

DOI: 10.35621/23587490.v10.n1.p236-259

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE: INIBIDORES DE CHECKPOINTS NO COMBATE AO MELANOMA

*IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF SKIN CANCER:
CHECKPOINT INHIBITORS IN THE FIGHT AGAINST MELANOMA*

Gutemberg Ferreira De Almeida¹
Cícero Cláudio Dias Gomes²
Thaise De Abreu Brasileiro³
Bruno Menezes De Carvalho⁴
Beatriz Raíssa Silva Varela⁵
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa⁶

RESUMO: Introdução: Câncer, por definição, é a denominação dada a um conjunto de mais de 100 patologias que tem como fator comum o crescimento celular descontrolado que são capazes de atingir tecidos e órgãos do corpo. Os melanomas humanos são tumores malignos formados a partir de melanócitos. Por ser um tipo agressivo de câncer de pele, o melanoma é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. A imunoterapia é uma das estratégias terapêuticas mais eficazes no melanoma devido à alta imunogenicidade desse tumor. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho é apresentar e explanar sobre a imunoterapia no tratamento do câncer de pele. **Metodologia:** O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa. As bases de dados utilizadas para auxiliar no processo de construção dessa revisão foram: The National Center for Biotechnology, Information/PubMed, para facilitar o acesso aos artigos utilizaram-se alguns descritores, como: Imunoterapia; Tratamento; Câncer; Melanoma; Inibidores de checkpoints; em

¹ Discente do curso de Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria- UNIFSM, Cajazeiras-PB.

² Médico; Perito Médico Federal, Professor de Dermatologia do Centro Universitário Santa Maria- UNIFSM, Cajazeiras-PB.

³ Médica; Mestra em Sistemas Agroindustriais do CCTA/UFCG; Docente do Centro Universitário Santa Maria- UNIFSM, Cajazeiras-PB.

⁴ Possui Graduação em FILOSOFIA pela Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Cajazeiras; Docente do Centro Universitário Santa Maria- UNIFSM, Cajazeiras-PB.

⁵ Enfermeira, Pós-Graduanda em Urgência e Emergência e UTI pelo Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM, Cajazeiras-PB.

⁶ Enfermeira, Pós-doutorado pela Universidade Federal de Campina Grande; Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC; Docente do Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM, Cajazeiras-PB.

português e Cancer and immunotherapy and checkpoint; Cancer and immunotherapy; Neoplasm or cancer; melanoma and immunotherapy em inglês, todos disponíveis nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e utilizando o descritor booleano AND. **Resultados:** Espera-se, que mais pessoas conheçam e aprimorem os seus conhecimentos a respeito do assunto descrito, bem como, estimular mais pesquisas e informações sobre esse tema. **Conclusão:** Destarte, a imunoterapia é considerada uma nova e promissora abordagem para o tratamento do melanoma metastático, logo, a imunoterapia é um tipo tratamento que fortalece o sistema imune, fazendo com que o corpo da própria pessoa tenha maior capacidade para combater o câncer de pele e assim, obter resultados positivos a esses pacientes.

Palavras-chave: Imunoterapia; Tratamento; Câncer; Melanoma; Inibidores de checkpoints.

ABSTRACT: Introduction: Cancer, by definition, is the denomination given to a set of more than 100 pathologies that have as a common factor the uncontrolled cell growth that are able to reach tissues and organs of the body. Human melanomas are malignant tumors formed from melanocytes. Because it is an aggressive type of skin cancer, melanoma is one of the main causes of morbidity and mortality. Immunotherapy is one of the most effective therapeutic strategies in melanoma due to the high immunogenicity of this tumor. **Objective:** The objective of this study is to present and explain immunotherapy in the treatment of skin cancer. **Methodology:** The present study is an integrative literature review. The databases used to assist in the process of constructing this review were: The National Center for Biotechnology, Information/PubMed, to facilitate access to the articles, some descriptors were used, such as: Immunotherapy; Treatment; Cancer; Melanoma; Checkpoint inhibitors; in Portuguese and Cancer and immunotherapy and checkpoint; Cancer and immunotherapy; Neoplasm or cancer; melanoma and immunotherapy in English, all available in the Health Science Descriptors (DeCS) and using the Boolean descriptor AND. **Results:** It is expected that more people will know and improve their knowledge about the subject described, as well as stimulate more research and information on this topic. **Conclusion:** Thus, immunotherapy is considered a new and promising approach for the treatment of metastatic melanoma, so immunotherapy is a type of treatment that strengthens the immune system, making the person's own body have greater capacity to fight skin cancer and thus obtain positive results for these patients.

Keywords: Immunotherapy; Treatment; Cancer; Melanoma; Checkpoint inhibitors.

INTRODUÇÃO

Câncer, por definição, é a denominação dada a um conjunto de mais de 100 patologias que tem como fator comum o crescimento celular descontrolado que são capazes de atingir tecidos e órgãos do corpo. Quando essas células são capazes de migrar para outras regiões do corpo diz-se que o câncer tem potencial de realizar metástase. Estas células têm o potencial de se dividir rapidamente formando tumores e não respondem a comandos celulares comuns do corpo humano em que essa patologia se encontra ausente. Pode-se dizer que o câncer maligno é agressivo às células do paciente, enquanto o tumor dito benigno pode ser descrito como várias células com o crescimento lento e que se assemelham ao tecido onde estão localizadas, não representando, diferente dos tumores malignos, grande risco de vida. (INCA,2015).

O câncer de pele é o mais prevalente do Brasil, representando 30% dos tumores malignos. É uma patologia mais prevalente em pessoas de pele clara e maiores de 40 anos, as quais são mais suscetíveis à ação nociva dos raios ultravioleta (UV), sendo que, pessoas com lesões prévias de pele tem ainda mais chance de desenvolver a doença. Outra característica importante é que este tipo de câncer é considerado raro em crianças e pessoas de pele negra (INCA, 2016).

Os melanomas humanos são tumores malignos formados a partir de melanócitos. Por ser um tipo agressivo de câncer de pele, o melanoma é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Notavelmente, a incidência de melanoma está aumentando em todo o mundo (LIPSON *et al.*, 2015).

