

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Alexandra Belote Silva
Potira de Souza Alves Araújo

TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO:
UMA REVISÃO DE NOVAS TERAPIAS

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Alexandra Belote Silva

Potira de Souza Alves Araújo

TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO:
UMA REVISÃO DE NOVAS TERAPIAS

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Dr. Bruno Eduardo Morais Nunes

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Alexandra Belote Silva

Potira de Souza Alves Araújo

TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO:
UMA REVISÃO DE NOVAS TERAPIAS

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a toda minha família, meus amigos e meu marido que sempre me apoiaram durante todo o curso.

Alexandra Belote Silva

Dedico este trabalho a meus pais, minha tia, avós e amigos, sem vocês não teria chegado até aqui.

Potira de Souza Alves Araújo

AGRADECIMENTOS

À Deus e à Nossa Senhora das Graças, por nos fortalecer a cada obstáculo ao longo do curso e por nos manter firmes em busca da realização do nosso grande sonho.

Ao professor orientador Bruno Eduardo Moraes Nunes, pela dedicação, correções, ensinamentos e por ser exemplo de um grande profissional, e apesar da sua intensa rotina, aceitou nos orientar.

EPÍGRAFE

Filtro solar

Nunca deixem de usar o filtro solar.

Se eu pudesse dar só uma dica sobre o futuro seria esta: use filtro solar! Os benefícios a longo prazo do uso de filtro solar estão provados e comprovados pela ciência. Já o resto de meus conselhos não tem outra base confiável além de minha própria experiência errante.

...

Cuidado com os conselhos que comprar, mas seja paciente com aqueles que os oferecem.

Conselho é uma forma de nostalgia. Compartilhar conselhos é um jeito de pescar o passado do lixo, esfregá-lo, repintar as partes feias e reciclar tudo por mais do que vale.

Mas, no filtro solar, acredite.

Pedro Bial

RESUMO

Introdução: O melanoma cutâneo é um tumor maligno originado da transformação dos melanócitos e é a mais grave neoplasia de pele, com grande capacidade de metástase.

Objetivos: Realizar uma revisão literária sobre a doença, abordando seus principais tipos, sua etiopatogenia, diagnóstico, tratamentos mais atuais e formas de prevenção.

Métodos: Trata-se de uma revisão bibliográfica, a partir da fundamentação teórica baseado em artigos, livros e revistas científicas. Foi considerado um período de publicações compreendido entre 2016 e 2021, principalmente.

Conclusões: Apesar de ser o câncer menos frequente na população, o melanoma cutâneo é o mais letal e acomete mais comumente pessoas acima de 40 anos. Sua causa é multifatorial, sendo elas a exposição solar aguda associada a particularidades do indivíduo como fototipo cutâneo mais claro, imunossupressão, síndromes névicas e certas alterações genéticas. A dermatoscopia é o exame de primeira linha para rastreio e diagnóstico. O algoritmo ABCD é uma ferramenta eficaz na identificação de lesões suspeitas por outros profissionais da saúde. A cirurgia de excisão do tumor com margens mínimas é o tratamento de escolha para melanomas localizados. Para evitar recidiva pode-se fazer terapia adjuvante com interferon- α . A quimioterapia é pouco utilizada e é reservada para metástases. Atualmente a combinação entre inibidores da via celular BRAF/MEK e tratamento com imunoterápicos demonstra maior eficiência terapêutica. A principal medida preventiva é evitar a exposição aos raios ultravioletas, uso do filtro solar diariamente.

Palavras-chave: “Câncer de pele”, “Tratamento melanoma”, “Quimioterapia melanoma”, “Melanoma cutâneo”, “Imunoterapia melanoma”, “Cirurgia melanoma”.

ABSTRACT

Background: Cutaneous melanoma is a malignant tumor originated from the transformation of melanocytes and is the most serious skin neoplasm, with great capacity for metastasis. **Objectives:** To perform a literature review about the disease, addressing its main types, its etiopathogenesis, diagnosis, recent treatments and forms of prevention. **Methods:** This is a literature review, based on theoretical foundations found at articles, books and scientific journals. It was considered a period of publications between 2016 and 2021, mainly. **Conclusions:** Despite being the least frequent cancer in the population, cutaneous melanoma is the most lethal and commonly affects people over 40 years old. Its cause has various factors, such as acute sun exposure associated with the individual's particularities, such as a clearer skin phototype, immunosuppression, nevus syndromes and certain genetic alterations. Dermoscopy is the first-line test for screening and diagnosis. The ABCD algorithm is an effective tool in identifying suspicious injuries by other healthcare professionals. Tumor excision surgery with minimal margins is the treatment of choice for localized melanomas. To prevent recurrence, adjuvant therapy with interferon- α can be used. Chemotherapy is rarely used and is reserved for metastases. Currently, the combination of BRAF/MEK cellular pathway inhibitors and treatment with immunotherapeutics demonstrates greater therapeutic efficiency. The main preventive measure is to avoid exposure to ultraviolet rays, using sunscreen daily.

Keywords: “Skin cancer”, “Melanoma treatment”, “Melanoma chemotherapy”, “Skin melanoma”, “Melanoma immunotherapy”, “Melanoma surgery”.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FPS	Fator de Proteção Solar
FTC	Fototipo Cutâneo
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
INF- α	Interferon alfa
MLA	Melanoma Lentiginoso Acral
MLM	Melanoma Lentigo Maligno
MN	Melanoma Nodular
MSD	Melanoma Superficial Disseminado
NK	Natural Killer
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
SNC	Sistema Nervoso Central
SND	Síndrome do Nevo Displásico
RUV	Raio Ultravioleta
UV	Ultravioleta
TNM	Classificação de Tumores Malignos

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	11
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 – CÂNCER DE PELE.....	13
2.2 – FATORES DE RISCO.....	13
2.3 – TIPOS DE CÂNCER DE PELE.....	15
2.4 – MELANOMA.....	15
2.4.1 – EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.4.2 – ETIOPATOGENIA.....	16
2.4.3 – TIPOS DE MELANOMA.....	18
2.4.4 – OUTRAS VARIAÇÕES DE MELANOMA.....	22
2.4.5 – MELANOMA NA INFÂNCIA.....	22
2.4.6 – MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS.....	22
2.5 – MELANOMA METASTÁTICO.....	23
2.6 – DIAGNÓSTICO DO MELANOMA.....	24
2.7 – ESTADIMENTO DO MELANOMA.....	27
2.8 – PROGNÓSTICO DO MELANOMA.....	29
2.9 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	31
2.10 – TRATAMENTO.....	31
2.11 – PREVENÇÃO.....	34
3 – OBJETIVOS.....	35
4 – MATERIAL E MÉTODOS	36
5 – DISCUSSÃO	37
6 – CONCLUSÃO.....	41
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43



1 – INTRODUÇÃO

O câncer de pele melanoma tem origem nos melanócitos (células produtoras de melanina - proteínas que absorvem os raios ultravioletas e assim determinam a cor da pele), e é mais frequente em adultos brancos. O melanoma é um tumor produzido pela transformação maligna de melanócitos que 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 (DAVIS, 2019; INCA, 2021).

As neoplasias malignas da pele são o tipo mais comum de tumores malignos na população caucasiana. Acomete homens, mulheres e crianças em todas as idades, sendo mais comum entre os 35 e 65 anos de idade (SILVEIRA, 2021). No Brasil, é o tumor maligno mais frequente, constituindo cerca de 30% dos casos de neoplasias no país (INCA, 2021). São divididas, didaticamente, em neoplasias: não melanomas - representadas basicamente pelo carcinoma basocelular e pelo carcinoma espinocelular e estão relacionados à exposição aos raios ultravioletas (UV); e melanomas - constituídos pelas diversas apresentações do melanoma maligno cutâneo que é um tumor de causa multifatorial.

O melanoma representa apenas 3% das neoplasias malignas cutâneas (INCA,2021). É o tipo mais grave, devido à sua alta possibilidade de provocar metástase (disseminação para outros órgãos, sendo os mais comuns: pulmões, fígado, ossos e cérebro), porém seu prognóstico pode ser considerado bom se detectado na fase inicial (SILVEIRA, 2021). Nos últimos anos, houve grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma, principalmente devido à detecção precoce do tumor e à introdução dos novos medicamentos imunoterápicos.

O melanoma é uma doença ocasionada por diversos fatores, tais como fatores genéticos, imunossupressão, pessoas com fototipo I e II de Fitzpatrick, exposição aos raios solares, número de nevos e síndrome do nevo displásico (SND) ou atípico são importantes para o desenvolvimento da patologia. A exposição solar desde a infância, de maneira intermitente, com queimadura, e o bronzamento artificial são condições para o desdobramento da doença (DARIVA et. al, 2017).

Uma série de lesões podem simular um melanoma cutâneo. Dentre as lesões melanocíticas, os diversos tipos de nevos são dificultadores de diagnóstico. Sabe-se que o melanoma amelanótico é um desafio pois pode ser confundido com uma verruga ou ainda carcinomas do tipo basocelulares ou espinocelulares.

O diagnóstico é realizado por meio do exame clínico - inspeção e da dermatoscopia, que aumenta a sensibilidade do diagnóstico do melanoma, levando à sua identificação precoce e aumentando as chances de cura (TRINDADE, 2020). Uma vez realizado o diagnóstico, essa lesão será estadiada de acordo com a classificação TNM (Classificação de Tumores Malignos): tumor primário, linfonodos regionais e metástases (WOLFF et al., 2015). A avaliação do melanoma com base no risco de agressividade da doença é realizada por meio do nível de Clark, onde o dermatologista identificará o(s) compartimento(s) anatômico(s) acometido(s), e através do sistema de classificação de Breslow (profundidade de Breslow), que baseia-se na invasão tumoral em milímetros.

