como o diagnóstico tardio e possível variação no acesso ao tratamento entre a Saúde Suplementar e o SUS, onde a efetiva utilização de terapias como o anti-PD-1 pode enfrentar barreiras práticas e financeiras. Assim, é essencial ampliar o escopo de estudos em todo o território nacional, tanto para validar esses avanços em diferentes contextos de atendimento, quanto para analisar a inclusão de novas combinações terapêuticas que podem já estar sendo adotadas na prática clínica. O monitoramento contínuo da eficácia e da aplicabilidade dessas terapias em cenários reais é importante para assegurar a melhoria dos resultados no tratamento do melanoma avançado em todo o país.

Contribuição dos autores

CFR, APCDO, THG, DM, LMNDC, CLCDMS e LL: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; aprovação final da versão a ser publicada e responsabilidade por todos os aspectos do

texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Conflitos de interesse

Camila Finardi Roubik, Ana Paula Casagrande D. Oliveira, Daniela Mirandola, Thais Herrero Geraldino e Leandro Ladislau são funcionários da Bristol Myers Squibb.

Financiamento

Esse estudo foi financiado pela Bristol Myers Squibb Brasil.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados serão disponibilizados mediante solicitação. Os dados gerados no estudo atual estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente

Editor Responsável

Lindemberg Assunção Costa

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº19/2022. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo [Internet]. 2022 [cited 2024 October 20]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.
2. Ribas A, Read P, Slingluff Jr C. Cutaneous Melanoma. In: DeVita Jr V, Lawrence T, Rosenberng S, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. EUA: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 1510–60. Available on: <https://onco-logy.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2549§ionid=0>
3. Shayan W, Lee JB. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 22:10:1268479. doi: 10.3389/fmed.2023.1268479.
4. Organização Mundial da Saúde. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022 [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 01]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&types=0&sort_by=value0.
5. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência

- de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA); 2022 [cited 2024 October 20]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.
6. Gerbasi ME, Stellato D, Ghate SR, Ndife B, Moynahan A, Mishra D, et al. Cost-effectiveness of dabrafenib and trametinib in combination as adjuvant treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma from a US health-care payer perspective. *J Med Econ* [Internet]. 2019;22(12):1243–52. doi: <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1635487>
 7. Grupo Brasileiro de Melanoma. Recomendação para o tratamento do melanoma cutâneo [internet]. 2019 [cited 2024 Oct 2020]. Available from: <https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Livro-GBM.pdf>.
 8. De Melo AC, Wainstein AKA, Buzaid AC, Thuler LCS. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Res*. 2018;28(6):629-36. doi: [10.1097/CMR.0000000000000511](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000511)
 9. National Cancer Institute (NIH). Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 29]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.
 10. Zelboraf (vemurafenibe). Consultas de Medicamentos ANVISA [internet]. [cited 2025 mar 27]. Available from: Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
 11. Diário Oficial da União (DOU). Resolução-RE n 848, de abril de 2016[internet]. 2016 [cited 2024 may 21]. Available from: <https://www.in.gov.br/servicos/diario-oficial-da-uniao>
 12. Diário Oficial da União (DOU). Resolução-RE n 2638, de 30 de setembro de 2016[internet]. 2016 [cited 2024 may 21]. Available from: <https://www.in.gov.br/servicos/diario-oficial-da-uniao>
 13. Cottelic (cobimetinibe). Consultas de Medicamentos ANVISA [internet]. [cited 2025 mar 27]. Available from: Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
 14. Diário Oficial da União (DOU). RESOLUÇÃO-RE Nº 3330, DE 15 DE DEZEMBRO DE 2017[internet]. 2017 [cited 2024 may 21]. Available from: <https://www.in.gov.br/servicos/diario-oficial-da-uniao>
 15. Diário Oficial da União (DOU). RESOLUÇÃO-RE Nº 3330, DE 15 DE DEZEMBRO DE 2017[internet]. 2017 [cited 2024 may 21]. Available from: <https://www.in.gov.br/servicos/diario-oficial-da-uniao>
 16. Opdualag (nivolumabe + relatlimabe): novo registro [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [cited 2025 mar 27]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/opdualag-nivolumabe-relatlimabe-novo-registro>
 17. Michielin O, Atkins MB, Koon HB, Dummer R, Ascierto PA. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immunother Cancer*. 2020 Oct;8(2):e000948. doi: [10.1136/jitc-2020-000948](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000948).
 18. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biology & Therapy* [Internet]. 2019 Aug 1;20(11):1366–79. doi: [10.1080/15384047.2019.1640032](https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032).
 19. CONITEC. Relatório de Recomendação nº541 de julho de 2020 [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 20]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf/view.
 20. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3937-46. doi: [10.1200/JCO.20.00995](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00995).
 21. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):158-66. doi: [10.1200/JCO.2000.18.1.158](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.158).
 22. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in

- Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 2;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoal1504030.
23. Jung JE, Falk TM, Bresch M, Eduardo J, Almut Böer. BRAF mutations in cutaneous melanoma: no correlation with histological prognostic factors or overall survival. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2010 Dec 1;46(6):487–93. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000600009>
 24. Jung JE, Falk TM, Bresch M, Eduardo J, Almut Böer. BRAF mutations in cutaneous melanoma: no correlation with histological prognostic factors or overall survival. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2010 Dec 1;46(6):487–93. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000600009>
 25. Mutational Profile of Driver Genes in Brazilian Melanomas | JCO Global Oncology [Internet]. *Journal of Global Oncology*. 2019 [cited 2024 Nov 11]. Available from: <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00169>
 26. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS Nº 23, de 4 de agosto de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0023_05_08_2020.html
 27. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 03.04.02.023-0 - Quimioterapia do Melanoma Maligno Avançado [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 08]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304020230/04/2022>
 28. Curti BD, Faries MB. Recent advances in the treatment of melanoma. *N Engl J Med*. 2021 10;384(23):2229-40. doi: 10.1056/NEJMra2034861.
 29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Melanoma. Version 2.2024. Fort Washington, PA: NCCN; 2024. Available on: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines=-detail?category-1&id=1507>