O desenvolvimento de um melanoma é um processo dinâmico pelo qual o sistema imunológico não apenas protege contra o desenvolvimento do câncer, mas também molda as características dos tumores emergentes por meio de um processo chamado de “imunoeedição do câncer”. Assim, novas imunoterapias estão sendo investigadas para identificar e caracterizar os diferentes subconjuntos de células

cancerosas no melanoma, a fim de projetar tratamentos individualizados para os pacientes (KANEHISA *et al.*, 2017).

A imunoterapia é uma das estratégias terapêuticas mais eficazes no melanoma devido à alta imunogenicidade desse tumor. Os mecanismos de ação da imunoterapia estão focados em alvos específicos dos mecanismos contrarreguladores da resposta imune (BACABAN, 2020).

O objetivo desse trabalho é apresentar e explicar sobre a imunoterapia no tratamento do câncer de pele. Este trabalho de revisão se justifica por discutir o conhecimento atual e as direções futuras na imunogenicidade e imunoterapia a respeito do melanoma, trazendo informações relevantes e construtivas sobre o assunto abordado. Espera-se, que mais pessoas conheçam e aprimorem os seus conhecimentos a respeito do assunto descrito, bem como, estimular mais pesquisas e informações sobre esse tema.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre aplicação da imunoterapia no tratamento do câncer do tipo melanoma, com a abordagem na inibição dos checkpoints. Segundo, (Botelho, 2011), afirma que a pesquisa de revisão de literatura é um método que busca obter informações para dar suporte às intervenções científicas e na tomada de decisão no campo da ciência da saúde.

Atrelado a isso, para MENDES, 2008, a pesquisa de revisão literatura é um método de busca, investigação, definição de um corpo do entendimento que vai em busca de uma determinada resposta de uma pergunta objetiva, cujo objetivo primordial é alcançar um profundo entendimento de um determinado acontecimento, fundamentando-se em pesquisas anteriores.

As bases de dados utilizadas para auxiliar no processo de construção dessa revisão foram: The National Center for Biotechnology, Information/PubMed, para facilitar o acesso aos artigos utilizaram-se alguns descritores, como: Imunoterapia;

Tratamento; Câncer; Melanoma; Inibidores de checkpoints; em português e Cancer and immunotherapy and checkpoint; Cancer and immunotherapy; Neoplasm or cancer; melanoma and immunotherapy em inglês, todos disponíveis nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e utilizando o descritor booleano AND.

Para a escolha dos artigos acrescentados ao presente estudo, alguns critérios de inclusão foram feitos, sendo eles: artigos publicados entre os anos 2015 e 2021, artigos completos, e na língua portuguesa e inglesa. Assim, foram excluídos artigos secundários, artigos pagos, trabalhos incompletos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Melanoma, palavra de origem grega melas (negro) + oma (tumor). “É um câncer de pele que se origina de melanócitos que mudaram para células cancerosas como consequência de alterações aberrantes nos níveis moleculares e bioquímicos” (Walker, 2002). A exposição à luz ultravioleta (UV) causa alterações de ácido desoxirribonucleico (DNA) que aumentam o risco de desenvolvê-los.

O melanoma é o tumor maligno originário dos melanócitos, em geral de localização cutânea primária, podendo, eventualmente, surgir em outras áreas. Esses tumores caracterizam-se por seu potencial metastático e consequente letalidade (Azulay, 2017).

Os melanócitos localizam-se ao nível basal da epiderme, onde produzem a melanina, pigmento de absorção de raios UV, a radiação ultravioleta provoca uma resposta dos queratinócitos, estes produzem o α -MSH (hormônio estimulador dos melanócitos α) que se liga ao receptor da MC1R (melanocortina 1) na sinalização dos melanócitos para induzir a síntese de melanina. A melanina é responsável pela cor do nosso cabelo, pele e olhos. Além de fornecer cor, a melanina também protege nossa pele contra raios UV prejudiciais (Lauren *et al.* 2019).

A melanina mais escura é um escudo ultravioleta melhor e, consequentemente, pessoas com pele mais escura têm menor risco de câncer de pele. A feomelanina não só oferece menos proteção contra a radiação ultravioleta, mas a produção de

feomelanina produz carcinógenos. (Lauren *et al.*, 2019).

O melanoma é mais comum em pessoas de pele clara e que costumam se expor à luz solar, câmaras bronzeadoras e outras fontes de luz UV, principalmente quando criança. Segundo Azular 2017, “O melanoma está associado à queimadura solar, o que sugere uma ação etiológica solar, pelo menos na raça branca. Está presente em todas as etnias, porém mais rara em negros, nestes a localização mais frequente é palmo-plantar”. Os melanomas são mais comuns em pele tendo a seguinte distribuição:

Tabela 1. Distribuição do melanoma.

Pele		
Olho		
Local primário ignorado*		
Mucosas		

Fonte: Azular, 2017.

*O local primário ignorado está relacionado com o melanoma metastático.

O diagnóstico clínico precoce do melanoma é o mais importante fator para o sucesso no tratamento desse tipo câncer. Segundo o Ministério da Saúde, através do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2021), uma sequência de características deve ser analisada na detecção de melanomas. São elas a assimetria: uma metade do sinal é diferente da outra; bordas irregulares: contorno mal definido; cores variadas: presença de várias cores em uma mesma lesão; diâmetro: maior que 6 milímetros; evolução: mudanças observadas em suas características.

“As principais características histopatológicas são: assimetria de arquitetura, margens mal definidas e perda da arquitetura névica, com variação no tamanho e na forma dos ninhos. Há também migração de melanócitos atípicos para as camadas superiores da pele.” (AZULAY, 2017).

O melanoma pode ser encontrado em qualquer lugar do corpo. Muitas vezes se desenvolve em áreas de maior exposição solar, como costas, pernas, braços e rosto. Às vezes, o melanoma pode ser encontrado em áreas com pouca ou nenhuma

exposição solar, como as solas dos pés, palmas das mãos e por baixo das unhas (AZULAY, 2017).

A incidência de melanoma cutâneo aumentou rapidamente nas últimas décadas. O melanoma é o nono tumor maligno mais comum e o segundo em mortalidade. Todos os anos, ocorrem cerca de 100.000 novos casos de melanoma nos Estados Unidos e cerca de 9.000 pacientes morrem deste tipo de câncer (PASSARELLI *et al.*, 2019).