O tratamento cirúrgico é o tratamento primário para melanoma localizado. A terapêutica farmacológica para o tratamento do melanoma metastizado constitui desde sempre um grande desafio para a investigação. A quimioterapia tradicional, é uma terapêutica convencional de ampla utilização, que têm poucos resultados nos estádios mais avançados, visto que, a resposta imunitária desempenha um papel central na proliferação tumoral.

Entretanto, a imunoterapia é atualmente alvo de inúmeros ensaios clínicos, e novos fármacos estão sendo aprovados todos os anos. A combinação de diversas classes terapêuticas poderá levar a obtenção de melhores resultados e qualidade de vida para o paciente. E com a sua individualização, será possível obter os melhores resultados que cada fármaco é capaz de originar (VILELA, 2016). Os tratamentos mais eficazes para o melanoma metastático até o momento são os inibidores do ponto de controle imunológico, o primeiro dos quais foi aprovado para uso clínico em 2011 com a interleucina 2 (LEE et al, 2016).

Esta revisão bibliográfica tem como base, dados sobre terapia imunológica no tratamento do melanoma.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1- Câncer de Pele

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), câncer é um conjunto de mais de 100 doenças, tendo em comum um crescimento desordenado de células, que ao se dividirem rapidamente, tendem a serem agressivas e incontroláveis, formando tumores que podem invadir tecidos adjacentes e espalhar-se para outras regiões vizinhas ou distantes do corpo.

Nesse sentido, o câncer de pele representa cerca de 30% de todos os diagnósticos de câncer no Brasil (SBD) no ano de 2020. Ainda segundo o INCA, é mais comum em pessoas com mais de 40 anos, indivíduos de pele clara, que queima e não se bronzeia, com história familiar ou pessoal de neoplasia cutânea e raro em crianças e negros, exceto aqueles que já são portadores de doenças de pele. Contudo, com a frequente exposição de jovens aos raios ultravioletas, essa faixa etária vem decrescendo.

A Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), ressalta que apesar de raro em indivíduos negros, no Brasil, é frequente um tipo de câncer de pele que acomete, principalmente a população afrodescendente e asiática, que é o melanoma acral, capaz de atingir plantas dos pés, palmas das mãos e unhas.

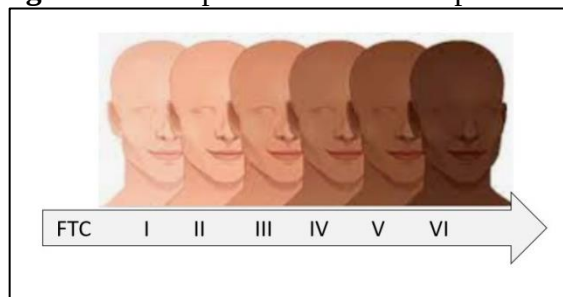
2.2 - Fatores de Risco

O principal fator de risco ambiental de câncer de pele é exposição intermitente e repetida aos raios ultravioletas (UV), principalmente na infância e na adolescência. A exposição às câmaras de bronzeamento artificial, por exemplo, traz um risco elevado ao desenvolvimento da neoplasia, além de serem proibidas no Brasil (INCA, 2021).

De acordo com WOLFF et al. (2015), a radiação ultravioleta (RUV) é separada em duas radiações principais: a UVB e a UVA. A RUVB possui um espectro de 290 a 320nm, correspondendo ao espectro de queimadura solar que é presenciada mais frequentemente em pessoas de pele clara ou branca, com pouca capacidade de bronzeamento. Ainda segundo os autores, a cor básica da pele é dividida em negra, parda e branca, sendo que dentre os brancos, nem todos possuem a mesma capacidade de bronzeamento. Portanto, baseado na cor da pele, na capacidade de bronzeamento e na

capacidade de queimadura ao sol, foi criada a classificação Fitzpatrick de fototipos cutâneos (FTCs) (Figura 1) (Tabela 1).

Figura 1: fototipos cutâneos de fitzpatrick



Fonte: SBD, 2021

Tabela 1: fototipos cutâneos de fitzpatrick

FTC (Fototipo cutâneo)	Cor básica da pele	Resposta à exposição solar
I	Branca-Pálida	Queima facilmente, não se bronzeia
II	Branca	Queima facilmente, bronzeia-se com dificuldade
III	Branca	Pode queimar-se inicialmente, mas bronzeia-se facilmente
IV	Castanha-clara / Oliva	Queima dificilmente, bronzeia-se facilmente
V	Parda	Habitualmente não se queima, bronzeia-se facilmente
VI	Negra	Não se queima, torna-se mais escura

Fonte: (adaptado de WOLFF et al., 2015)

Importante lembrar que a queimadura solar está diretamente relacionada à quantidade de energia de RUV absorvida e que com uma exposição solar em excesso, até mesmo indivíduos com FTC VI podem desenvolver queimaduras solares (WOLFF et al., 2015).

2.3 - Tipos de Câncer de pele

As neoplasias de pele são divididas em 2 tipos: não melanoma e melanoma. O câncer de pele não melanoma inclui o Carcinoma Basocelular (CBC) e o Carcinoma Espinocelular (CEC). Estes são os mais comuns, sendo responsáveis por, aproximadamente, 177 mil novos casos de câncer de pele anualmente. No que se refere ao melanoma, é uma neoplasia mais rara atingindo em torno de 8,4 mil pessoas ao ano. Entretanto, é o tipo mais agressivo e letal de câncer cutâneo (SBD).

2.4 - Melanoma

O Melanoma é um tumor produzido pela transformação maligna dos melanócitos na junção dermoepidérmica, que pode se desenvolver no local ou próximo da lesão precursora previamente existente ou na pele de aparência saudável (HEISTEIN, 2021). Os melanomas de pele são mais prevalentes do que as formas não cutâneas e, embora represente uma parcela pequena entre todas as neoplasias de pele, tem um potencial metastático grande e consequentemente, alta letalidade (AZULAY & AZULAY, 2015).

2.4.1 Epidemiologia

No mundo, as maiores incidências de melanoma encontram-se na Austrália e Nova Zelândia (BRAY et al., 2018) e a doença ocupa a 15ª posição dentre as neoplasias mais comuns. O melanoma possui uma das maiores taxas de aumento de incidência de câncer, na população branca tal incidência quadruplicou nos últimos 30 anos (JONES et al., 2019).

No Brasil, o câncer de pele não melanoma é o mais comum, com cerca de 177 mil novos casos por ano. Contudo, o melanoma, apesar de representar somente 3% dos casos de tumores de pele, é o mais agressivo, tem o pior prognóstico e maior mortalidade devido sua grande possibilidade de metástase (INCA, 2021).

Estimam-se, no país, 8.450 novos casos de melanoma por ano, dentre os quais 4.200 em homens e 4.250 em mulheres. Em 2019, o número de mortes por melanoma foi de 1978 pessoas, os quais 58% eram do sexo masculino (INCA, 2021). Na população branca, entre 15 a 50 anos de idade, cerca de 90% das mortes por neoplasias de pele são causadas por melanomas, entretanto entre os afrodescendentes a

porcentagem de mortes relacionadas a melanoma é de 36% (AZULAY & AZULAY, 2015).

O Melanoma acomete todas as raças, sobretudo caucasianos com facilidade de se queimarem quando expostos ao sol. A presença de nevos, principalmente os atípicos é um fator de propensão à doença. Tendem a ocorrer após a puberdade, sendo mais comuns em jovens adultos, exceto pelo subtipo *lentigo maligno* que atinge adultos após os 50 anos (AZULAY & AZULAY, 2015).

Segundo Azulay & Azulay (2015), o melanoma prevalece majoritariamente na pele (91,2%), seguido de olhos (5,3%), local desconhecido (2,2%) e mucosas (1,3%) (apud CHANG et al., 1998).

Existe uma correlação entre aspectos demográficos e socioeconômicos com a incidência de morte pelo câncer de pele. Em indivíduos com menor renda familiar, há maior mortalidade, devido, dentre outros fatores, o menor acesso ao sistema de saúde, dificultando o diagnóstico precoce e cura do melanoma (MESQUITA et al., 2020).

2.4.2 - Etiopatogenia

O melanoma é uma doença de causa multifatorial, tais como fatores genéticos, imunossupressão, pessoas com fototipo I e II de Fitzpatrick, exposição a raios solares, número de nevos e síndrome do nevo displásico (SND) ou atípico são importantes para o desenvolvimento da patologia. A exposição solar desde a infância, de maneira intermitente, com queimadura e o bronzamento artificial são condições para o desdobramento da doença (DARIVA et. al, 2017).

As alterações genéticas mais frequentes ocorrem no gene *CDKN2A*, que codifica os supressores tumorais $p14^{ARF}$, $p16^{INK4a}$, além da proteína $p53$ que protege o DNA (ácido desoxirribonucleico) contra o estresse citotóxico, tal como a radiação (BOLOGNIA et al., 2015).

Ademais, ocorrem alterações genéticas em vias que regulam a proliferação celular tal qual a via *RAS* que é intrinsecamente ligada a via de sinalização *BRAF*, que quando ativada, fosforila e ativa as proteínas MEK que ativam a via *MAPK* que é a proteinoquinase mais mutada nos tumores cutâneos. A *BRAF* após a mutação permanece constantemente ativada resultando em aumento da transcrição de genes que

participam do crescimento, proliferação e migração celular e ao descontrole de apoptose (BOLOGNIA et al., 2015).

O melanoma acral possui mutação no receptor de tirosina quinase cKIT que assim como as proteínas MEK, também ativam a via MAPK causando crescimento descontrolado de células.

Mutações mais raras podem acontecer na NER (via de reparo por excisão de nucleotídeos) que é uma das responsáveis por remover e reparar o DNA (DAVIS et al., 2019). O gene *PTEN* está ligado a supressão tumoral e estudos in vitro indicam que sua expressão é perdida em até 30% dos melanomas. Alterações mais raras podem ocorrer em genes *CDK4*, localizado no cromossomo 12q13 (AZULAY & AZULAY, 2015).

Pessoas portadoras de xeroderma pigmentoso, que se trata de uma doença autossômica recessiva causada por uma deficiência de mecanismos de reparação de DNA danificado por raios UV, têm um risco 2000 vezes maior de desenvolver melanoma (AZULAY & AZULAY, 2015).

De acordo com Azulay e Azulay (2015), indivíduos imunossuprimidos e até mesmo infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são facilitadores e agravantes para melanoma.

Devido à uma incidência maior em imunossuprimidos, ao desenvolvimento associado de vitiligo, como nevos halos e despigmentação e por terem sido observadas regressões completas e incompletas, a doença é considerada imunogênica. Diversos antígenos de melanoma são reconhecidos por células T ou anticorpos, entretanto existem mecanismos de escape imunológico em tumores mais avançados, incluindo o melanoma (BOLOGNIA et al., 2015). O sistema imune é essencial no combate às células cancerígenas, entretanto quando os linfócitos T são ativados, expressam em sua superfície proteínas que competem pela ligação com moléculas que estão junto às células apresentadoras de antígenos (APCs) inibindo, assim a resposta imune (MELICIO, 2019).

Segundo Azulay & Azulay (2015), apesar da dificuldade de precisar se um melanoma derivou de um nevo, em até 70% da histologia de melanomas, apontam características névicas remanescentes. Ademais, frequentemente, quando ocorre antes

da puberdade, o melanoma é derivado de nevos melanocíticos congênitos gigantes (Figura 2). Ainda, os autores afirmam que indivíduos com SND são mais propensos a desenvolverem melanoma, por possuírem dezenas de nevos, principalmente em tronco. Tais lesões são maiores que os nevos típicos.

Figura 2: nevo melanocítico congênito gigante



Fonte: AZULAY & AZULAY, 2015)

2.4.3 - Tipos de Melanoma

A maioria dos melanomas inicia como uma lesão *in situ*, limitando-se à epiderme, acima da membrana basal. São máculas, irregulares com diferentes variações de cor, exceto cinza ou azul, que só ocorre quando atinge a derme (WOLFF et al., 2015).

O melanoma possui duas fases de crescimento - radial e vertical. A primeira é a fase de crescimento radial (horizontal), caracterizada pela proliferação centrífuga de melanócitos neoplásicos dentro da epiderme e a infiltração de derme papilar por células isoladas ou pequenos ninhos. A segunda, fase de crescimento vertical, caracteriza-se pela presença de ninhos/nódulos dérmicos de melanócitos atípicos que são maiores do que e/ou citologicamente distintos dos seus homólogos intraepidérmicos (BOLOGNIA et al., 2015).

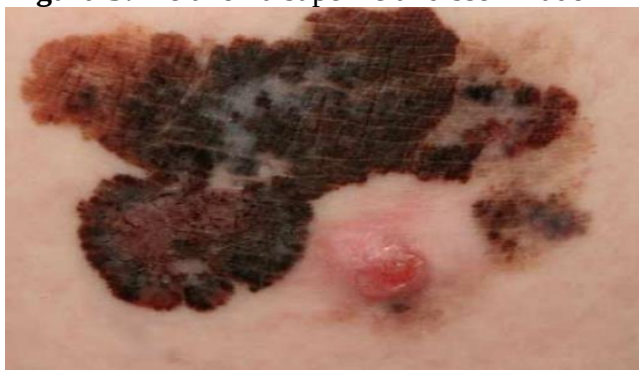
Com o tempo, a maioria dos melanomas progride para a fase de crescimento vertical, na qual as células malignas invadem a derme e desenvolvem a capacidade de metastatizar (HEISTEIN, 2021). Baseado no padrão de crescimento, o melanoma é classificado em 4 principais tipos (BOLOGNIA et al., 2015).

Melanoma Superficial Disseminado (MSD)

O MSD (Figura 3) é o melanoma cutâneo mais comum, representando em torno de 70 % dos melanomas. Acomete qualquer local da pele, principalmente, tronco de homens e pernas de mulheres. Cerca de 50% surgem de nevos preexistentes (BOLOGNIA et al., 2015).

Inicia como uma lesão assintomática marrom à mácula preta e bordas irregulares e chanfradas. Podem ser inferiores a 5 mm. Após a fase de crescimento radial lenta (até dois anos de duração) que é limitada à epiderme ou à derme papilar, pode acontecer um crescimento mais rápido (tardio), vertical, desenvolvendo uma pápula ou nódulo. Pode ocorrer regressão em até dois terços dos tumores (BOLOGNIA et al., 2015).

Figura 3: melanoma superficial disseminado



Fonte: BOLOGNIA et al., 2015

Melanoma Nodular (MN)

O MN (Figura 4) é o segundo tipo mais comum de melanoma, representando em torno de 15 % dos melanomas. Mais comumente observado no sexo masculino e acomete mais cabeça, pescoço e tronco. Acredita-se que o NM surge como um tumor de novo de fase de crescimento vertical e não tem a fase de crescimento preexistente horizontal (WOLFF et al., 2015).

Normalmente se apresentam com cores variando de azul para preto, algumas vezes rosa para vermelho. Podem ulcerar e se desenvolvem de forma rápida ao longo de meses. Tendem a ser diagnosticados em um estágio mais avançado (DEMIERRE et al., 2005).

Figura 4: melanoma nodular em dorso de paciente masculino



Fonte: BOLOGNIA et al., 2015

Melanoma Lentigo Maligno (MLM)

O MLM (Figura 5) é o tipo menos comum de melanoma e afeta peles cronicamente danificadas pelo sol. Comumente é diagnosticado em pessoas idosas. Atinge a face, preferencialmente, nariz e bochecha. Surge de uma lesão *in situ* chamada *lentigo maligno*. Inicia como uma mácula de cor variada a marrom ao preto e bordas irregulares e recuadas (BOLOGNIA et al., 2015). Tal lesão evolui lentamente (crescimento radial) para áreas papulosas ou nodulares focais, ocorrendo invasão da derme (crescimento vertical) (WOLFF et al., 2015).

Figura 5: à esquerda, *lentigo maligno* em bochecha (lesão maculosa, sendo um melanoma *in situ*). à direita, mlm em bochecha



Fonte: WOLFF et al., 2015

Melanoma Lentiginoso Acral (MLA)

O MLA (Figura 6) é um tipo de melanoma raro e ocorre em palma das mãos, planta dos pés ou na unha. Em geral, aparece como uma mácula assimétrica, de bordas irregulares e cores variáveis de marrom a preta. Seu crescimento radial é lento (meses a anos), contudo seu reconhecimento tende a ser tardio (BOLOGNIA et al., 2015).

Figura 6: melanoma lentiginoso acral em planta do pé



Fonte: BOLOGNIA et al., 2015

2.4.4 - Outras variações de melanoma

Outros tipos de melanoma cutâneo podem apresentar manifestações incomuns, são eles os melanomas amelanóticos (Figura 7), melanomas com características de um nevo de Spitz, melanoma desmoplásico, melanoma de partes moles, nevo azul maligno, melanoma ocular e melanoma mucoso. Dentre essas neoplasias, os melanomas amelanóticos são particularmente desafiadores por serem confundidos com verrugas ou com carcinomas espinocelulares e basocelulares. Contudo, tanto o prognóstico, quanto o tratamento não diferem dos melanomas pigmentados (BOLOGNIA et al., 2015).

Figura 7: melanoma nodular amelanótico em escápula direita de uma paciente feminina



Fonte: BOLOGNIA et al., 2015

2.4.5 - Melanoma na infância

O Melanoma na infância é raro, especialmente os casos que acometem crianças pré-púberes. Os melanomas com características de nevo de Spitz (lesão melanocítica benigna) são os mais frequentes na infância e são um desafio diagnóstico, devido à sua natureza de difícil diferenciação entre nevo Spitz atípico e nevo de penetração profunda (BOLOGNIA, 2015).

A maioria dos casos de melanoma em infantes ocorrem de forma esporádica, contudo algumas condições elevam o risco para desenvolvimento da doença, como por exemplo as condições raras de xeroderma pigmentoso e nevos melanocíticos congênitos gigantes contribuem para a ocorrência de melanomas nessa faixa etária, fototipo cutâneo, história familiar, entre outros fatores (MOUSTAFA et al., 2020).

As lesões nessa faixa etária podem se apresentar como máculas, pápulas ou nódulos amelanocíticos ou de coloração rosa a avermelhada e devido à essas características, podem ter seu diagnóstico tardio (MOUSTAFA et al., 2020).

2.4.6 - Manifestações Neurológicas

Tanto a pele, quanto o sistema nervoso central (SNC) possuem a mesma origem embrionária. O SNC deriva de um espessamento dorsal do ectoderma, assim como a pele e seus anexos originam-se a partir do ectoderma, mesoderma e de células da crista

neural. Ademais, os melanócitos desenvolvem-se a partir de células da crista neural e migram para a epiderme (MOORE et al., 2008).

Portanto, os melanócitos além de serem encontrados na epiderme, podem ser encontrados distribuídos pelo eixo crânio-espinhal, em diferentes tecidos, incluindo a meninge. As manifestações neurológicas podem estar relacionadas a doenças metastáticas, sendo uma complicação do melanoma ou ainda serem neoplasias primárias no SNC (MOȚĂȚĂIANU et al., 2019).