Estima-se que em 2020 tenha havido no Brasil 8.450 novos casos sendo 4.200 homens e 4.250 mulheres e ainda 1978 mortes em 2019, destas 1.159 homens e 819 mulheres (INCA, 2020). A incidência varia muito entre os países e os diferentes padrões são atribuídos a variações no fenótipo da pele racial, bem como diferenças na exposição ao sol (GIULIA *et al.*, 2018).

“O câncer de pele é o mais frequente no Brasil e corresponde a 30% dos cânceres malignos no país, sendo que o melanoma representa 3% das neoplasias malignas. Devido à alta probabilidade de causar metástase é considerado o tipo de câncer mais grave.” (INCA, 2021).

Embora não seja o tipo mais frequente entre os cânceres de pele, o melanoma tem se mostrado ser o de maior letalidade. As diferenças de incidência em relação ao sexo não são relevantes, geralmente diagnosticado em adultos jovens, com pico na 5ª e na 7ª década. Antes dos 60 anos, a frequência maior no tronco em homens e membros inferiores em mulheres, estas tendo melhor prognóstico (AZULAY, 2017).

Para Giulia *et al.*, 2018, A incidência aumenta linearmente a partir dos 25 anos até os 50 anos, e depois diminui, principalmente no sexo feminino. Ao analisar os dados de incidência em relação ao sexo, as mulheres são mais frequentes nos grupos de idades mais jovens, enquanto o sexo masculino prevalece a partir dos 55 anos.

Os melanomas expansivos superficiais (MES) geralmente ocorrem em pacientes mais jovens. Eles normalmente envolvem locais anatômicos expostos ao sol de forma intermitente, como tronco, costas e extremidades. Apresenta-se como uma lesão plana de crescimento lento irregular com pigmentação variegada que aumenta de maneira radial, a menos que sobrevenha invasão dérmica, sendo diagnosticado clinicamente pela presença de uma área elevada (RICHARD *et al.*,

2011).

Histologicamente, a porção intraepidérmica do MES é caracterizada pela presença de grandes melanócitos epitelióides pleomórficos mostrando migração ascendente aninhada e de célula única, semelhante a célula de Paget. Outras características incluem circunscrição, espessamento epidérmico variável e melanização intracitoplasmática proeminente (RICHARD *et al.*, 2011).

A figura 1 mostra um melanoma de disseminação superficial, com cores castanha, marrom e negra. O contorno da lesão é geralmente bem delimitado com uma ou mais protrusões irregulares. Essas pequenas chanfraduras nas margens podem aumentar e até mesmo ter alterações de cores.

Figura 1. Melanoma de espalhamento superficial.



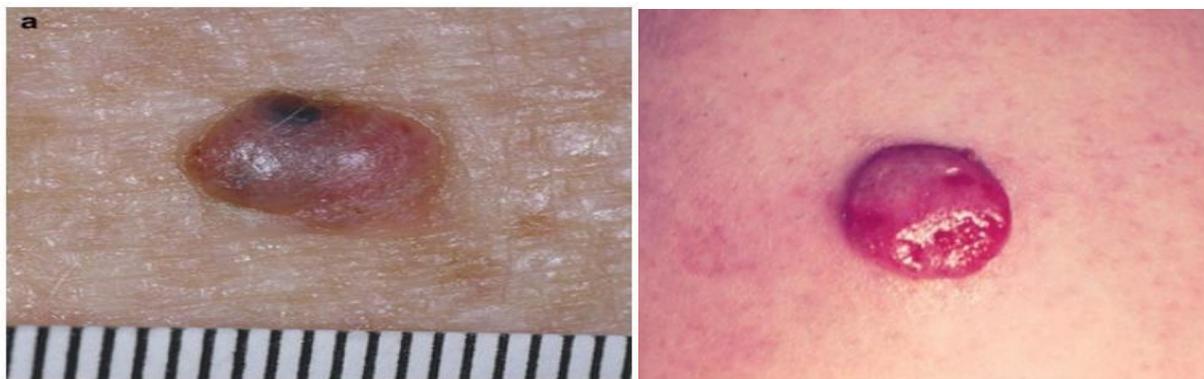
Fonte: Azulay 2017

Os melanomas nodulares (MN) tendem a ocorrer em pacientes mais velhos, sétima década de vida. Eles podem surgir em qualquer local e geralmente se apresentam como um nódulo em rápida expansão que pode apresentar ulceração e hemorragia. Clinicamente, podem ser confundidos com outros tumores cutâneos, como carcinomas basocelulares, principalmente se forem amelanóticos. Histologicamente no MN, há invasão da derme podendo atingir a hipoderme (RICHARD *et al.*, 2011).

Na figura 2, a protuberância dessa lesão é característica do melanoma nodular que geralmente tem coloração irregular do cinza ao preto. Esse padrão de invasão é

associado com áreas irregulares.

Figura 2. Melanoma nodular.



Fonte: Azulay 2017.

A LM geralmente envolve locais cutâneos cronicamente expostos ao sol, como a região da cabeça, pescoço, dorso, mãos e antebraço. Se apresenta como lesão grande, maculosa, multicolor, pigmentada, com bordas irregulares, em pacientes idosos, crescimento radial e tardiamente vertical, invasão da derme (RICHARD *et al.*, 2011).

O LM é caracterizado histologicamente por uma proliferação lentiginosa (lado a lado) de melanócitos atípicos em pele severamente danificada pelo sol, apresenta atrofia epidérmica, elastose solar dérmica severa e adelgaçamento dérmico. O envolvimento da porção superficial das estruturas anexiais da pele e ocasionais melanócitos multinucleados ou gigantes estão frequentemente presentes. À medida que a lesão progride, o componente epidérmico frequentemente mostra crescimento lentiginoso confluyente, aninhamento e invasão epidérmica, semelhante ao observado no MES (RICHARD *et al.*, 2011).

A figura 3 mostra o melanoma lentigo maligno na região dos olhos, lesão superficial não invasiva (*in situ*) que surge principalmente no rosto. Essa lesão tem normalmente borda irregular e coloração que varia em tons de marrom e preto.

Figura 3. Lentigo maligno.



Fonte: Azulay 2017.

Melanoma acral (MA) por definição, envolvem locais acrais que são as palmas das mãos, plantas dos pés e região subungueal. Eles geralmente se apresentam como máculas pigmentadas variegadas de crescimento lento semelhante a LM (*RICHARD et al., 2011*).