Dentre as manifestações neurológicas mais comuns estão hemorragia subaracnóide, déficits neurológicos focais, hipertensão intracraniana, hidrocefalia e convulsões (PUYANA et al., 2019).

2.5- Melanoma Metastático

A doença avança a partir do melanoma primário, progredindo primariamente para uma metástase regional (70% dos casos), isto significa que é restrita aos linfonodos de drenagem locais. Em torno de 20% dos indivíduos com melanoma cutâneo com profundidade maior que 1 mm, sem evidências clínica ou radiológica de acometimento linfonodal terão, na verdade, invasão de linfonodo microscópico (BOLOGNIA et al., 2015).

Portanto para identificar a metástase regional é feita a biópsia de linfonodo sentinela e caso seja detectada célula metastática, faz-se o esvaziamento completo dos linfonodos regionais. Caso a metástase linfonodal seja identificada clinicamente ou radiologicamente, também é reservado a dissecação total dos linfonodos (BOLOGNIA et al., 2015).

As metástases distantes acontecem, em ordem de maior frequência, nos pulmões, fígado, cérebro, osso e intestino (WOLFF et al., 2015).

Com a disseminação da metástase pode haver acúmulo de células de melanoma metastático em todos os órgãos, causando melanose em pele, mucosas, rins, dentre outros tecidos (WOLFF et al., 2015).

2.6- Diagnóstico do Melanoma

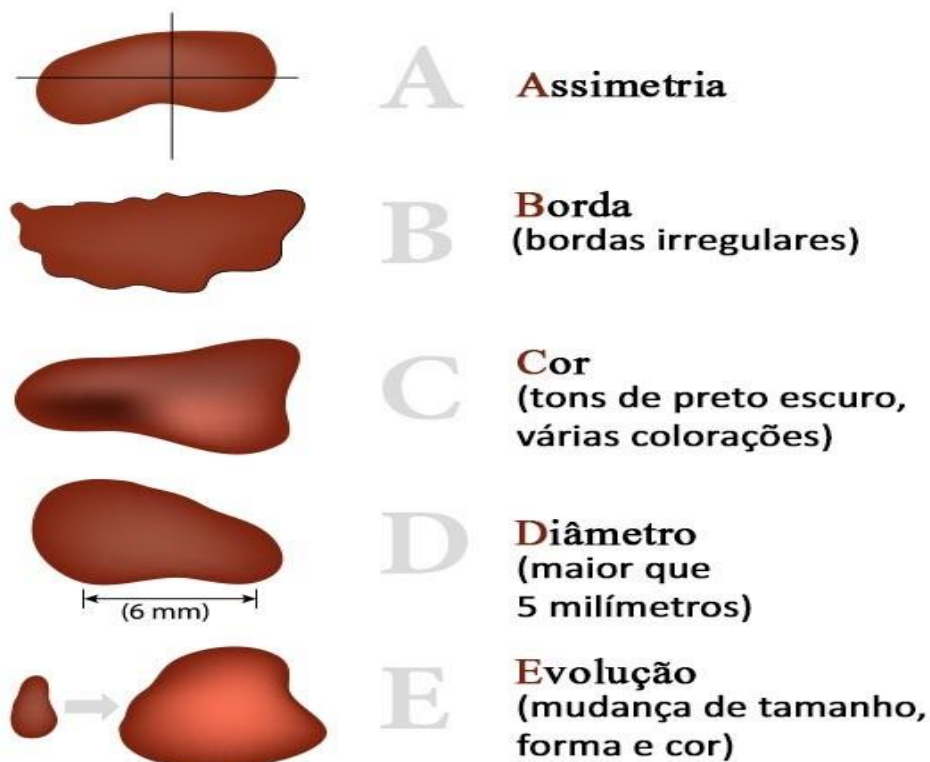
O diagnóstico é realizado por meio de um exame clínico baseando-se na inspeção e na dermatoscopia. O histórico de mudança na cor, forma ou tamanho de uma lesão de pele pigmentada ao longo de meses ou anos é o sinal clínico mais sensível para o melanoma (BOLOGNIA et al., 2015).

A detecção precoce do melanoma primário assegura maior sobrevida para o paciente, portanto, as lesões pigmentadas não devem passar despercebidas dos profissionais de saúde (WOLFF et al., 2015). Para auxiliar na identificação dos sinais de câncer de pele, a metodologia indicada para não dermatologistas é a regra do ABCDE (Figura 8):

- Assimetria (Assimétrico: maligno/ Simétrico: benigno);
- Borda (Borda irregular: maligno/ Borda regular: benigno);
- Cor (Dois tons ou mais: maligno/ Tom único: benigno);
- Dimensão (Superior a 6 mm: provavelmente maligno/ Inferior a 6 mm: provavelmente benigno) e
- Evolução (Cresce e muda de cor: provavelmente maligno/ Não cresce nem muda de cor: provavelmente benigno).

Figura 8: regra abcde para identificação de lesões suspeitas de câncer de pele

ABCDE regras para identificação dos sinais de perigo



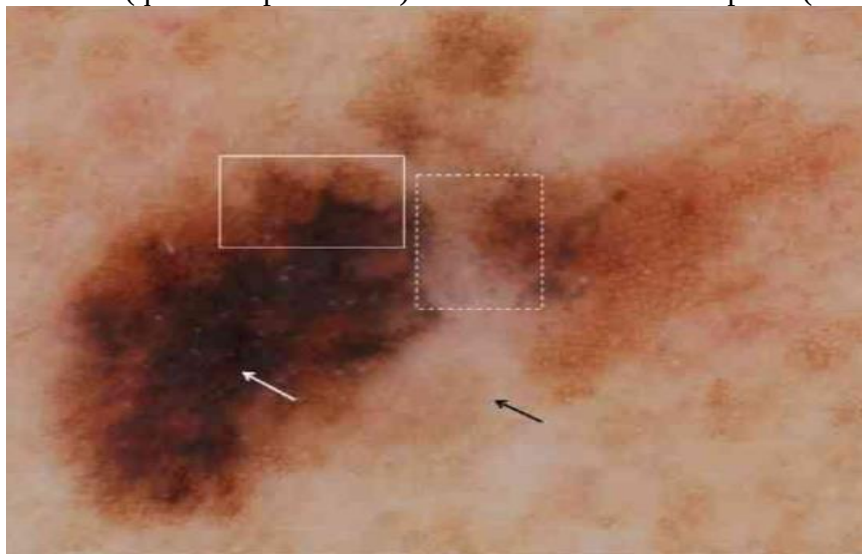
Fonte: SBD

A Dermatoscopia é um exame semiológico, não invasivo, que auxilia o médico dermatologista na avaliação das lesões pigmentadas, entre elas o melanoma. Consiste no uso de aparelhagem óptica que permite o aumento de até 400 vezes ou, uso do dermatoscópio portátil, mais comumente empregado, com aumento de 10 vezes. O exame dermatoscópico propicia o achado de vários elementos que, quando analisados seguindo critérios já estabelecidos, podem ajudar na suspeita diagnóstica de lesões malignas (TRINDADE, 2020).

Cada tipo de melanoma tem características dermatoscópicas diferentes. Lesões melanocíticas podem apresentar glóbulos, rede pigmentar, estrias, pigmentação homogênea ou padrão paralelo (Imagens 9 a 12), especialmente quando ocorrem na região palmo-plantar e mucosas (DA SILVEIRA & GOULART, 2021).

É um método de rastreio de primeira linha para o diagnóstico precoce do melanoma, pois aumenta em até 35% a sensibilidade para o seu diagnóstico. O acompanhamento de imagens dermatoscópicas sequenciais auxilia no rastreio e diagnóstico precoce de melanoma. Ainda, quando em conjunto com estudo histopatológico e avaliação clínica, a dermatoscopia demonstra extrema eficácia em diagnosticar e rastrear tumores cutâneos. Entretanto, é um método examinador-dependente, sujeito à experiência do especialista (DA SILVEIRA & GOULART, 2021). Ademais, é de fundamental importância no diagnóstico precoce e na estimativa pré-operatória da classificação de Breslow (TRINDADE, 2020).

Figura 9: imagem dermatoscópica de melanoma: note a presença de uma trama típica (quadrado), estruturas de regressão incluindo granulosidade e despigmentação tipo cicatriz (quadrado pontilhado) e áreas com manchas atípicas (setas)



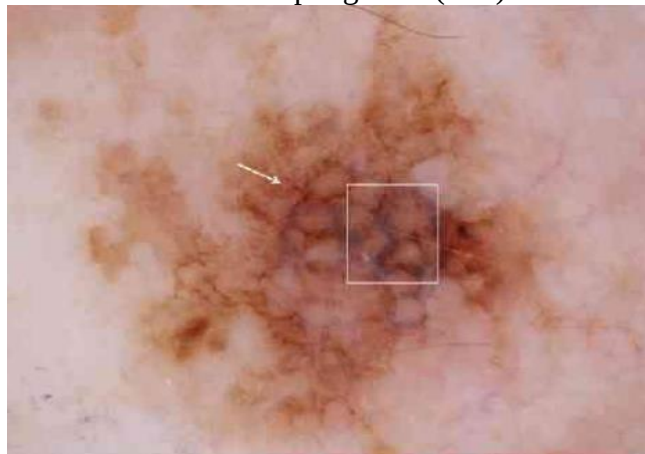
Fonte: DA SILVEIRA & GOULART, 2021

Figura 10: imagem dermatoscópica de melanoma com listras atípicas na periferia



Fonte: DA SILVEIRA & GOULART, 2021

Figura 11: imagem dermatoscópica de um melanoma em pele foto danificada evidenciando granulosidade perifolicular (quadrado) e estruturas poligonais (seta)



Fonte: DA SILVEIRA & GOULART, 2021

Imagem 12: imagem dermatoscópica de melanoma localizado na planta do pé comum padrão de cristas paralelas



Fonte: DA SILVEIRA & GOULART, 2021

2.7. – Estadiamento do Melanoma

O estadiamento do melanoma está intrinsecamente relacionado à sobrevida do paciente e depende da classificação TNM (Tabela 2): tumor primário, linfonodos regionais e metástases (WOLFF et al., 2015).