Histologicamente, o MA é geralmente caracterizado por melanócitos atípicos únicos espalhados ao longo da camada epidérmica juncional. A presença de um infiltrado linfocítico associado, obscurecendo parcialmente a junção dermoepidérmica, pode ser uma pista diagnóstica. Formas mais avançadas mostram crescimento lentiginoso confluyente e aninhado e alguma invasão epidérmica pagetóide (*RICHARD et al., 2011*).

A figura 4 mostra um melanoma Lentiginoso acral, localizado na região plantar. As lesões apresentam crescimento insidioso e sua coloração varia do marrom ao preto.

Figura 4. Melanoma lentiginoso acral.



Fonte:Azulay 2017.

A apresentação relatada com mais frequência do melanoma desmoplásico (MD) é uma placa ou nódulo firme e indolor da cor da pele, bronzeado ou rosado. Metade dos casos não apresenta pigmentação, enquanto a ulceração é incomum. Devido à aparência clinicamente benigna do MD, o diagnóstico costuma ser significativamente atrasado e a doença geralmente está avançada no momento da biópsia. O DM pode surgir isoladamente ou em associação com outros subtipo de melanoma pré-existente, na maioria das vezes do tipo lentigo maligno e pode manifestar variação significativa no que diz respeito à extensão da celularidade intratumoral, fibrose e invasão perineural (PLAZA *et al.*, 2015).

Figura 5. Mostra uma lesão eritematosa, ligeiramente descamativas, indolor, com uma consistência de pedra no antebraço esquerdo.



Fonte: Marques, 2018.

Geralmente melanoma surgindo em um nevo azul pré-existente. Este termo também abrange o melanoma que surge nos locais de nevo azul previamente excisado, bem como o melanoma que se assemelha a um nevo azul, mas aparentemente surge isoladamente, apresenta-se principalmente em indivíduos na quinta década de vida, o melanoma decorrente de um nevo azul (MDNA) é muito espesso com uma silhueta nodular ou em forma de cunha, orientada verticalmente, que pode mostrar evidências clínicas de um nevo celular azul residual. Não há critérios histológicos absolutos para distinguir MDNA de outras lesões melanocíticas pigmentadas (BORGENVIK *et al.*, 2017).

Entre as características úteis está a arquitetura bifásica mostrando um componente benigno tipificado geralmente pela presença de um nevo azul padrão ou celular, no entanto, alguns casos aparentemente surgem sem precedente. As células tumorais são pleomórficas, fusiformes grandes, dendríticas e epitelioides com atipia severa e alta atividade mitótica. O crescimento do tumor é caracterizado por camadas de melanócitos atípicos na derme, frequentemente com destruição de estruturas

dérmicas anexas (ELDER *et al.*, 2018).

Os nevos congênitos (NC), definidos como nevos melanocíticos presentes ao nascimento, ocorrem em cerca de 1% dos recém-nascidos. Os nevos congênitos são divididos em três subconjuntos: nevos gigantes ou de vestimenta que cobrem regiões inteiras do corpo e geralmente não podem ser excisados; nevos congênitos intermediários ou médios suscetíveis a excisão cirúrgica; e pequenos nevos congênitos definidos como menos de 2,5 cm de diâmetro. Sabe-se que o risco de melanoma em nevos congênitos aumenta com o tamanho do nevo, e o risco ao longo da vida de melanoma surgindo em NC gigante é estimado em 2 a 5% (ELDER *et al.*, 2018).

Clinicamente, a transformação maligna pode se manifestar como pigmentação cada vez mais escura, crescimento acelerado, alteração da forma, aparecimento de nodularidade, dor, ulceração com ou sem sangramento ou prurido, entretanto, muitas dessas características também são comuns ao curso benigno dos nevos congênitos (PLAZA, 2017).

O American Joint Committee on Cancer (AJCC) foi fundamental na criação do sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase). A maioria dos principais tipos de tumor tem seu próprio sistema de estadiamento TNM e o melanoma não é exceção. Vários comitês e forças-tarefa trabalharam para analisar a montanha cada vez maior de dados sobre o tratamento e o prognóstico de pacientes com melanoma e criaram um banco de dados de melanoma reconhecido internacionalmente, que é avaliado e atualizado regularmente (PVD, 2011).

Este banco de dados é continuamente analisado e usado para atualizar o sistema de estadiamento TNM do melanoma AJCC. O sistema de estadiamento AJCC fornece aos patologistas e médicos uma diretriz para o estadiamento de pacientes com diagnóstico de melanoma. Ao combinar os atributos histológicos do tumor primário (T), a presença e extensão da doença do linfonodo regional (N) e a presença e extensão da metástase à distância (M), os médicos são capazes de atribuir aos pacientes um agrupamento de estágios que está fortemente relacionado à sobrevivência e ao prognóstico (BARLETT, 2015).

Além da profundidade de Breslow, atributos do tumor primário, como ulceração, taxa mitótica, inflamação associada ao tumor e regressão foram todos correlacionados

com o desfecho e, portanto, incorporados ao sistema de estadiamento AJCC para melanoma (BARLETT, 2015).

A revisão mais recente do manual de estadiamento AJCC (8ª edição) foi lançada em 2016 e implementada em 2018. Os destaques das mudanças baseadas em evidências agora refletidos nos critérios de estadiamento atuais incluem refinamentos nas medições da espessura do tumor, remoção da atividade mitótica como uma razão para ofuscar um melanoma fino, expansão das categorias de linfonodos regionais (N) com base no número de linfonodos regionais positivos, categorias de expansão de metástases (M) com base na localização da metástase e agrupamentos de estágios expandidos na doença em estágio III para melhor estratificar prognóstico de longo prazo (GERAMI *et al.*, 2018).

O estadiamento é de vital importância, pois dá aos médicos as ferramentas para avaliar o prognóstico do paciente e montar um regime de tratamento que dará ao paciente a melhor chance possível de recuperação ou sobrevida prolongada. No entanto, há muito tempo foi observado que, embora exista um sistema de estadiamento internacional, o diagnóstico de melanoma continua difícil de ser feito com precisão e consistência (GERAMI *et al.*, 2018).

Vários estudos mostram uma variabilidade inter e intraobservador surpreendentemente alta entre patologistas no diagnóstico de neoplasias melanocíticas, particularmente aqueles com características histológicas ambíguas (PVD, 2011).

Grande parte da variabilidade no diagnóstico e prognóstico do melanoma é devido às observações visuais um tanto subjetivas usadas para diagnóstico e prognóstico do melanoma, portanto, pesquisas em novos métodos mais objetivos para melhorar a precisão e reprodutibilidade no campo diagnóstico de melanoma estão em andamento (ELMORE *et al.*, 2017).

Para melhorar a detecção e o diagnóstico do melanoma (bem como de outros cânceres), tecnologia de imagem não invasiva pré-biópsia e técnicas mais quantitativas pós-biópsia, como hibridização fluorescente in situ (FISH), hibridização genômica comparativa (CGH), sequenciamento, espectrometria de massa (MS) e IHC estão sendo usados com mais frequência (KIM, 2015).

A alta capacidade do melanoma provocar uma resposta imune é a base da

relação desse câncer com o sistema imunológico. A principal característica do sistema imunológico é reconhecer o antígeno como sendo próprio ou não próprio. A progressão do melanoma se baseia na falta de ativação do sistema imunológico e na capacidade do tumor de realizar o chamado “escape imunológico”. Isso é ainda apoiado pela evidência de que alguns pacientes com melanoma apresentam doença metastática sem uma lesão primária evidente; esses casos também são conhecidos como “melanoma de local primário ignorado” e são baseados em mecanismos de imunoeedição, em que o sistema imune é capaz de moldar algumas características e avanços do melanoma (SCOTT, 2018).

“As características de um sistema imunológico eficiente incluem uma fase rápida e inespecífica que ativa a resposta inata e uma segunda resposta adaptativa específica.” (PASSARELLI *et al.*, 2017).

A resposta começa com a liberação de antígenos tumorais apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APC) às células T nos linfonodos. APC são principalmente células dendríticas (DC). Posteriormente, as células T, incluindo os linfócitos citotóxicos CD8 + (CTL), alcançam o tumor onde reconhecem e matam as células malignas e contribuem para a realização de mais antígenos cancerígenos (SADOZAI *et al.*, 2017).

Antígenos associados a tumor, que são reconhecidos por anticorpos autólogos e células T, foram identificados e classificados em melanoma. Eles podem ser caracterizados como antígenos de diferenciação, como glicoproteína 100 (gp100), tirosinase e Melan-A (MAIO, 2012).

Um papel crucial na ativação do sistema imunológico é desempenhado pelas moléculas coestimulatórias. Essas moléculas atuam para ativar a resposta das células T, amplificar os sinais ou neutralizar os sinais do complexo das células T. Eles representam um dos alvos da imunoterapia no tratamento do melanoma metastático (BUCHBINDER, 2015).

O sistema imunológico é capaz de controlar a doença apenas nas fases iniciais, quando o tumor ainda está em fase inicial e os mecanismos de defesa ainda são eficientes; além disso, o câncer provoca o esgotamento do sistema imunológico por meio de uma estimulação antigênica contínua. A exaustão do sistema imunológico e o escape imunológico permitem que o melanoma cresça e se torne metastático

(PASSARELLI *et al.*, 2017).

Resumidamente, as células de melanoma podem escapar da detecção imunológica por meio de uma redução da expressão de antígenos tumorais imunogênicos, uma redução do complexo de histocompatibilidade de classe I (MHC I), a alteração do processo de antígeno, o recrutamento de células imunossupressoras, como T reguladores (T-reg) e células supressoras derivadas de células mielóides e a redução de moléculas imunossupressoras, como fator de crescimento transformante beta (TGF β), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), adenosina ou enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) (SADOZAI *et al.*, 2017).

A imunoterapia é considerada uma nova e promissora abordagem para o tratamento do melanoma metastático, mesmo que seu papel seja uma descoberta relativamente tardia para essa doença maligna. Uma das principais características da imunoterapia é a resistência à radioterapia e à quimioterapia citotóxica. No passado, a droga-chave para o melanoma era a Dacarbazina, com uma taxa de resposta geral (ORR) de 10-20%. Entretanto, não houve diferenças entre a monoterapia com Dacarbazina e uma quimioterapia combinada. Não foram relatados melhores resultados para a radioterapia. Apesar dos resultados clínicos pobres, essas abordagens têm sido os principais direcionadores no tratamento do melanoma por décadas (TRAN, 2020).

A nova imunoterapia é o tratamento mais extensivamente estudado no melanoma metastático. A imunoterapia pode ser dividida em quatro grupos principais. O primeiro inclui medicamentos biológicos, como citocinas, interferons e fatores estimuladores de colônias de granulócitos-monócitos. (BOMAR *et al.*, 2019).

A segunda trata-se da estratégia de vacinação baseada no peptídeo, na proteína inteira, no vírus, no DNA ou nas DC. O terceiro grupo é baseado na terapia celular adotiva, que consiste no uso das chamadas células killer ativadas por linfocina (LAK), linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) e outros linfócitos específicos (SUKARI *et al.*, 2019).

O quarto grupo consiste em inibidores do ponto de verificação imunológico (inibidores de checkpoint); nos últimos anos, a origem imunológica dessa malignidade levou à descoberta de anticorpos direcionados a alvos específicos, como a morte

celular programada 1 (PD-1) e a proteína 4 associada a linfócitos T anticitotóxicos (CTLA-4). Esses bloqueadores aumentaram drasticamente e alongaram a sobrevida global (OS) do paciente com melanoma metastático (UHARA, 2019).

A remoção cirúrgica do tumor e do tecido saudável circundante é o tratamento primário para melanoma localizado. Também pode ser realizada a biópsia do linfonodo sentinela em pacientes cujos tumores têm mais de 0,8 mm de espessura ou são mais finos do que isso, porém ulcerados (estágio pT1b ou maior) (LEE *et al.*, 2013).

Se as células de melanoma forem encontradas nos linfonodos sentinela, os linfonodos remanescentes na área às vezes são removidos. Em algumas situações, os tumores metastáticos também podem ser removidos cirurgicamente, entretanto o tratamento cirúrgico no contexto de doença metastática conhecida não se destina a ser curativo e também exigirá outras opções de tratamento (LEE *et al.*, 2013).

Para os pacientes com doença em metástase, somente o tratamento cirúrgico não será curativo e as terapias medicamentosas são a próxima linha de defesa. Até recentemente, as únicas opções de tratamento para pacientes com melanoma metastático era a quimioterapia (KAUFMANN, 2008).