Segundo Wolff (2015) o estadiamento clínico é baseado no estadiamento microscópico e na avaliação clínica e de imagens em busca de metástases. É fundamental para diferenciar a doença quanto ao aspecto local, regional e distante. Já o

estadiamento patológico é amparado pelo estadiamento microscópico do tumor primário e na avaliação patológica dos linfonodos regionais.

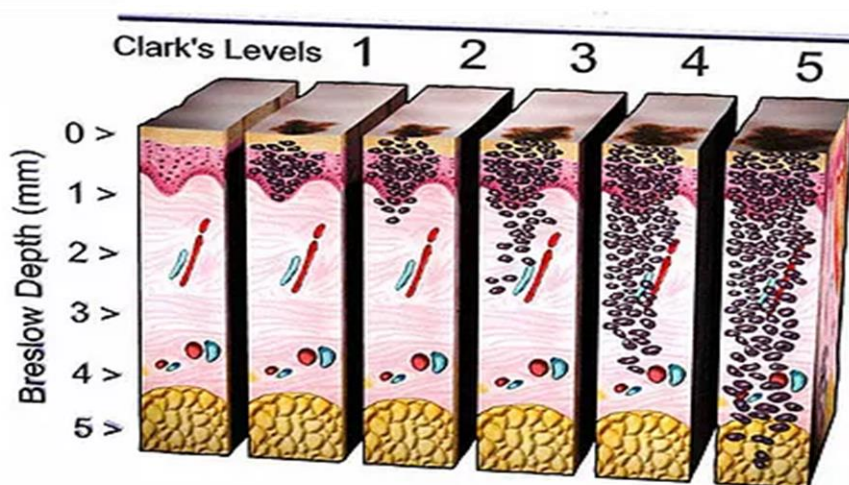
O estadiamento microscópico é feito conforme o método de Breslow (figura 13), onde a espessura do melanoma primário é medida desde a camada granulosa da epiderme até o local mais profundo da lesão. O sistema de classificação de Breslow (espessura de Breslow), foi baseado na invasão em milímetros. É o mais importante fator de prognóstico local do melanoma cutâneo primário e serve como indicador da eficiência da detecção do melanoma (BOLOGNIA et al, 2015). A taxa de mitose no tumor primário é igualmente um critério importante para o estadiamento do melanoma.

A classificação é dividida em cinco estágios:

- Estágio I: menor ou igual a 0,75 mm;
- Estágio II: 0,76 - 1,5 mm;
- Estágio III: 1,51–2,25 mm;
- Estágio IV: 2,26–3,0 mm;
- Estágio V: maior que 3,0 mm.

Através do estadiamento microscópico de Clark (figura 13) também se faz uma avaliação do melanoma com base no risco de agressividade da doença. À medida que as células de melanoma atravessam cada compartimento anatômico (nível de Clark), o risco de propagação teoricamente aumenta (DAVIS, 2019).

Figura 13: esquema representando as classificações de breslow e clark



Fonte: Google

- Nível 1: as células do melanoma estão confinadas à epiderme - intraepidérmico (melanoma in situ);
- Nível 2: invasão de células únicas ou ninhos muito pequenos de melanoma na derme papilar;
- Nível 3: as células do melanoma "preenchem e expandem" a derme papilar;
- Nível 4: invasão da derme reticular;
- Nível 5: invasão da gordura subcutânea.

Tabela 2: classificação TNM dos melanomas

Classificação T	Espessura (mm)	Estado de ulceração/mitoses
T1	≤ 1,0	a: Sem ulceração e mitose < 1/mm ² b: Com ulceração ou mitose ≥ 1/mm ²
T2	1,01 a 2,0	a: Sem ulceração b: Com ulceração
T3	2,01 a 4,0	a: Sem ulceração b: Com ulceração
T4	> 4,0	a: Sem ulceração b: Com ulceração
Classificação N	Nº de linfonodos metastáticos	Massa de linfonodo metastático
N1	1 linfonodo	a: Micrometástase b: Macrometástase
N2	2 a 3 linfonodos	a: Micrometástase b: Macrometástase c: Metástase(s) em trânsito/satélite(s) sem linfonodos metastáticos
N3	4 ou mais linfonodos metastáticos ou linfonodos aglomerados ou metástase(s) em trânsito/satélite(s) com linfonodo(s) metastático(s)	
Classificação M	Localização	Desidrogenase láctica sérica
M1a	Metástases distantes na pele, subcutâneas ou nodais	Normal
M1b	Metástases pulmonares	Normal
M1c	Todas as outras metástases viscerais	Normal
	Qualquer metástase distante	Elevada

Fonte: WOLFF et al., 2015

2.8. – Prognóstico do Melanoma

O prognóstico do melanoma depende em que estágio o tumor foi diagnosticado (inicial ou tardio) e se já ocorreram metástases regionais ou à distância. Na tabela abaixo (tabela 3) está representado o prognóstico segundo o estadiamento clínico e patológico.

Tabela 3: prognóstico do melanoma: taxas de sobrevivência de 5 anos nos estágios I a IV da classificação TNM

	Estadiamento Melanoma Cutâneo						
	Tx Sobrevivência (%)	Estadiamento Clínico			Estadiamento Patológico		
		T	N	M	T	N	M
IA	97	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	93	T1b/ T2a	N0	M0	T1b/T2a		
IIA	82	T2b/ T3a	N0	M0	T2b/T3a	N0	M0
IIB	68	T3b/ T4a	N0	M0	T3b/T4a	N0	M0
IIC	53	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III		Qualquer T	N1/ N2/ N3	M0			
IIIA	78					N1a/ N2a	M0
IIIB	59				T1-4b/ T1-4a	N1a/ N2a/ N1b/ N2b/ N2c	M0
IIIC	40				T1-4b/ Qualquer T	N1b/ N2b/ N2c/N3	M0
IV	9 -27	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer M1	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer M1

Fonte: Adaptado de BOLOGNIA et al, 2015

Pacientes com melanoma nos estágios I e II têm um prognóstico favorável com taxa de sobrevivência de 5 anos chegando a 97%. Em contrapartida, em melanomas de estágios mais avançados, tal como o estágio III e IV, as taxas de sobrevivência de 5 anos são menores (BOLOGNIA et al, 2015).

Outras variáveis também são importantes para o prognóstico do melanoma em estágio I e II, tal como o local anatômico, sexo e idade. Desta forma, lesões em locais como cabeça, pescoço e tronco possuem pior prognóstico do que tumores nos membros. Assim como indivíduos do sexo masculino têm pior prognóstico e quanto maior for a idade (LIDEIKAITE et al., 2017).

Para estágio III os principais fatores prognósticos são a quantidade de linfonodo metastático e a carga tumoral, ou seja, se as metástases dos linfonodos são ocultas ou palpáveis. Portanto, quanto mais linfonodos metastáticos palpáveis, pior é o prognóstico (LIDEIKAITE et al., 2017).

Em indivíduos com melanoma em estágio IV o fator prognóstico principal é o local de metástase a distância, onde metástases viscerais possuem pior prognóstico do que metástases não viscerais, como por exemplo na pele ou linfonodo distante. A taxa de sobrevivência de 5 anos para esses indivíduos é de 10 % (BOLOGNIA et al., 2015).

2.9 - Diagnóstico Diferencial

Uma série de lesões melanocíticas e não melanocíticas podem simular melanomas, como as listadas nas tabelas 4 e 5, respectivamente. O reconhecimento de tais lesões é necessário para evitar erros diagnósticos.

Tabela 4: lesões melanocíticas simuladoras de melanoma

Lesões Melanocíticas Que Simulam Melanomas	
Simuladores Clínicos	Nevo Acral; Atípico, Azul; Congênito; Halo
	Nevos em pacientes com Epidermólise Bolhosa
	Melanose de regiões mucosas
Simuladores Histológicos	Hiperplasia de melanócitos em pele danificada pelo sol
	Nevo Acral; Atípicos; Congênito biopsiado
	Nevos Antigos; Penetrantes Profundos, expostos à RUV

Adaptado de BOLOGNIA et al., 2015

Tabela 5: lesões não melanocíticas simuladoras de melanoma

Lesões Não Melanocíticas Que Simulam Melanomas	
Simuladores de Melanoma Superficial Disseminado	Queratose Seborreica; Queratose Actínica Pigmentada
	Hemangioma Trombosado
	Carcinoma Basocelular Pigmentado
Simuladores de Melanoma Nodular	Queratose Seborreica
	Carcinoma Basocelular Pigmentado
	Granuloma Piogênico
Simuladores de Melanoma Lentigo Maligno	Queratose Seborreica Macular
	Carcinoma Basocelular Pigmentado
	Queratose Solar
Simuladores de Melanoma Lentiginoso Acral	Verruga Plantar
	Úlcera Trófica
	Calosidade Plantar
	Tínea Nigra
Simuladores de Melanoma Amelanótico	Carcinoma Basocelular Pigmentado
	Doença de Bowen
	Placa Isolada de Psoríase

Fonte: Adaptado de BOLOGNIA et al., 2015

2.10 - Tratamento

Ressecção cirúrgica

A excisão do tumor e do tecido saudável adjacente é o tratamento primário mais indicado para melanoma localizado, e a biópsia do linfonodo sentinela é realizada em

pacientes cujos tumores têm mais de 0,8 mm de espessura ou tumores menos espessos, porém ulcerados. Se as células de melanoma forem encontradas nos linfonodos sentinela, os linfonodos remanescentes na área deverão ser removidos. Em algumas situações, os tumores metastáticos também podem ser removidos cirurgicamente, mas o tratamento cirúrgico no contexto de doença metastática, não se destina a ser curativo, sendo necessário associar outras opções de tratamento (DAVIS, 2019).