A quimioterapia pode ser uma alternativa para tratar o melanoma avançado, porém não é administrada com frequência ou como o primeiro tratamento, pois o avanço e o desempenho da imunoterapia e terapia alvo geralmente são mais eficazes. A quimioterapia não é tão eficaz para o melanoma como para alguns outros tipos de câncer, entretanto pode reduzir o tamanho de tumores em alguns pacientes.

Os quimioterápicos podem ser utilizados no tratamento do câncer de pele melanoma são: Dacarbazina, Temozolomida Nab-paclitaxel, Paclitaxel, Cisplatina e Carboplatina. Alguns desses medicamentos são administrados isoladamente, enquanto outros são frequentemente combinados com outros fármacos (Ferreira *et al.*, 2021).

Múltiplas terapias direcionadas foram desenvolvidas para combater os defeitos moleculares presentes no melanoma. Os mais promissores incluem os inibidores BRAF, Vemurafenibe e Dabrafenibe, que foram aprovados para o tratamento de melanomas com mutação BRAF metastático e irresssecável em 2011 e 2013, respectivamente (CHAPMAN *et al.*, 2011).

No entanto, embora esses medicamentos sejam altamente eficazes para aproximadamente metade dos pacientes com melanomas com mutação BRAF, a maioria dos pacientes desenvolve resistência secundária em um período de tempo relativamente curto. Alguns dos mecanismos pelos quais esta resistência secundária se desenvolve foram descobertos e os pesquisadores têm trabalhado para desenvolver novos medicamentos e novas combinações de medicamentos para tentar alcançar um efeito mais duradouro (MARTÍNEZ *et al.*, 2016).

A progressão de uma resposta imune correta é caracterizada por alguns pontos de verificação imunológicos que evitam atividades autodirigidas indesejadas e prejudiciais que levam à autoimunidade (VAN *et al.*, 2019).

As terapias desenvolvidas para superar esses mecanismos pelo bloqueio dos pontos de verificação permitem gerar atividade antitumoral por si só ou em sinergismo com outras terapias. No melanoma, essas terapias têm como alvo moléculas que são patologicamente superexpressas no melanoma, como PD-1 ou CTLA-4 (SHI *et al.*, 2020).

O CTLA-4 é um membro da superfamília CD28, é induzida após a ligação e ativação de CD28. B7-1 e B7-2 são as ligantes específicos de CTLA-4. As interações entre CTLA-4 e células T ativadas levam a outro sinal regulador descendente, bloqueando a transcrição de IL-2 e, portanto, a progressão através do ciclo celular (LIPSON, 2011).

A molécula mais importante que bloqueia o CTLA-4 é o Ipilimumab. Estudos têm demonstrado resultados promissores com esta molécula e durabilidade da resposta, mesmo quando o tratamento foi interrompido. Ipilimumabe, um anticorpo IgG1 monoclonal humano contra CTLA-4 administrado em uma dose de 3 mg/kg a cada 3 semanas por quatro vezes, representa o primeiro inibidor de ponto de verificação imunológico aprovado pela FDA no melanoma metastático (WEBER *et al.*, 2017).

PD-1 é uma molécula da superfície celular com propriedades inibidoras expressas por células T e B ativadas e linfócitos natural killer que regula negativamente a função efetora. Estudos comprovaram o aumento de PD-1 no melanoma, o que significa uma forte regulação negativa das células-T ativadas que ajuda na manutenção das células tumorais (IWAI, 2017).

Nivolumab e Pembrolizumab têm como alvo a interação entre PD-1 e seus ligantes PDL-1 e PDL-2; no melanoma, a expressão de PDL-1 é aumentada pela presença de linfócitos secretores de interferon gama no microambiente. Muitos ensaios clínicos estudaram a eficácia do Nivolumabe e do Pembrolizumabe no melanoma, especialmente em comparação com o Ipilimumabe e mostraram uma eficácia clínica significativa (ROBERT *et al.*, 2015).

Mais recentemente, Gambichler *et al.* centrou-se na importância da avaliação das células-T reguladoras PD-1 + circulantes para prever a resposta ao tratamento com bloqueadores de PD-1, como o Nivolumabe e o Pembrolizumabe. Os autores mostraram que as Tregs PD-1 + circulantes diminuem rapidamente após o início do tratamento com anticorpos bloqueadores de PD-1 com um risco reduzido de progressão da doença e doença metastática (GAMBICHLER *et al.*, 2020).

O Food and Drug Administration (FDA) aprovou o Nivolumabe como um agente único para pacientes com BRAF V600 de tipo selvagem irressecável ou melanoma metastático e em combinação com Ipilimumabe para pacientes com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática que foram submetidos à ressecção completa. Da mesma forma, o Pembrolizumabe foi aprovado para pacientes com melanoma irressecável ou metastático (HAUGH, 2019).

Uma das novas fronteiras da inibição do ponto de controle imunológico é a possibilidade de alcançar uma sobrevivência de longo prazo, graças à memória do sistema imunológico. Na verdade, a imunoterapia tende a transformar o tumor em doença crônica em um percentual próximo a 20%. Em uma meta-análise recente em quase 5.000 pacientes com melanoma avançado tratados com Ipilimumabe, os autores mostraram que quase 20% dos pacientes estavam vivos após 10 anos (MOSER *et al.*, 2019).

Outra questão nova é a avaliação da resposta e a identificação dos terminais. De fato, o Ipilimumabe foi o primeiro medicamento a mostrar melhora no sistema operacional por mais de 30 anos, apesar de seu impacto na ORR e do fato de que a sobrevida livre de progressão (PFS) não correspondeu aos benefícios de sobrevida alcançados (BABACAN, 2020).

Esse efeito poderia depender de um lado da estimulação do sistema imunológico e sua atividade mais lenta e de outro do tratamento com o inibidor do

ponto de verificação imunológico, no qual foi observado pela primeira vez o fenômeno da pseudoprogredão. A pseudoprogredão é caracterizada por um aumento do número de células do sistema imunológico, ao invés de células tumorais, determinando o surgimento da progredão nodal que pode ser seguida pela regressão do tumor; a taxa de pseudoprogredão é de cerca de 10-13% (CHIOU, 2015).