Tratamento Adjuvante

Pacientes que tiveram o tumor primário excisado e/ou linfonodos metastáticos possuem alto risco de recidiva. Consequentemente, muitos estudos foram feitos para tratar tais pacientes com terapia adjuvante. Atualmente o tratamento com interferon- α (INF- α) é o único com melhora de sobrevida livre de recidiva comprovada em melanoma estágio II e III. No entanto, em termos de sobrevida global, não tem tanto impacto (BURNS et al., 2008).

O INF- α é capaz de inibir replicação viral em células hospedeiras, interferir no sistema imune ativando células NK (natural killer) e macrófagos, e aumenta a apresentação de antígenos para os linfócitos. Ademais, além de imunomodulador e antiviral é considerado antiangiogênico (WOLFF et al., 2015).

Quimioterapia

Em pacientes com doença metastática, apenas o tratamento cirúrgico não será curativo e as terapias medicamentosas serão a próxima linha de defesa. Drogas mais recentes melhoraram consideravelmente o prognóstico para pacientes com melanoma metastático e, como as terapias direcionadas e imunoterapias estão sendo mais utilizadas, a quimioterapia está sendo usada com muito menos frequência (DAVIS, 2019).

Existe uma série de agentes quimioterápicos, tais como dacarbazina/temozolomida, cisplatina, vindesina/vimblastina, fotemustina e taxol/taxotere. Tais agentes podem ser utilizados isoladamente ou combinados. A dacarbazina é o fármaco de referência na quimioterapia. No entanto as taxas de respostas são baixas, em torno de 20% e não há efeito sobre a sobrevida global (WOLFF et al., 2015).

Terapias direcionadas

Diversas terapias direcionadas foram desenvolvidas para combater os defeitos moleculares presentes no melanoma. Os mais promissores são os inibidores BRAF, Vemurafenibe e Dabrafenibe, que foram aprovados para o tratamento de melanomas com mutação BRAF metastático e irressecável em 2011 e 2013, respectivamente. Entretanto, metade dos pacientes com melanomas com mutação BRAF, desenvolve resistência secundária em um período relativamente curto. Os efeitos adversos dos inibidores da BRAF incluem artralgia, fadiga e fotossensibilidade (DAVIS, 2019).

Os inibidores de proteínas MEK (Trametinib) e de receptores C-kit, responsáveis pela ativação da via MAPK, que regula a proliferação e sobrevivência de células tumorais, demonstraram serem eficientes para o tratamento de melanoma metastático.

Os tratamentos mais eficazes para o melanoma metastático até o momento são os inibidores do ponto de controle imunológico, o primeiro dos quais foi aprovado para uso clínico em 2011 com a interleucina 2 (LEE et al, 2016).

O tratamento com altas doses de IL-2 (interleucina 2) apesar de ter uma baixa taxa de resposta, ainda é benéfico pois naqueles em que ela é eficaz, a resposta prolonga-se entre 5 a 12 anos (MELÍCIO, 2019).

A manipulação de pontos de controle imunológicos do melanoma pode ser superada pelo tratamento com anticorpos contra a PD-1 (proteína de morte programada 1) e contra o antígeno 4 dos linfócitos T, o CTLA-4. São respectivamente o fármaco nivolumab e o ipilimumab. Há também o pembrolizumab que é direcionado para CTLA-4 e para PD-1. O tratamento com esses anticorpos bloqueia efetivamente a ligação aos respectivos ligantes e o sinal correspondente que causa tolerância, permitindo a estimulação de uma resposta imune (KOLLER *et al*, 2016).

Os inibidores de PD-1 e o fármaco direcionado para ambos PD-1 e CTLA-4 são considerados tratamento de primeira linha em casos de melanoma metastático em monoterapia. Contudo, a combinação entre os inibidores de pontos de controle imunológicos anti-CTLA-4 e anti-PD-1 provou ter uma eficiência terapêutica maior que a monoterapia (MELÍCIO, 2019).

A combinação dos fármacos imunoterápicos com os inibidores da via BRAF/MEK podem expandir as taxas de resposta e ampliando a sua duração comparado com as monoterapias (MELÍCIO, 2019).

2.11 - Prevenção

A incidência dos raios UV está cada vez mais agressiva em todo o planeta. As pessoas de todos os fototipos devem estar atentas e se protegidas quando expostas ao sol (SBD). Como os outros tipos de câncer de pele, o melanoma pode ser prevenido evitando-se a exposição entre 10 e 16 horas, quando os raios são mais intensos, uma vez que um dos fatores de risco para o seu surgimento é a sensibilidade ao sol (INCA). Mesmo em outros períodos do dia, a SBD recomenda:

- Usar chapéus, camisetas, óculos escuros e protetores solares;
- Cobrir as áreas expostas com roupas apropriadas, como uma camisa de manga comprida, calças e um chapéu de abas largas;
- Usar barracas feitas de algodão ou lona, que absorvem 50% da radiação UV;
- Usar filtros solares (a partir dos seis meses de idade) contra radiação UVA e UVB diariamente e com fator de proteção solar (FPS) 30, no mínimo. Reaplicar o produto a cada duas horas ou menos, nas atividades de lazer ao ar livre;
- Observar regularmente a própria pele, à procura de pintas ou manchas suspeitas;
- Manter bebês e crianças protegidos do sol.

Apesar dos esforços, através de campanhas em favor da proteção solar, a consciência da sociedade em torno do risco de exposição a raios UV ainda não é suficiente, já que a exposição solar está diretamente relacionada ao prazer, esportes e saúde (BURNS et al., 2008).

3 – OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão literária sobre diagnóstico e tratamento de melanoma cutâneo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar os diferentes tipos de câncer de pele;
- Discorrer sobre o câncer de pele tipo melanoma;
- Descrever a etiopatogenia do melanoma cutâneo;
- Abordar os métodos diagnósticos da doença;
- Descrever o estadiamento e o prognóstico da neoplasia;
- Descrever os tratamentos atuais do melanoma de pele;
- Expor formas de prevenção da neoplasia cutânea.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

Esse é um estudo de revisão de literatura, elaborado a partir da fundamentação teórica em trabalhos de conclusão de curso, artigos e revistas científicas, dos acervos das bases eletrônicas: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Google Acadêmico, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sociedade Brasileira de Patologia.

A pesquisa incluiu artigos publicados, principalmente, entre os anos de 2016 e 2021, indexados nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, que abordaram novas terapêuticas para o tratamento do melanoma, sendo utilizados estudos empíricos e revisão de literatura. Foram excluídos os artigos que não tratavam do objetivo do presente estudo.

Inicialmente, foi feita uma análise de outros artigos de revisão publicados no período, mas todo o material foi sintetizado e levou-se em conta as estratégias avaliadas, os objetivos, a metodologia e os resultados. Os artigos foram localizados a partir das seguintes palavras-chave: câncer de pele, tratamento melanoma, quimioterapia melanoma, melanoma cutâneo, imunoterapia melanoma, cirurgia melanoma.

5– DISCUSSÃO

Dentre os diversos tipos de câncer de pele, o melanoma é o mais agressivo com grande capacidade metastática e letalidade. Embora represente uma parcela pequena, apenas 3% entre todas as neoplasias cutâneas, sua incidência vem crescendo e com as novas terapias imunológicas sua mortalidade vem diminuindo (INCA, 2021).

O melanoma é um tumor originado a partir da mutação de melanócitos na junção dermoepidérmica (HEISTEIN, 2021). É classificado em quatro principais tipos, segundo seu padrão de crescimento: Melanoma superficial disseminado (MSD), melanoma nodular (MN), melanoma lentigo maligno (MLM) e melanoma lentiginoso acral (MLA) (BOLOGNIA et al., 2015).

Os fatores que transformam tais melanócitos em células malignas compreendem alterações genéticas capazes de interferir nas vias que regulam o crescimento, proliferação, morte celular e, ainda, vias de reparo de DNA. Ademais, outros fatores tais como, o fototipo cutâneo, exposição solar e/ou câmara de bronzamento, condições como imunossupressão e síndromes névicas também predisõem ao desenvolvimento da doença (AZULAY & AZULAY, 2015).

O tumor tipo melanoma cutâneo é raro na infância. A maioria ocorre de forma esporádica, contudo certas condições aumentam o risco para a patologia, tais como xeroderma congênito, nevos melanocíticos congênitos gigantes, história familiar, dentre outros (MOUSTAFA et al., 2020).

Manifestações neurológicas ocorrem em casos de metástases ou, ainda, em tumores primários, pois tanto a pele quanto o SNC, possuem a mesma origem embrionária, o ectoderma. Portanto há melanócitos por todo eixo crânio-espinhal, inclusive nas meninges (MOȚĂȚĂIANU et al., 2019).

O avanço do melanoma dá-se a partir da lesão primária e na maioria dos casos, cerca de 70%, progride para uma metástase regional. Para identificar uma metástase microscópica regional, faz-se a biópsia do linfonodo sentinela e se o resultado for positivo para neoplasia, o procedimento é uma dissecação linfonodal completa, assim como nos casos de metástases linfonodais macroscópicas (BOLOGNIA et al., 2015). As

metástases distantes ocorrem com maior frequência nos pulmões, fígado, cérebro, osso e intestino (WOLFF et al., 2015).

A dermatoscopia é o método de rastreio, não invasivo, de primeira linha capaz de avaliar uma lesão cutânea com aumento de 10 a 400 vezes, dependendo do equipamento dermatoscópico utilizado. Contudo, é um método examinador-dependente, sujeito à experiência do especialista (TRINDADE, 2020). O acompanhamento de imagens dermatoscópicas sequenciais auxilia no rastreio e diagnóstico precoce de melanoma. Ainda, quando em conjunto com estudo histopatológico e avaliação clínica, a dermatoscopia demonstra extrema eficácia (DA SILVEIRA & GOULART, 2012).

O estadiamento do melanoma cutâneo está intimamente ligado à sobrevida do paciente. É realizado utilizando a classificação TNM (tumor primário, linfonodos regionais e metástases) e pode ser dividido em estadiamento clínico e patológico. O estadiamento clínico depende dos métodos de Breslow e Clark (WOLFF et al., 2015).

Avaliando a lesão, os níveis de Clark, divide a pele em cinco compartimentos anatômicos identificados histologicamente. Esse sistema transmite ao patologista informações relacionadas ao risco de agressividade da doença. À medida que essas células atravessam cada compartimento, o risco de propagação teoricamente aumenta. Por outro lado, o sistema de classificação de Breslow, avalia a profundidade de invasão em milímetros, sendo importante também no prognóstico do melanoma. É dividido em cinco estágios: estágio I: menor ou igual a 0,75 mm; II: 0,76 - 1,5 mm; III: 1,51 – 2,25 mm; IV: 2,26 – 3,0 mm e V: maior que 3,0 mm (DAVIS, 2019).

O prognóstico da neoplasia está sujeito ao estágio em que o tumor foi diagnosticado e se já há metástases locais ou distantes. Nos estágios I e II a taxa de sobrevivência de 5 anos é alta, alcançando mais de 95%. Outros fatores tais como idade, sexo e local de acometimento contribuem para o prognóstico nesses estágios. Contudo no estágio III a taxa de sobrevivência é menor e os principais fatores prognósticos estão relacionados aos números de linfonodos e a carga tumoral (LIDEIKAITE et al., 2017). Já no estágio IV essa taxa atinge valores em torno de 10% e o prognóstico é ligado ao local de metástase a distância (BOLOGNIA et al, 2015).

Devido à maior agressividade do tumor de pele tipo melanoma, os demais profissionais de saúde, além de dermatologistas, devem saber detectar precocemente

lesões suspeitas para a neoplasia. O algoritmo ABCDE foi criado para identificar os sinais de neoplasia e consiste na identificação de lesões suspeitas de neoplasia baseada na assimetria, borda, cor, dimensão e evolução da mesma (SBD).

A ressecção cirúrgica com margens mínimas é o tratamento indicado para tumores localizados. No caso de tumores maiores que 0,8 mm de espessura ou menores, porém ulcerados, a biópsia do linfonodo sentinela é recomendada (DAVIS, 2019).

O tratamento adjuvante com interferon- α tem como objetivo evitar recidivas, aspecto em que tem alta efetividade, funcionando como um imunomodulador e antiangiogênico. Entretanto quanto a sobrevida global, o uso de INF- α não produz impacto importante (BURNS et al., 2008).

A quimioterapia é uma terapêutica utilizada em casos de metástases. A dacarbazina é o agente farmacológico de referência, entretanto as taxas de respostas são pequenas, em torno de 20% e não há melhora na sobrevida global do paciente (WOLFF et al., 2015).

Nos últimos anos, as estratégias de tratamento para o melanoma cutâneo metastático mudaram consideravelmente. Houve uma melhora, sem precedentes na taxa de sobrevivência dos pacientes. Os tratamentos imunoterápicos evoluíram de técnicas baseadas em citocinas para tratamentos com anticorpos inibidores de pontos de controle imunológicos e estão relacionados à sobrevivência a longo prazo. Estratégias combinando imunoterapia com terapias alvo direcionadas para as proteínas específicas mudaram radicalmente o prognóstico de casos metastáticos de melanoma, obtendo taxas de resposta e sobrevivência superiores à quimioterapia, além de um melhor perfil de segurança (LEORNARDI et al., 2020).

Em meio as terapias direcionadas, os inibidores da via BRAF/MEK são as mais promissoras. Em torno de 50 a 60% dos melanomas sofrem mutação em BRAF que resulta na proliferação celular descontrolada (BOLOGNIA et al., 2015). Entretanto, cerca de 50% dos pacientes desenvolvem tolerância após pouco tempo de tratamento (DAVIS, 2019).

Os tratamentos mais eficientes para o melanoma metastático e irressecável são os inibidores imunológicos, os anti-PD-1, anti-CTLA-4 e o anticorpo contra ambos. No

entanto, a combinação entre inibidores da via BRAF/MEK com imunoterápicos demonstraram uma maior eficácia terapêutica, com uma taxa de resposta superior a monoterapia (MELÍCIO, 2019).

A principal medida preventiva do melanoma cutâneo é evitar a exposição solar entre 10 e 16 horas. É recomendado também o uso de filtros solares diariamente. A proteção física da pele pode ser feita através do uso de chapéus, roupas especiais com proteção UV, dentre outras. Assim como a vigilância às lesões suspeitas na pele é uma medida preventiva importante e que ajuda a detectar precocemente a neoplasia (INCA, 2021; SBD, 2020). Até agora a compreensão da sociedade quanto a necessidade das medidas de proteção contra RUV não é suficiente para diminuir drasticamente as estatísticas do câncer de pele (BURNS et al, 2008).

6- CONCLUSÃO

O melanoma é o tumor de pele menos frequente na população, contudo possui grande capacidade metastática, tornando-se a neoplasia cutânea mais letal. É um tumor derivado da mutação de células produtoras de melanina, os melanócitos, que estão presentes em diversos tecidos do corpo incluindo no SNC.

Possui causas multifatoriais incluindo alterações genéticas, exposição aguda a raios ultravioletas, condições individuais como imunossupressão, fototipo cutâneo e síndromes névicas.

Acomete, principalmente pessoas acima dos 40 anos, de fototipos mais claros, exceto o melanoma acral que é mais frequente em negros e asiáticos. É raro na infância, contudo certas condições aumentam o risco do desenvolvimento da doença, tais como nevos melanocíticos gigantes e xeroderma congênito.

A dermatoscopia é o método de primeira linha para rastreio e diagnóstico do melanoma. Agregado ao estudo histopatológico e a avaliação clínica, é muito eficaz. Entretanto é um método sujeito a experiência do examinador.

A biópsia do linfonodo sentinela é fundamental para identificar metástase microscópica regional. Caso seja positivo para neoplasia, o esvaziamento total dos linfonodos regionais é recomendado. No caso de metástases a distância, os órgãos mais acometidos são pulmões, fígado, cérebro, osso e intestino.

O estadiamento do melanoma é realizado através da classificação TNM e depende dos métodos de Breslow e Clark. De acordo com a profundidade da lesão, sua espessura é medida por meio do sistema de classificação de Breslow, tal classificação tem como base a profundidade de invasão em milímetros. Dividido em cinco estágios, é o mais importante fator de prognóstico local do melanoma cutâneo primário e serve como indicador da eficiência da detecção do melanoma. Já os níveis de Clark dividem a pele em compartimentos anatomicos segundo a histologia.

O prognóstico do melanoma do estágio em que o tumor se encontra e se há metástases regionais ou à distância. Portanto estágios I e II possuem melhor prognóstico do que III e IV.

Fatores como idade, sexo e local da lesão colaboram com o prognóstico nos estágios I e II. Sendo assim, indivíduos de idade mais avançada, do sexo masculino e com lesões em tronco, pescoço e cabeça possuem pior prognóstico. No estágio III o número de linfonodos palpáveis ou não, influenciam na taxa de sobrevivência. No estágio IV o prognóstico também está relacionado ao local de metástase distante, no caso se for visceral pior é a taxa de sobrevivência.

O algoritmo ABCDE é uma ferramenta extremamente útil para outros profissionais da saúde na identificação de lesões suspeitas.

O tratamento de escolha para o melanoma localizado de espessura menor que 0,8 mm é a cirurgia de excisão do tumor, com margens mínimas. A biópsia do linfonodo sentinela é reservada para tumores maiores que 0,8 mm de espessura ou ulcerados.

O tratamento adjuvante com interferon- α é útil para evitar recidivas, contudo, não é capaz de melhorar a sobrevida global dos doentes.

A quimioterapia, utilizando principalmente o fármaco dacarbazina é reservada para melanomas metastáticos. Contudo a resposta ao tratamento é pequena e não há melhora na sobrevida global do paciente.

Os tratamentos mais recentes de melanoma metastático irresssecável incluem terapias direcionadas com inibidores da via celular BRAF/MEK e inibidores imunológicos (anticorpos), tais como anti-PD-1 e anti-CTLA-4. Contudo, a combinação entre inibidores da via BRAF/MEK com imunoterápicos demonstra uma maior eficácia terapêutica do que a monoterapia.

A detecção precoce das lesões é importante para a taxa de sucesso do tratamento. Para isso, a autoavaliação deve ser estimulada usando o algoritmo ABCDE que é uma ferramenta simples e de fácil compreensão.