Estudos revelaram que a potência das terapias contra o câncer está na combinação de drogas. Apesar do sucesso dos inibidores do ponto de verificação imunológico, apenas alguns pacientes alcançaram respostas clínicas duráveis com a monoterapia. Na verdade, o resultado mais bem-sucedido desses medicamentos é a possibilidade de usá-los em combinação com outros bloqueadores do ponto de controle imunológico, quimioterapia, radioterapia ou terapia molecular direcionada (SINDONI *et al.*, 2017).

Rosner *et al.* 2020, descreveram recentemente o sucesso da combinação de Ipilimumabe e Nivolumabe e as variáveis laboratoriais clínicas do sangue periféricos associados ao desfecho no melanoma.

Além disso, em 2015, Postow *et al.*, revelou uma ORR de 61% em pacientes tratados com a associação de Nivolumabe e Ipilimumabe em comparação com pacientes tratados apenas com placebo.

Outro estudo comparou pacientes com melanoma em estágio III ou IV irrissecável tratado com Nivolumabe sozinho, Ipilimumabe sozinho e Nivolumabe mais Ipilimumabe mostra que a mediana de PFS foi de 11,5 meses no grupo de combinação, 6,9 no grupo de Nivolumabe e apenas 2,9 no grupo de Ipilimumabe. Esses resultados mostram a eficácia da terapia de comparação e o bom impacto do Nivolumabe no tratamento do melanoma metastático (LARKIN *et al.*, 2015).

Em pacientes com mutação BRAF, a sequência ideal de tratamento ou a escolha da sequência de combinação ainda é uma questão em aberto (BABACAN, 2020).

Espera-se, que mais pessoas conheçam e aprimorem os seus conhecimentos a respeito do assunto descrito, bem como, estimular mais pesquisas e informações sobre esse tema.

CONCLUSÃO

Destarte, o câncer de pele é o mais prevalente do Brasil, representando 30% dos tumores malignos, sendo, uma patologia mais prevalente em pessoas de pele clara. Os melanomas humanos são tumores malignos formados a partir de melanócitos considerado um tipo agressivo de câncer de pele, logo, é originário dos melanócitos, em geral de localização cutânea primária, podendo, eventualmente, surgir em outras áreas.

O diagnóstico clínico precoce do melanoma é o mais importante fator para o sucesso no tratamento desse tipo câncer, ademais a imunoterapia é considerada uma nova e promissora abordagem para o tratamento do melanoma metastático, logo, a imunoterapia é um tipo tratamento que fortalece o sistema imune, fazendo com que o corpo da própria pessoa tenha maior capacidade para combater o câncer de pele e assim, obter resultados positivos a esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZULAY, R. D. *Dermatologia*, 7. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S. 2013. Revisão histórica do tratamento e resultados do melanoma . *Clin Dermatol* . 31 (2): 141-147. doi: 10.1016 / j.clindermatol.2012.08.015.
- Seiberg M. 2001. Interações entre queratinócitos e melanócitos durante a transferência de melanossomas . *Pigm Cell Res* . 14 (4): 236-242. doi: 10.1034 / j.1600-0749.2001.140402.x.
- Kaufmann SHE. Paul Ehrlich: fundador da quimioterapia . *Nat Rev Drug Discovery* . 2008; 7 : 373. doi: 10.1038 / nrd2582.
- Rebecca VW, Sondak VK, KSMS. Uma breve história do melanoma: das múmias às mutações *Melanoma Res* . 2013; 22 (2): 114-122. doi: 10.1097/CMR.0b013e328351fa4d.A.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, *et al.* 2011. Paul Lorig e B-3 SG. Sobrevida melhorada com vemurafenib em melanoma com mutação BRAF V600E . *N Engl J Med* . 26 (364): 2507-2516. doi: 10.1056 / NEJMoa1103782.Melhorado.
- Martínez-Cardús A, Bugés C, Vila L, Manzano JL, Martínez-Balibrea E, Layos L, de Los Llanos Gil M. 2016. Mecanismos resistentes a inibidores BRAF no melanoma . *Ann Trans Med* . 4 (12): 237. doi: 10.21037 / atm.2016.06.07.

Passarelli A., Mannavola F., Stucci LS, Tucci M., Silvestris F. Sistema imunológico e biologia do melanoma: um equilíbrio entre a vigilância imunológica e o escape imunológico. *Oncotarget* . 2017; 8 (62): 106132-106142. doi: 10.18632 / oncotarget.22190.

Sadozai H., Gruber T., Hunger RE, Schenk M. Sucessos recentes e direções futuras em imunoterapia de melanoma cutâneo. *Fronteiras em Imunologia* . 2017; 8, artigo 1617 doi: 10.3389 / fimmu.2017.01617.

Buchbinder EI, McDermott DF Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 blockade in melanoma. *Terapêutica clínica* . 2015; 37 (4): 755-763. doi: 10.1016 / j.clinthera.2015.02.003.

Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. 2011. Conceitos em evolução na classificação do melanoma e sua relevância para o atendimento multidisciplinar ao paciente com melanoma . *Mol Oncol* . 5 (2): 124-136. doi: 10.1016 / j.molonc.2011.03.002.

Tran KB, Buchanan CM, Shepherd PR Evolution of molecular targets in melanoma treatment. *Projeto Farmacêutico Atual*. 2020; 26 (4): 396-414. doi: 10.2174 / 1381612826666200130091318.

Bomar L., Senithilnathan A., Ahn C. Systemic therapy for advanced melanoma. *Clínicas Dermatológicas* . 2019; 37 (4): 409-423. doi: 10.1016 / j.det.2019.05.001.

Sukari A., Abdallah N., Nagasaka M. Desencadeie o poder das poderosas células T-base da terapia celular adotiva. *Revisões críticas em oncologia / hematologia* . 2019; 136 : 1-12. doi: 10.1016 / j.critrevonc.2019.01.015.

Uhara H. Avanços recentes em estratégias terapêuticas para melanoma irresssecável ou metastático e dados do mundo real no Japão. *International Journal of Clinical Oncology* . 2019; 24 (12): 1508-1514. doi: 10.1007 / s10147-018-1246-y.

van Holstein Y., Kapiteijn E., Bastiaannet E., van den Bos F., Portielje J., de Glas NA Eficácia e eventos adversos de imunoterapia com inibidores de checkpoint em pacientes mais velhos com câncer. *Drogas e envelhecimento* . 2019; 36 (10): 927-938. doi: 10.1007 / s40266-019-00697-2.