A principal medida preventiva do melanoma cutâneo é evitar a exposição solar sem proteção. Sendo assim é recomendado o uso de filtros solares diariamente, uso de chapéus e roupas especiais com proteção UV.

7– REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, G. S. *et al.* Comparação de segurança e efetividade dos protocolos nacional e internacional para o tratamento de melanoma metastático. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v.7, n.6, p.58598-58613, jun. 2021. Disponível em: <file:///D:/Downloads/ompara%C3%A7%C3%A3o%20de%20seguran%C3%A7a%20e%20efetividade%20dos%20protocolos%20nacional%20e%20internacional%20para%20o%20tratamento%20de%20melanoma%20metast%C3%A1tico.pdf>. Acesso em: 15 set. 2021.

AZULAY, R. D. **Dermatologia**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 610.

BOLOGNIA, Jean L. *et al.* **Dermatologia Essencial**. Elsevier Brasil, 2015.

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394 - 424, 2018.

BURNS, Tony *et al.* **Rook's textbook of dermatology**. John Wiley & Sons, 2008.

COSTA, M. K. *et al.* Artigo de revisão: novas opções de tratamento do melanoma metastático. **Revista de Patologia do Tocantins**. v. 5, n. 2, p. 58 – 66, set. 2018. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/4720/14009>. Acesso em: 16 set. 2021.

DAVIS, L. E.; SHALIN, S. C.; TACKETT, J. T. Current state of melanoma diagnosis and treatment. **Cancer Biol Ther**. v. 20, n. 11, p. 1.366 - 1.379, aug. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804807/>. Acesso em: 20 out. 2021.

DARIVA, Alana *et al.* Neoplasias malignas de pele. **Acta méd**. Porto Alegre. p. 7 - 7, 2017.

DA SILVEIRA, S. J. S.; GOULART, M. J. B. Dermatoscopia, uma ferramenta que pode baixar custos no tratamento do melanoma. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 29, 2021.

DEMIERRE, M. F. *et al.* Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. **Archives of dermatology**, v. 141, n. 6, p. 745-750, 2005.

FIALHO, I. I. B. **Imunoterapia do Melanoma Metastático**. 2017. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36025/1/MICF_Ines_Fialho.pdf. Acesso em: 16 set. 2021.

FRANKEN, M. G., *et al.* A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. **European Journal of Cancer**, v. 123, p. 58 – 71, dez. 2019. Disponível em: <file:///D:/Downloads/A%20systematic%20literature%20review%20and%20network%20meta-analysis%20B3.pdf>. Acesso em: 28 set. 2021.

GONDO, B. T.; MENDES, D.; MARTINS, H. A. Imunoterapia e os avanços no tratamento do melanoma metastático (estágio iii e iv): uma revisão sistemática de literatura. **XI EPCC - Anais Eletrônico**. out. 2019. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/123456789/3648/1/Bruna%20Tanaka%20Gondo.pdf>. Acesso em: 28 set. 2021.

HABIF, Thomas P. **Clinical dermatology E-book**. Elsevier Health Sciences, 2015.

HEISTEIN, J. B.; ACHARYA, U. Malignant Melanoma. **StatPearls - NCBI Bookshelf**. jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>. Acesso em: 01 out. 2021.

INCA. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>. Acesso em: 01 out. 2021.

JONES, O. T. *et al.* Dermoscopy for melanoma detection and triage in primary care: a systematic review. **BMJ open**, v. 9, n. 8, p. e027529, 2019.

KOLLER KM, W. W. *et al.* 2016. **Melanoma maligno - o berço da imunoterapia antineoplásica**. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016. v. 106. p. 25–54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637351/>. Acesso em: 10 out. 2021.

LEE N, Z. L.R, MIHM M.C., SCHATTON T. 2016. **Tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy**. *Patologia*. v.48 (2). p.177–187. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020390/>. Acesso em: 10 nov. 2021.

LEONARDI, G. C. *et al.* **Cutaneous melanoma and the immunotherapy revolution**. *International journal of oncology*, v. 57, n. 3, p. 609-618, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384846/>. Acesso em: 11 nov. 2021.

LI, J. *et al.* Immune checkpoint inhibitors in advanced or metastatic mucosal melanoma: a systematic review. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**. v. 12. p. 1–14. apr 2020. Disponível em: <file:///D:/Downloads/immune%20checkpoint%20inhibitors.pdf>. Acesso em: 15 set. 2021.

LIDEIKAITĖ, A.; MOZŪRAITIENĖ, J.; LETAUTIENĖ, S. Analysis of prognostic factors for melanoma patients. **Acta medica Lituanica**, v. 24, n. 1, p. 25, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467960/?report=reader>. Acesso em: 01 nov. 2021.

LIMA, J. P. S. N, *et al.* A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. **Cancer Medicine**. 2017. Disponível em: <file:///D:/Downloads/Syst%20Review%20Imunoterapia%20Melanoma.pdf>. Acesso em: 16 set. 2021.

LOPES, J. D. **Principais avanços no tratamento do melanoma cutâneo: imunoterapia e terapia alvo**. Disponível em: <file:///D:/Downloads/PRINCIPAIS%20AVAN%3%87OS%20NO%20TRATAMENT>

O%20DO%20MELANOMA%20CUT%C3%82NEO%20Imunoterapia%20e%20terapi
a%20alvo.pdf. Acesso em: 16 set. 2021.

MELÍCIO, C. S. M. **Mecanismos de resistência do melanoma metastático à quimioterapia e abordagem de novos alvos terapêuticos**. 2019. Tese de Doutorado.

MESQUITA, L. G. *et al.* Câncer de pele e renda familiar: um estudo ecológico. **Revista Brasileira de Cancerologia** v. 66, N. 4, 2020. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/949/755>. Acesso em: 27 set. 2021.

MOORE, K. L. *et al.* **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008; p. 528 - 545.

MOȚĂȚĂIANU, A. I. *et al.* Malignant melanoma—the most severe skin cancer and neurological pathology. **Rom J Morphol Embryol**, v. 60, n. 4, p. 1207-1214, 2019. Disponível em: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/60041912071214.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2021.

MOUSTAFA, D.; NEALE, H.; HAWRYLUK, E. B.. Trends in pediatric skin cancer. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 32, n. 4, p. 516-523, 2020.

MOURTHÉ, V. C. G. P.; TUYAMA, M. G.; GUERRA, P. H. L.. Anticorpos monoclonais anti ctla4 e anti pd1 no tratamento do melanoma. **Revista Multidisciplinar em Saúde**. v. 2, n. 2, p. 17 -17, 2021.

PELSTER, M. S., *et al.* Neoadjuvant Immunotherapy for Locally Advanced Melanoma. **Curr. Treat. Options in Oncol.** p. 2 – 13, feb. 2020. Disponível em: <file:///D:/Downloads/Neoadjuvant%20Immunotherapy.pdf>. Acesso em: 15 set. 2021.

SBD. Disponível em: http://www.sbp.org.br/entendendo-o-melanoma-o-tipo-de-cancer-de-pele-mais-perigoso/?gclid=Cj0KCQjwlOmLBhCHARIsAGiJg7mKjht_w03YaP2fmpoJVskDoMUsh-6l6d1FExFqPjjslX_IDMO2P_UaAtkyEALw_wcB. Acesso em: 01 out. 2021.

SCHADENDORF, D., *et al.* Melanoma. **The Lancet**. v. 392, p. 972 – 984, sep. 2018. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31559-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31559-9/fulltext). Acesso em: 26 set. 2021.

SHAMARKE, *et al.* Melanoma Risk in Patients Treated With Biologic Therapy for Common Inflammatory Diseases A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Dermatol.** v. 156, p. 1 – 8, jul, 2020. Disponível em: <file:///D:/Downloads/Melanoma%20Risk%20in%20Patients%20Treated%20With%20Biologic%20Therapy%20for%20Common%20Inflammatory%20Diseases.pdf>. Acesso em: 26 set. 2021.

SILVEIRA, S. J. S.; GOULART, M. J. B. Dermatoscopia, uma ferramenta que pode baixar custos no tratamento do melanoma. **Business and Technology Journal**. QUALIS B1. 2021. aug. ed. 29, v. 1, p. 403 - 421. Disponível em : <file:///D:/Downloads/DERMATOSCOPIA,%20UMA%20FERRAMENTA.pdf>. Acesso em: 28 set. 2021.

SILVINATO, A.; BERNARDO, W. M.; FLORIANO, I. Advanced melanoma in adults: Pembrolizumab as a treatment option. **Guidelines in focus - Rev. Assoc. Med. Bras**, v.

6, feb. 2020. Disponível em:

file:///D:/Downloads/Advanced%20melanoma%20in%20adults%20Pembrolizumab.pdf
. Acesso em: 28 set. 2021.

TRINDADE, F. M.; FREITAS, M. L. de; BITTENCOURT, F. V. **Dermatoscopic evaluation of superficial spreading melanoma**. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/L4qPM4Z5wQB8dQprZnQ3yB/?lang=en>. Acesso em: 01 out. 2021.

TROJANIELLO, Claudia, *et al.* Melanoma immunotherapy: strategies to overcome pharmacological resistance. **Expert Review of Anticancer Therapy**. v. 20, ed. 4, mar, 2020. Disponível em: file:///D:/Downloads/Melanoma%20immunotherapy.pdf. Acesso em: 29 set. 2021.

VILELA, Ana Raquel Neves. Novas perspectivas terapêuticas no combate ao melanoma. **Repositório da Universidade de Lisboa**. 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/34607>. Acesso em: 01 out. 2021.

WOLFF, Klaus et al. **Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto**. McGraw Hill Brasil, 2015; p.226 – 286.