Lipson EJ, Drake CG Ipilimumab: um anticorpo anti-CTLA-4 para melanoma metastático. *Clinical Cancer Research* . 2011; 17 (22): 6958-6962. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-11-1595.

Iwai Y., Hamanishi J., Chamoto K., Honjo T. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *Journal of Biomedical Science* . 2017; 24 (1): pág. 26. doi: 10.1186 / s12929-017-0329-9.

Robert C., Schachter J., Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab no melanoma avançado. *The New England Journal of Medicine* . 2015; 372 (26): 2521-2532. doi: 10.1056 / NEJMoa1503093.

Gambichler T., Schroter U., Hoxtermann S., Susok L., Stockfleth E., Becker JC Decline of programmed death-1-positivo circulando células T reguladoras prediz um resultado clínico mais favorável de pacientes com melanoma sob bloqueio do ponto de verificação imunológico. *The British Journal of Dermatology* . 2020; 182 (5): 1214-1220. doi: 10.1111 / bjd.18379.

Haugh AM, Johnson DB Management of V600E and V600K BRAF-mutant melanoma. *Opções atuais de tratamento em Oncologia* . 2019; 20 (11): p. 81. doi: 10.1007 / s11864-019-0680-z.

Moser JC, Chen D., Hu-Lieskovan S., *et al.* Sobrevivência no mundo real de pacientes com melanoma com mutação BRAF V600 avançado tratados com inibidores BRAF / MEK de linha de frente, anticorpos anti-PD-1 ou nivolumabe / ipilimumabe. *Cancer Medicine* . 2019; 8 (18): 7637-7643. doi: 10.1002 / cam4.2625.

Babacan NA, Eroglu Z. Opções de tratamento para melanoma avançado após terapia anti-PD-1. *Relatórios Oncológicos Atuais* . 2020; 22 (4): pág. 38. doi: 10.1007 / s11912-020-0894-z.

Scott JF, Gerstenblith MR Melanoma of unknown primary. In: Scott JF, Gerstenblith MR, editores. *Melanoma não cutâneo* . Brisbane (AU): Publicações do Codon; 2018.

Sindoni A., Minutoli F., Ascenti G., Pergolizzi S. Combination of immun checkpoint inibidores e radioterapia: revisão da literatura. *Revisões críticas em oncologia / hematologia* . 2017; 113 : 63-70. doi: 10.1016 / j.critrevonc.2017.03.003.

Rosner S., Kwong E., Shoushtari AN, *et al.* Variáveis laboratoriais clínicas de sangue periférico associadas a resultados após imunoterapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe no melanoma. *Cancer Medicine* . 2018; 7 (3): 690-697. doi: 10.1002 / cam4.1356.

Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology* . 2015; 33 (17): 1974-1982. doi: 10.1200 / JCO.2014.59.4358.

Larkin J., Hodi FS, Wolchok JD Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *The New England Journal of Medicine* . 2015; 373 (13): 1270-1271. doi: 10.1056 / NEJMc1509660.

Breslow A. 1970. Espessura, áreas de seção transversal e profundidade de invasão no prognóstico de melanoma cutâneo . *Ann Surg* . 175 (5): 902-908. doi: 10.1097 / 00000658-197011000-00017.

Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. 2011. Conceitos em evolução na classificação do melanoma e sua relevância para o atendimento multidisciplinar ao paciente com melanoma . *Mol Oncol* . 5 (2): 124-136. doi: 10.1016 / j.molonc.2011.03.002.

Colloby PS, West KP, Fletcher A. 1991. Variação do observador na medição da profundidade de Breslow e nível de Clark em melanoma cutâneo maligno delgado . *J Pathol* . 163 (3): 245-250. doi: 10.1002 / path.1711630310.

PVD, Gershenwald JE. 2011. Estadiamento e prognóstico do melanoma cutâneo . *Surg Oncol Clin N Am* . 20 (1): 1-17. doi: 10.1016 / j.soc.2010.09.007.

Bartlett EK, Karakousis G. 2015. Fatores de estadiamento e prognóstico atuais no melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* . 24 (2): 215-227. doi: 10.1016 / j.soc.2014.12.001.

Gerami P, Busam K, Cochran A, Cook MG, Duncan LM, Elder DE, Fullen DR, Guitart J, Leboit PE, Mihm MC, *et al.* 2018. Avaliação histomorfológica e reprodutibilidade diagnóstica interobservador de neoplasias melanocíticas espitzoidais atípicas com seguimento de longo prazo . *Am J Surg Pathology* . 38 (7): 934-940. doi: 10.1097 / PAS.000000000000198.

Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, Carney PA, Titus LJ, Nelson HD, Onega T, *et al.* Diagnóstico patologista de melanoma invasivo e proliferações melanocíticas: acurácia do observador e estudo de reprodutibilidade . *BMJ* . 2017; 357: j2813.

Kim RH, Meehan SA. 2017. Uso de imunocoloração no diagnóstico de melanomas encaminhados a um centro médico terciário: uma revisão retrospectiva de 15 anos (2001-2015) . *J Cutan Pathol*. 44 (3): 221-227. doi: 10.1111 / xicara.12867.

BOTELHO, Louise Lira Roedel; DE ALMEIDA CUNHA, Cristiano Castro; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e sociedade*, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

MENDES, K.D.S.; Silveira, R.C.C.P.; Galvão, C.R. Revisión integradora: método de investigación para la incorporación de evidências en la salud y la enfermería. *Texto & Contexto*, v. 17, n. 4, p.758-764, 2008.

Plaza JA, Bonneau P, Prieto V, Sanguenza M, Mackinnon A, Suster D, *et al.* Melanoma desmoplásico: análise imunoistoquímica atualizada de 40 casos com proposta de painel adicional de colorações para diagnóstico. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 313 - 23.

Plaza JA, Prieto VG. *Pathology of Pigmented Skin Lesions*. Springer; 2017.

Borgenvik TL , Karlsvik TM , Ray S , Fawzy M , James N . Melanoma semelhante a nevo azul e melanoma associado a nevo azul: uma revisão abrangente da literatura . *ANZ J Surg* 2017.

Elder DE , Massi D , Scolyer RA , Willemze R , editores. *Classificação de tumores de pele da OMS*. Quarta ed. Lyon, França: IARC; 2018.

O que é o câncer? Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Pele Melanoma*. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma.