

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE FARMÁCIA**

JÉSSICA DAYANE LOPES

**PRINCIPAIS AVANÇOS NO TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂ-
NEO: Imunoterapia e terapia alvo**

**Uberaba – MG
2018**

JÉSSICA DAYANE LOPES

**PRINCIPAIS AVANÇOS NO TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂ-
NEO: Imunoterapia e terapia alvo**

Trabalho apresentado à Universida-
de de Uberaba, como parte dos re-
quisitos para conclusão do curso de
graduação em Farmácia.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Tatiana Apa-
recida Pereira

Uberaba – MG
2018

Jéssica Dayane Lopes

**PRINCIPAIS AVANÇOS NO TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂ-
NEO: Imunoterapia e terapia alvo**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Tatiana Aparecida Pereira

Uberaba, MG _____ de _____ de 2018.

Orientador

À minha família, amigos e professores, que deram apoio, atenção e dedicação para que fosse possível a conclusão de todo o estudo e realização de um sonho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O melanoma é o mais agressivo dos cânceres de pele com altas taxas de mortalidade, levando assim ao estudo e descoberta de novos tratamentos que possam impedir sua metastatização e a recidiva do tumor. O objetivo deste estudo é descrever os métodos atualmente utilizados para o tratamento do câncer de pele do tipo melanoma, com destaque para seus efeitos colaterais, a eficácia do tratamento, sendo observado que várias abordagens promissoras surgiram recentemente com a descoberta do mecanismo que levam às células de melanoma a se tornarem “invisíveis” ao sistema imunológico natural do corpo. Diversos estudos clínicos foram conduzidos com base nessa descoberta desenvolvendo anticorpos anti-PD1 (Nivolumabe, Pembrolizumabe) e anticorpos anti-CTLA-4 (Ipilimumabe) Peginterferon-alfa-2b, inibidores de BRAF (Vemurafenibe, Dabrafenibe), inibidores de MEK (Trametinibe), destinados aos casos mais avançados de melanoma. No entanto, ainda existem problemas como resistência, e efeitos colaterais sérios relacionados aos medicamentos novos, que é um problema observado de forma mais comum. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão de literatura. O estudo foi constituído por publicações relacionadas ao tema proposto, mediante uma pesquisa on-line, utilizando bases de dados como Bireme – Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo, Pubmed, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Instituto Nacional do Câncer (INCA), Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). Critérios para inclusão: artigos escritos em português, disponíveis na íntegra, no período de 2004 a 2015, nas modalidades originais ou revisão que apresentassem no título o tema câncer de pele do tipo melanoma. A coleta de dados se deu nos meses de fevereiro e julho de 2015. **RESULTADOS:** Além dos medicamentos já usados há vários anos para o tratamento do melanoma, recentemente estão sendo estudados e aplicados novos protocolos clínicos que agem no sistema imunológico do paciente, fazendo com que o tratamento seja mais eficaz e, conseqüentemente, os pacientes tenham uma sobrevida prolongada. **CONCLUSÃO:** Mesmo a cirurgia de excisão sendo a base terapêutica novos tratamentos podem adicionar mais confiabilidade, fazendo com que seja possível o aumento da sobrevida do paciente longe de recidivas, como é o caso da terapia gênica e imunoterapias.

Palavras-chave: melanoma, tratamento, Imunoterapia, terapia alvo.

Abstract

INTRODUCTION: Melanoma is the most aggressive of skin cancers with high mortality rates, leading to the study and discovery of new treatments that may prevent its metastatization and tumor recurrence. The aim of this study is to describe the methods currently used for the treatment of melanoma-type skin cancer, with emphasis on its side effects, the efficacy of the treatment, and it has been observed that several promising approaches have recently appeared with the discovery of the mechanism that lead to cells of melanoma to become "invisible" to the body's natural immune system. Several clinical studies were conducted on the basis of this finding by developing anti-PD1 antibodies (Nivolumabe, Pembrolizumab) and anti-CTLA-4 (Ipilimumabe) Peginterferon-alfa-2b antibodies, BRAF inhibitors (Vemurafenib, Dabrafenib), MEK (Trametinib), intended for more advanced cases of melanoma. However, there are still problems like resistance, and serious side effects related to new medications, which is a commonly observed problem. **METHODOLOGY:** This is a literature review. The study consisted of publications related to the proposed theme, through an online survey, using databases such as Bireme - Virtual Health Library, Scielo, Pubmed, Ministry of Health, National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA), National Institute of Cancer (INCA), Manual of Clinical Oncology of Brazil (MOC). Criteria for inclusion: articles written in Portuguese, available in full, from 2004 to 2015, in the original modalities or revision that presented in the title the theme skin cancer of the melanoma type. Data collection took place in the months of February and July 2015. **RESULTS:** In addition to the drugs that have been used for several years for the treatment of melanoma, new clinical protocols that are acting on the patient's immune system have been recently studied and applied. that treatment is more effective and, consequently, patients have a prolonged survival. **CONCLUSION:** Even the excision surgery being the therapeutic basis new treatments can add more reliability, making it possible to increase patient survival far from relapses, as is the case of gene therapy and immunotherapies.

Key words: melanoma, treatment, immunotherapy, target therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Melanoma cutâneo	8
2 OBJETIVO	11
3 METODOLOGIA	12
4 DESENVOLVIMENTO	13
4.1 Câncer de pele tipo melanoma	13
4.2 Tratamento	19
4.2.1 Cirurgia	19
4.2.2 Radioterapia	22
4.2.3 Quimioterapia	22
4.2.4 Imunoterapia	23
4.2.4.1 Terapia com Inibidores do Ponto de Verificação (Checkpoint) imunológico	23
4.2.4.2 Citocinas	26
4.2.4.2.1 Interferon-alfa e Interleucina-2	26
4.2.5 Terapias Alvo (Terapias Direcionadas)	27
4.2.5.1 Vias de sinalização MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno)	27
4.2.5.2 Inibidor de BRAF	28
4.2.5.3 Inibidores de MEK (Inibidores da cinase regulada por sinal extracelular mitógeno-ativado)	30
4.2.5.4 Inibidores da angiogênese	31
5 CONCLUSÃO	33
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1. INTRODUÇÃO

1.1 O Melanoma Cutâneo

O câncer de pele é o mais frequente dos tumores no Brasil, principalmente em adultos de pele clara, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva, o INCA. O câncer de pele pode ser do tipo não melanoma, mais incidente e melanoma. A Figura 1 mostra a incidência do câncer de pele tipo melanoma no Brasil no ano de 2018.

Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas* de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos											
	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitais			Estados			Capitais		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	68.220	66,12	67,82	15.720	70,76	66,31	-	-	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	-	-	59.700	56,33	51,29	19.920	80,33	63,98
Colo do Útero	-	-	-	-	-	-	16.370	15,43	17,11	4.620	18,66	17,58
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	18,16	16,97	4.520	20,33	21,05	12.530	11,81	9,22	3.710	15,06	11,44
Colón e Reto	17.380	16,83	20,03	5.630	25,34	25,16	18.980	17,90	18,40	6.820	27,49	20,84
Estômago	13.540	13,11	14,98	3.240	14,55	10,95	7.750	7,32	5,96	2.210	8,92	5,34
Cavidade Oral	11.200	10,86	11,22	2.770	12,38	12,03	3.500	3,28	2,86	1.010	3,89	2,80
Laringe	6.390	6,17	6,31	1.540	6,86	8,44	1.280	1,20	0,96	420	1,30	0,92
Bexiga	6.690	6,43	7,79	1.920	8,59	9,20	2.790	2,63	2,21	890	3,42	2,61
Esôfago	8.240	7,99	6,73	1.450	6,46	7,04	2.550	2,38	1,67	540	1,85	1,38
Ovário	-	-	-	-	-	-	6.150	5,79	4,80	2.140	8,46	6,54
Linfoma de Hodgkin	1.480	1,43	1,14	550	2,19	1,93	1.050	0,96	0,92	400	1,33	1,19
Linfoma não Hodgkin	5.370	5,19	5,42	1.480	6,59	6,81	4.810	4,55	4,19	1.520	6,10	5,44
Glandula Tireoide	1.570	1,49	1,50	500	1,87	1,76	8.040	7,57	5,88	2.490	10,01	7,02
Sistema Nervoso Central	5.810	5,62	5,49	1.340	6,10	6,55	5.510	5,17	5,17	1.400	5,63	4,70
Leucemias	5.940	5,75	5,51	1.480	6,69	6,58	4.860	4,56	4,29	1.190	4,72	4,59
Corpo do Útero	-	-	-	-	-	-	6.600	6,22	5,44	2.370	9,46	7,46
Pele Melanoma	2.920	2,82	2,69	800	3,34	3,31	3.340	3,16	2,15	880	3,42	2,74
Outras Localizações	41.480	40,17	35,26	9.470	42,62	43,45	36.230	34,17	29,04	8.920	36,00	28,39
Todas as Neoplasias, exceto Pele não Melanoma	214.970	208,32	217,27	52.410	235,91	226,91	202.040	190,61	191,78	61.450	247,95	199,05
Pele não Melanoma	85.170	82,53	-	17.020	76,60	-	80.410	75,84	-	17.230	69,60	-
Todas as Neoplasias Malignas	300.140	290,86	-	69.430	312,52	-	282.450	266,47	-	78.680	317,47	-
Todas as Neoplasias Malignas Corrigidas para Sub-Registro	324.580	314,55	-	-	-	-	310.300	292,74	-	-	-	-

*População padrão mundial (1960). / *Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1: Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*.

Fonte: (INCA, 2018)

O melanoma é a neoplasia cutânea mais grave devido à sua alta metastatização, correspondendo a 3% das neoplasias de pele, gerando um alto índice de morte (INCA, 2018).

Para este ano são estimados 6.260 novos casos de melanoma, sendo 2.920 homens e 3.340 mulheres, resultando em 1.547 mortes entre homens e mulheres (INCA, 2018).

O melanoma pode se desenvolver em qualquer lugar do corpo, sendo mais comum seu aparecimento no tronco no caso dos homens e nas pernas no caso das mulheres, ou pescoço e rosto (ONCOGUIA, 2018).

Pessoas de pele mais escura possuem menos risco de desenvolvimento de melanoma nos locais mais comuns, porém podem desenvolver esse tipo de câncer na palma das mãos, plantas dos pés e sob as unhas (ONCOGUIA, 2018).

Descoberto em seus estágios iniciais, o melanoma é quase sempre curável. Porém, se diagnosticado tardiamente, tende a se espalhar para outras partes do corpo, no processo chamado metástase. O melanoma representa apenas 3% dos casos de câncer de pele no Brasil, mas é importante se proteger do sol e procurar o médico assim que perceber pintas diferentes, porque ele tem alto risco de metástase (ACCAMARGO, 2018).

A escolha do tratamento vai depender basicamente da espessura do tumor e do seu estadiamento. Melanomas finos são tratados com uma pequena cirurgia para sua remoção, chamada excisão simples, onde o câncer é retirado juntamente com uma pequena porção de tecido sadio, que será examinado para verificar se não restou tecido canceroso na região. Se os gânglios linfáticos próximos ao tumor foram atingidos, eles também serão retirados, num procedimento cirúrgico chamado linfadenectomia (ACCAMARGO, 2018).

Quando o melanoma metastatiza, atingindo órgãos distantes como pulmão, fígado ou cérebro, ele não pode mais ser curado por cirurgia, porém ainda assim, ela pode ser indicada para ajudar o paciente a viver mais ou ter mais qualidade de vida (ACCAMARGO, 2018).

A quimioterapia não funciona tão bem no melanoma quanto em outros tipos de câncer, mas, pode melhorar a qualidade de vida e prolongar a vida do paciente. Da mesma forma que a quimio, a radioterapia pode ser usada para aliviar dores (especialmente nos casos de metástases ósseas) e evitar a volta (recidiva) do tumor (ACCAMARGO, 2018).

Uma característica importante do sistema imunológico é sua capacidade de não atacar as células normais do corpo. Para fazer isso, ele utiliza pontos de verificação, que são proteínas em células do sistema imunológico que precisam ser ativadas (ou desligadas) para iniciar uma resposta imune. Às vezes, as células tumorais utilizam esses pontos de controle para evitar serem atacadas pelo sistema imunológico, ou seja, as células do tumor apresentam grandes quantidades dessa proteína e por isso não serão atacadas nem mortas. A imunoterapia utiliza medicamentos que visam as proteínas que atuam sobre esses pontos de controle, ajudando a restaurar a resposta do sistema imunológico contra as células tumorais. É utilizada em pacientes com melanomas avançados ou que não podem ser removidos cirurgicamente, suas vantagens são: mais efetividade em relação à quimioterapia e radioterapia, menos efeitos adversos e uma especificidade importante para o sucesso da terapia (GBM – GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2018).

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi ampliar os conhecimentos sobre o diagnóstico, avaliação e tratamento do melanoma avançado, com ênfase nas vantagens das terapias utilizadas e os avanços nas descobertas de novos métodos terapêuticos.

3 METODOLOGIA

Foi realizada revisão bibliográfica observando todas as publicações disponíveis nas bases Medline e Lilacs com data anterior a junho de 2018. Para a localização, foram usados os seguintes descritores de assunto da Biblioteca Virtual em Saúde BVS/BIREME, em português, e seus congêneres em espanhol e inglês: "melanoma cutâneo/skin melanoma" e "tratamento melanoma cutâneo/skin melanoma treatment". A seguir, a busca foi ampliada, utilizando os termos "imunoterapia" e "terapia alvo". Outra estratégia utilizada para identificar estudos foi estender a busca às referências bibliográficas dos artigos selecionados.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Câncer de pele tipo melanoma

Com origem nos melanócitos, que são células dendríticas produtoras de melanina, o melanoma é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células anormais da pele, causado por mutações ou defeitos genéticos do DNA. Não se sabe ao certo como esses fatores causam a doença, apesar de se conhecer os fatores que aumentam as chances de uma pessoa desenvolver o melanoma. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pele estão a exposição excessiva ao sol sem proteção, onde os raios ultravioletas (raios UV) podem danificar o DNA das células da pele, por mutações genéticas hereditárias (histórico familiar), queimadura grave de sol, melanoma recorrente, nevos em grande quantidade, xeroderma pigmentosa, imunossupressão e idade (ACCAMARGO, 2018). A Figura 2 mostra a representação esquemática da origem do melanoma cutâneo.

■ Reprodução descontrolada das células - Formação de tumor primário

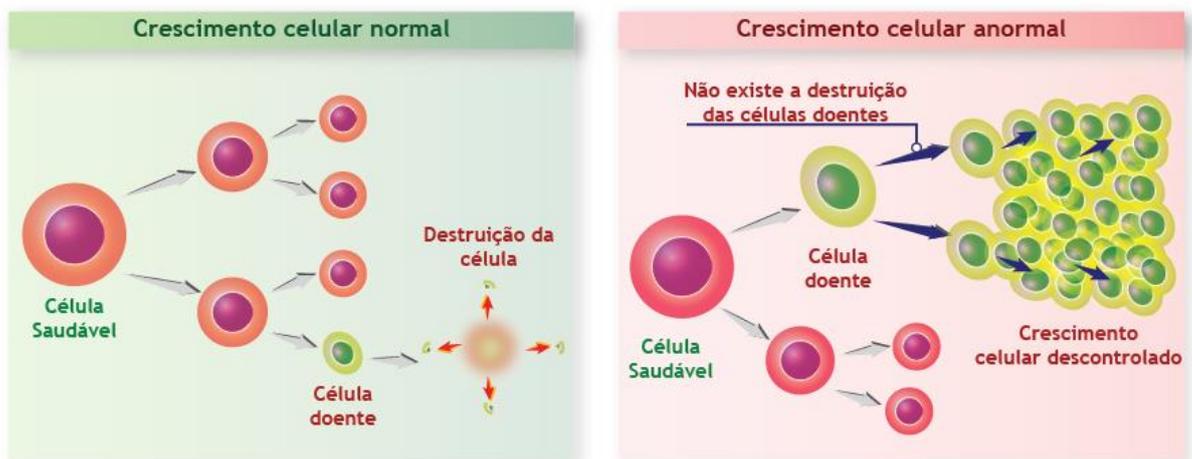


Figura 2: Representação esquemática da proliferação de células melanocíticas.

Fonte: (Oncomais, 2014).

O melanoma hereditário tem alterações nos genes eliminadores de tumor, como a proteína p16 e CDK4, impedindo-os de controlar o crescimento celular. Nas mutações não hereditárias a mais comum é a alteração no gene BRAF que controla o crescimento das células da pele (ACS - American Cancer Society, 2018).

O melanoma cutâneo possui subtipos que são classificados de acordo com o seu desenvolvimento e padrão de crescimento das células neoplásicas. São os estágios que determinam a extensão e a gravidade da doença, auxiliando o médico especialista na melhor escolha para o tratamento. Apesar de ser um câncer menos comum pode se espalhar por outros locais do corpo como mucosas e vísceras com facilidade e se tornar fatal.

Os estágios podem ser classificados como (Figura 3):

- Estágio 0, também conhecido como disseminativo superficial ou melanoma *in situ*: são quando as células neoplásicas se encontram somente na epiderme (crescimento horizontal), ou seja, ainda não se desenvolveram para camadas mais profundas da pele, podendo levar meses ou anos para que a evolução na fase vertical aconteça.
- Estágio 1 e 2 ou melanoma nodular: é um subtipo mais agressivo que possui rápida expansão vertical, podendo atingir as camadas subjacentes da epiderme, porém sem capacidade de metastatização. O tumor pode apresentar de 1 a 4 mm de espessura, com ou sem ulceração.
- Estágio 3 ou melanoma lentigo maligno: suas maiores frequências são na região da cabeça e do pescoço. O tumor pode apresentar qualquer espessura, com ou sem ulceração. Possui fase de crescimento lenta acometendo indivíduos mais velhos, acima dos 60 anos, podendo se espalhar para locais próximos do tumor primário, como gânglios linfáticos, linfonodos ou outros locais da pele.
- Estágio 4: melanoma acrolentiginoso ou metastático, é a fase mais grave da doença, onde o câncer pode ter se espalhado para vários locais do corpo como vísceras (pulmão, fígado, trato gastrointestinal) ou outros locais mais distantes da pele; em regiões como palmoplantares e peri ou subungueais. Pode apresentar pouca pigmentação dificultando seu diagnóstico devido sua semelhança com outras patologias cutâneas, do tipo úlceras de pressão, verrugas plantares, onicomicoses ou distrofias ungueais (NIH - National Cancer Institute, 2017).

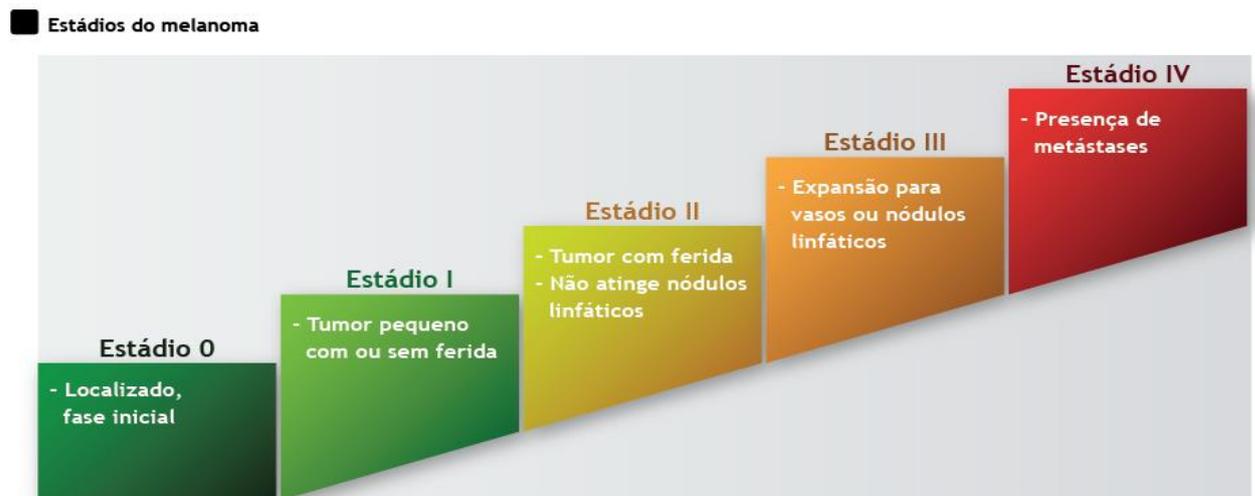


Figura 3: Esquema com visualização da classificação e identificação dos estágios do melanoma
Fonte: (Oncomais, 2014).

É possível fazer um autoexame observando sinais que ajudam na identificação e detecção de algum nevo suspeito usando o método ABCDE (Figura 4):

- Assimetria: onde uma metade não é igual a outra metade da pinta;
- Bordas: são irregulares podendo ser chanfradas, dentadas,
- Cor: ela não possui cor uniforme, podendo ter cores como marrom, preto ou até azul, vermelho ou branco,
- Diâmetro: a pinta possui tamanho maior do que 6mm,
- Evolução: mudanças que acontecem na lesão (aumento de tamanho, descamação, sangramentos) (ACCAMARGO, 2018).

ABCDE regras para identificação dos sinais de perigo

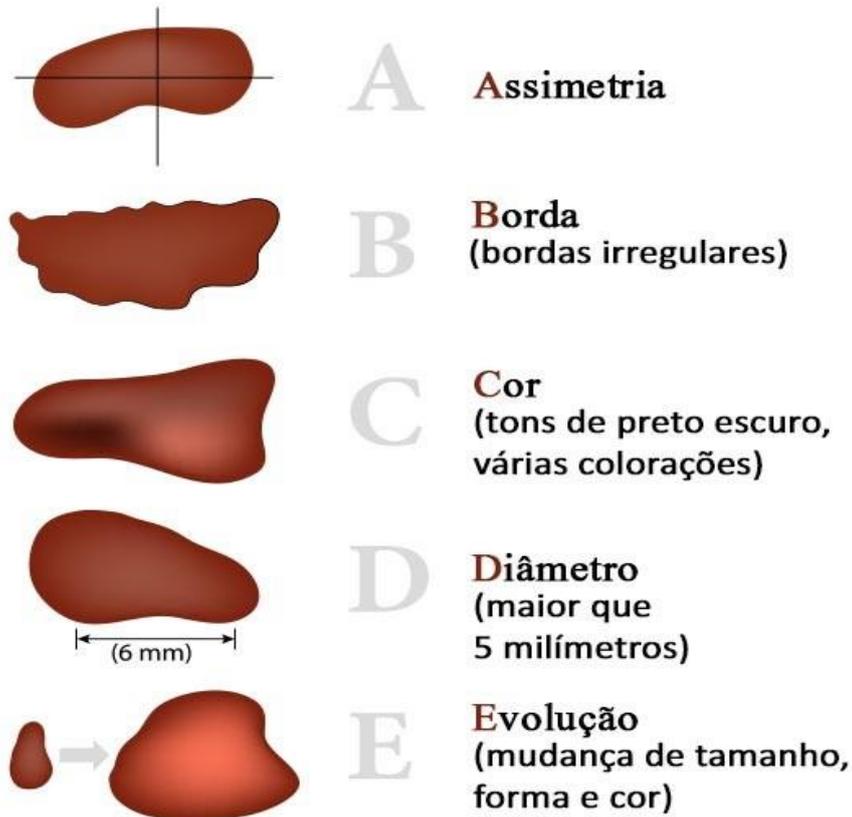


Figura. 4: Regras para realização do autoexame e identificação de lesões suspeitas.

Fonte: (Saúde Novartis,2017).

Há também o exame de dermatoscopia pelo qual o médico utiliza-se um dermatoscópio, que é um aparelho para método diagnóstico não invasivo que possui uma lente de aumento especial com fonte de luz própria para observar a pele. Ele permite visualizar com mais clareza os padrões arquiteturais das manchas, tornando-se visíveis e analisáveis por métodos objetivos e subjetivos, avaliando e diferenciando as lesões pigmentadas cutâneas (BRECHTBUHL, 2014).

A biópsia é o procedimento cirúrgico realizado para a confirmação ou não do diagnóstico, permitindo fazer uma análise pormenorizada dos tecidos afetados no qual consiste da remoção de uma pequena quantidade de tecido utilizando técnicas que preservam a lesão inteira de modo que a espessura do câncer e sua margem

possam ser retiradas com cuidado. O tecido removido então é enviado para exame anatomopatológico para ser analisado ao microscópio por um patologista.

A imunohistoquímica é muito útil na identificação de certos tipos de cânceres. Por exemplo, na biópsia de um linfonodo contendo células cancerígenas, não é possível identificar se ali é o foco inicial da doença ou se são células metastáticas de outros locais infectados. Se o câncer teve início no nódulo linfático, o diagnóstico correto seria linfoma. Se o câncer iniciou em outro local do corpo e se espalhou para o nódulo linfático, poderia ser um câncer metastático. Esta distinção é muito importante pois pode interferir no tratamento (ONCOGUIA, 2015).

O método imunohistoquímico consiste em um anticorpo ligar-se a antígenos que se encontram no interior da célula. Cada anticorpo reconhece o antígeno que se encaixa em sua estrutura de modo que cada célula possui um antígeno específico que irá atrair o anticorpo que se liga com o seu antígeno. Para avaliar se os anticorpos foram atraídos para essas células, os elementos químicos que serão adicionados devem chegar à célula e mudar de cor somente se um determinado anticorpo estiver presente (Figura 5).

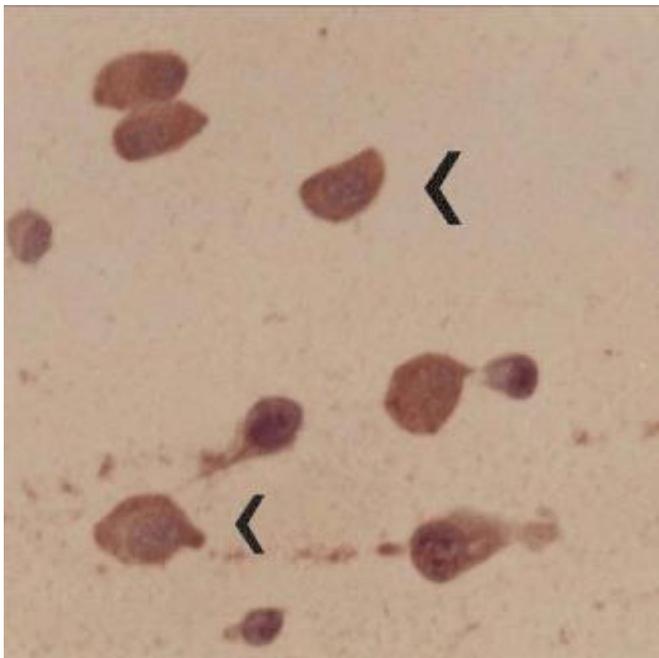


Figura 5: Imunohistoquímica com MB-45 confirmando presença de células de melanoma.

Fonte: (Acta Cir. Bras. vol.20 no.5, 2005)

Existem centenas de anticorpos que são utilizados em exames de imunohistoquímica. Alguns bastante específicos reagem apenas à presença de um tipo de câncer; outros podem responder a vários tipos de câncer, por isso, vários

anticorpos podem ser testados para definir o tipo de câncer. Juntamente com a análise microscópica após a biópsia, a sua localização e outras informações sobre o paciente, é possível classificar o câncer de uma forma mais precisa e escolher o tratamento mais efetivo (ONCOGUIA, 2015).

Outras técnicas utilizadas no diagnóstico do melanoma são a microscopia eletrônica, a citometria, a citogenética e a hidridização fluorescente *in situ*.

Na microscopia eletrônica utiliza-se o microscópio eletrônico, que é um equipamento mais moderno do que o óptico e que possui um poder de ampliação 1000 vezes maior do que o microscópio comum. Essa característica pode ajudar na visualização de pequenos detalhes essenciais para a identificação exata do tipo de câncer, como o melanoma, que possui minúsculos corpos no interior das células chamados de melanossomas, diferenciando assim sua morfologia de outros tipos de câncer (ONCOGUIA, 2015).

A citometria de fluxo pode ser utilizada para medir a quantidade de DNA nas células cancerosas (ploidia). Em geral, os tumores diplóides são assim classificados quando a quantidade de DNA é normal, possuem baixa fração de proliferação celular associando-se a um comportamento biológico favorável quando comparados com os aneuplóides. Os aneuplóides, possuem quantidade anormal de DNA e tendem a ser mais agressivos (se espalham mais rapidamente e são mais difíceis de tratar) do que os diploides (FLEURY, 2014).

A citometria de fluxo mede a porcentagem de células numa amostra que se encontra em um estágio de divisão celular chamada de síntese ou fase S. Quanto mais células na fase S, mais rápido o crescimento e mais agressivo o câncer (ONCOGUIA, 2015).

A citogenética é uma técnica de análise dos cromossomos para identificação de alterações genéticas que podem causar doenças. Vários tipos de alterações cromossômicas podem ser encontrados nas células cancerosas:

- Translocação - Significa que parte de um cromossomo se rompeu e agora está localizado em outro cromossomo.
- Inversão - Significa que parte de um cromossomo está de cabeça para baixo (em ordem inversa), mas ainda ligado ao cromossomo.
- Supressão - Indica que parte de um cromossomo foi perdida.
- Duplicação - Acontece quando parte de um cromossomo foi copiado, e muitas cópias são encontradas na célula.

Além da identificação do câncer, a citogenética pode contribuir para prever quais tipos de quimioterapia serão mais eficazes (ONCOGUIA, 2015).

A Hibridização fluorescente *in situ* (FISH), assim como a citogenética, é utilizada para a análise dos cromossomos geneticamente modificados, porém, com uma avaliação mais rápida por não haver necessidade de cultivo de células em laboratório para realização do teste.

Existem ainda outros recursos para descoberta de uma possível metástase do melanoma através de tomografia, raio-X, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) (ACCamargo, 2018).

4.2 Tratamento

4.2.1 Cirurgia

Antes de dar início à conduta terapêutica deve-se avaliar diversos fatores e informações importantes para a classificação da extensão e evolução do melanoma. Assim, dá-se a escolha acertada de uma terapia com menos efeitos colaterais e mais efetiva ao tratamento (BRECHTBÜHL, 2014).

Para se realizar o exame anatomopatológico de melanoma cutâneo primário de pele deve-se reunir informações histológicas imprescindíveis para a prognose, são dados como espessura tumoral (denominada espessura de Breslow ou simplesmente Breslow), número de mitoses por milímetro quadrado na derme, presença ou não de ulceração microscópica, nível de Clark (nível anatômico de invasão) (Figura 6), presença ou não de satelitose microscópica e margens cirúrgicas (Tabela 1) (BRECHTBÜHL, 2014).

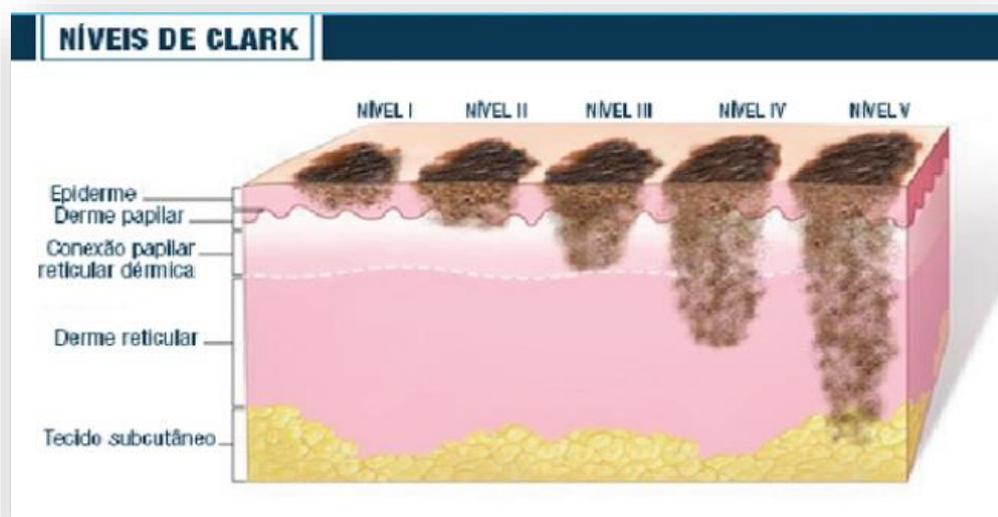


Figura 6: Esquema ilustrativo dos níveis de Clark.

Fonte: (Instituto Lado a Lado Pela Vida, c2018).

Através da análise do anatomopatológico juntamente com as informações coletadas, identifica-se o estágio da doença. Levando em consideração fatores como idade e saúde geral do paciente, o médico definirá qual a conduta terapêutica adequada para cada tipo de situação. As principais opções de tratamento para pacientes com câncer de pele do tipo melanoma podem incluir a cirurgia, a imunoterapia, a terapia alvo, a quimioterapia e a radioterapia, podendo até haver uma combinação desses tratamentos (ACS, 2017).

Tabela 1: Relação entre as margens cirúrgicas recomendadas e o índice de Breslow.

Espessura Tumoral (mm)	Margens (cm)
In situ	0,5 – 1,0
0 - 1	1,0
1 - 2	1,0 – 2,0
2 - 4	2,0
> 4	2,0 ou +

* A margem de 1 cm é apropriada em áreas anatomicamente restritas como a face

Fonte: (BRECHTBÜHL, 2014).

A excisão cirúrgica com margem adequada é o tratamento de escolha com alto potencial curativo para melanomas malignos em estádios iniciais e, quando possível, tratamento de eleição da doença metastática, levando-se a uma sobrevivência mais longa. O tratamento cirúrgico do melanoma cutâneo é dividido em duas etapas. Na primeira delas obtém-se o diagnóstico e delimita-se o microestadiamento do tumor. Havendo a confirmação da lesão como melanoma, realiza-se a segunda etapa do tratamento cirúrgico, que tem como objetivo a retirada de algum possível tumor residual e para tanto requer margens mais amplas, sempre se utilizando de informações como espessura do tumor reveladas no exame anatomopatológico e sua localização anatômica (RAMOS, 2009)

Algum tempo atrás a linfadenectomia, que é a retirada total dos linfonodos sentinela (primeiro linfonodo responsável pela drenagem linfática do tumor), era um procedimento eletivo, como modo de prevenção de uma disseminação subsequente. Hoje sabe-se que esse procedimento traz efeitos secundários consideráveis e taxas de morbidade não desprezíveis, onde, a curto, médio ou longo prazo podem ocorrer o linfedema, que é o acúmulo de líquido drenado pelos linfonodos nos membros (braço/perna), comprometendo o movimento destes. Por isso é necessário o acompanhamento clínico dos linfonodos para pacientes que apresentaram tumor com espessura menor que 0,76mm, ao passo que pacientes que apresentem tumores com maior espessura é preconizado a biópsia de linfonodo sentinela (GBM – Grupo Brasileiro de Melanoma, 2018).

A cirurgia é uma conduta de primeira escolha para os estágios iniciais e sem confirmação de metástases do melanoma, mas em casos onde houve uma invasão ganglionar (estádio III), a ressecção cirúrgica é apenas parcialmente eficaz, necessitando fazer uma combinação de terapêuticas que poderão aumentar a qualidade de vida e em alguns casos a sobrevida do paciente (RAMOS, 2009).

A cirurgia tem como vantagem a retirada de todas as células malignas do local, aumentando assim as chances de cura e diminuindo a probabilidade de metastatização, principalmente nos estágios iniciais da doença, seja como monoterapia ou com terapia adjunta. No entanto, as desvantagens associadas a cirurgia são que com a metastatização do tumor, alguns locais ficam impossibilitados de serem cirurgicamente tratados como: pulmão, cérebro ou fígado. Além de, por se tratar de procedimento invasivo, estar mais suscetível a infecções na pele, especialmente quando em lesões maiores (RAMOS, 2009).

4.2.2 Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade de tratamento paliativo, que utiliza radiações ionizantes para destruir ou inibir o crescimento das células cancerosas que formam um tumor, utilizada principalmente em tumores recorrentes após cirurgia da pele e/ou gânglios linfáticos, no sistema nervoso central, na coluna vertebral e nos ossos (SCF – SKIN CANCER FOUNDATION, 2018).

O melanoma é considerado um tumor resistente à radioterapia quando comparado aos outros tipos de câncer, de modo que seu uso é como terapia adjuvante com o intuito de impedir a propagação do câncer e alívio dos sintomas da doença. No entanto, essa terapia possui muitos efeitos colaterais, sendo necessário uma ampla avaliação do valor de risco/benefício para o paciente antes da escolha definitiva dessa conduta terapêutica (NOVARTIS, 2017).

A terapia de radiação possui resultados muito promissores quando usada em combinação com inibidores do checkpoint imunológico (anti-CTLA 4/ anti-PD1), onde o chamado efeito abscopal da radiação age tanto aumentando a resposta imune antitumoral a essas drogas quanto reduzindo o tamanho do tumor para que as drogas possam ter maior eficiência. Esse efeito abscopal é uma espécie de efeito sistêmico da radiação, onde o efeito citotóxico da radiação causa a liberação de moléculas que irão ativar células apresentadoras de antígenos, que irão apresentar os antígenos tumorais para os linfócitos CD8+ e que, por sua vez, irão atuar tanto no sítio tumoral quanto no metastático, atravessando a corrente sanguínea, através da imunidade mediada por células T. (FERRIGNO, 2016).

4.2.3 Quimioterapia

Quimioterapia é uma terapêutica que tem como base a infusão de fármacos citotóxicos que, apesar de seu uso ser bem difundido, os resultados encontrados na abordagem do tratamento do melanoma metastático são ainda hoje bastante decepcionantes, com baixa taxa de resposta (TR) e nenhum aumento na sobrevida livre de progressão (SLP).

Existem vários fármacos quimioterápicos que podem ser usadas para tratar o melanoma: Dacarbazina (também chamada DTIC), Temozolomida, Nab-paclitaxel, Paclitaxel, Cisplatina, Carboplatina, Vimblastina (SCF, 2018). Esses fármacos são

administrados sozinhos, ou combinados com outras drogas, porém não existe ainda resultados comprobatórios de que há uma melhora na TR ou na SLP.

Até meados de 2010, as alternativas para o tratamento do melanoma metastático se restringiam fundamentalmente à Dacarbazina isolada ou em combinação, interleucina-2 (IL-2) em altas doses e, ainda que não universalmente aceita, a combinação de quimioterapia e citocinas, denominada bioquimioterapia. Alguns estudos sugerem que a combinação de fármacos quimioterápicos e imunoterápicos podem apresentar melhores resultados quando comparado ao uso de um único fármaco. Porém esse tipo de tratamento não tem se demonstrado eficaz, além de causar diversos efeitos colaterais devido à destruição de células saudáveis, aumento da toxicidade, não atravessar a barreira hematoencefálica - incapacitando o uso em caso de metástase cerebral - e falhando no objetivo principal que é o aumento significativo da SLP (SANTOS, 2014).

4.2.4 Imunoterapia

O sistema imunológico possui células de defesa que protegem nosso corpo contra agentes externos, ou seja, agentes que não são naturais de nosso organismo, impedindo assim a contaminação com alguma substância ou desenvolvimento de alguma enfermidade. Assim, a imunoterapia é o uso de medicamentos produzidos através de proteínas naturais que estimulam o sistema imunológico de uma pessoa a reconhecer e destruir as células cancerígenas de forma mais eficaz (NIH, 2018). Ao inibir os checkpoints do sistema imunológico, os imunoterapêuticos aumentam ou estimulam “de novo” a resposta antitumoral para matar as células cancerígenas, em vez de agir diretamente sobre elas, assim como os quimioterápicos e terapias-alvo.

4.2.4.1 Terapia com Inibidores do Ponto de Verificação (Checkpoint) Imunológico:

Estudos científicos recentes permitiram a descoberta dos mecanismos de regulação do sistema imunológico, onde foi descoberto que os linfócitos T possuem proteínas de “ponto de checagem” em sua superfície, impedindo que estas sejam atacadas pelas células de defesa do corpo. As células de melanoma utilizam esse mesmo sistema, tornando-se assim “invisíveis” ao sistema imunológico natural do corpo. No entanto existem medicamentos desenvolvidos através dessas proteínas,

que inibem o ponto de checagem aumentando assim a possibilidade de as células cancerígenas serem identificadas e atacadas pelo sistema imunológico (NIH, 2018).

- **Inibidor de CTLA-4:**

O CTLA-4 é uma proteína presente na superfície dos linfócitos T, responsável por diminuir a ativação linfocitária e consequentemente a resposta imune. O Ipilimumab é um medicamento a base de anticorpos monoclonais que inibe o CTLA-4, estimulando a resposta imunológica contra as células melanocíticas (Figura 7). Esse medicamento possui efeitos colaterais comuns, como fadiga, diarreia, erupções cutâneas e pruridos, e também pode levar a efeitos secundários mais graves como problemas intestinais, no fígado, glândulas hormonais, nervos, pele, olhos ou outros órgãos. Em alguns casos esses efeitos colaterais podem ser fatais. Por isso é muito importante conversar com o médico sobre qualquer efeito colateral, onde ele poderá interromper o tratamento e prescrever o uso de corticoides para suprimir o sistema imunológico (ONCOGUIA, 2016).

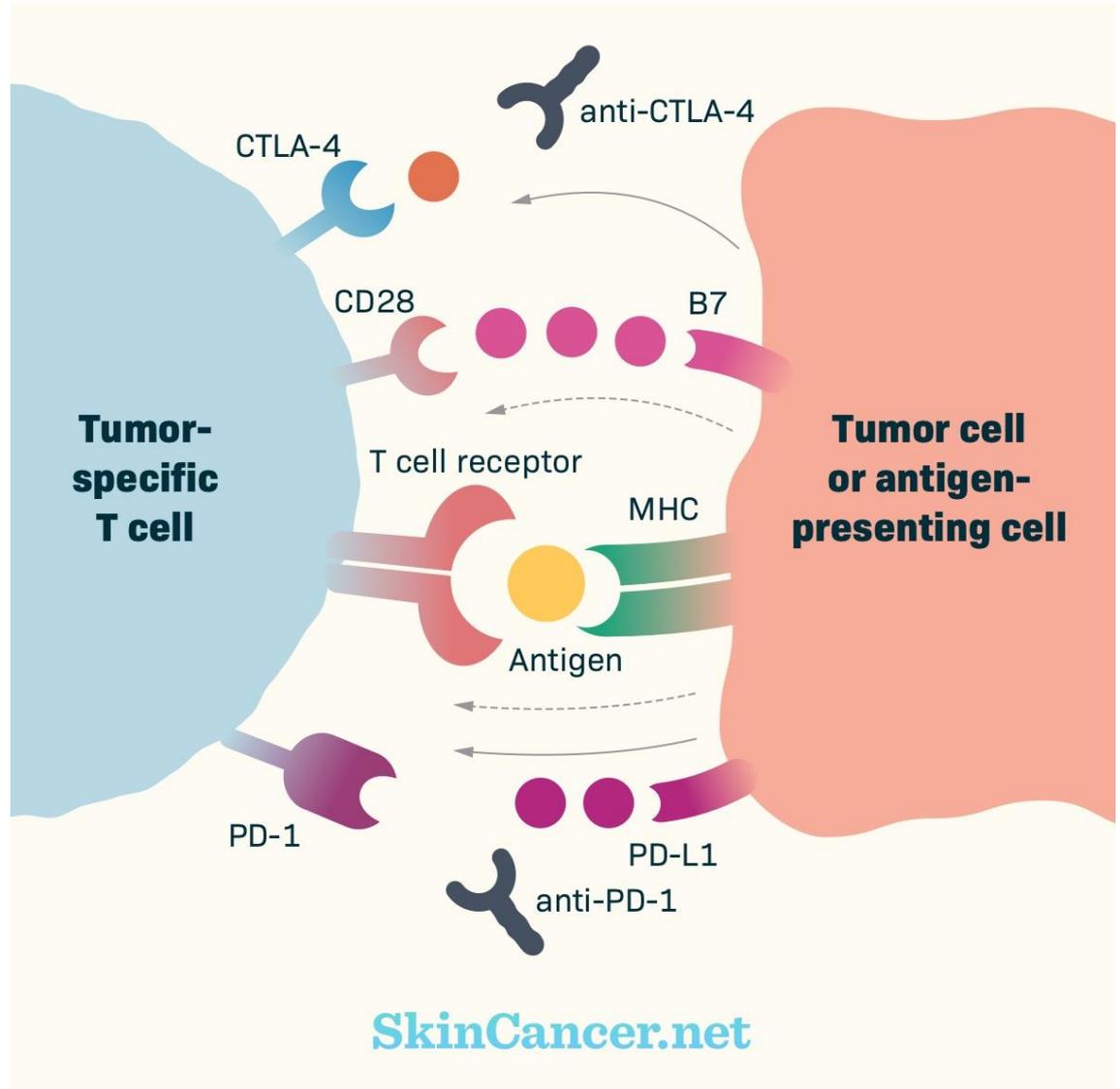


Figura 7: Representação esquemática da administração de anticorpos monoclonais para inibição da proteína CTLA-4.

Fonte: Skincancer.net, (2018).

- **Inibidores de PD-1:**

A PD-1 é uma proteína na superfície dos linfócitos T que colabora para manter as respostas imunes do corpo sob controle. Quando a PD-1 se liga a outra proteína chamada PDL-1 em uma célula cancerosa, ela impede que os linfócitos T matem a célula cancerosa. Os inibidores da PD-1 se ligam à PDL-1 estimulando assim a liberação de linfócitos T que irão atacar as células do melanoma, podendo muitas vezes diminuir o tamanho do tumor e aumentando a sobrevivência dos pacientes (NIH, 2018). Porém ainda possui muitos efeitos colaterais que podem, em alguns casos, ser fatais, uma vez que seu mecanismo de ação é impedir a regulação da

resposta imunológica, levando o organismo a atacar outras partes saudáveis como intestinos, fígado, pulmões, rins e outros locais, sendo necessário até a interrupção do tratamento (ONCOGUIA, 2016) (Figura 8).

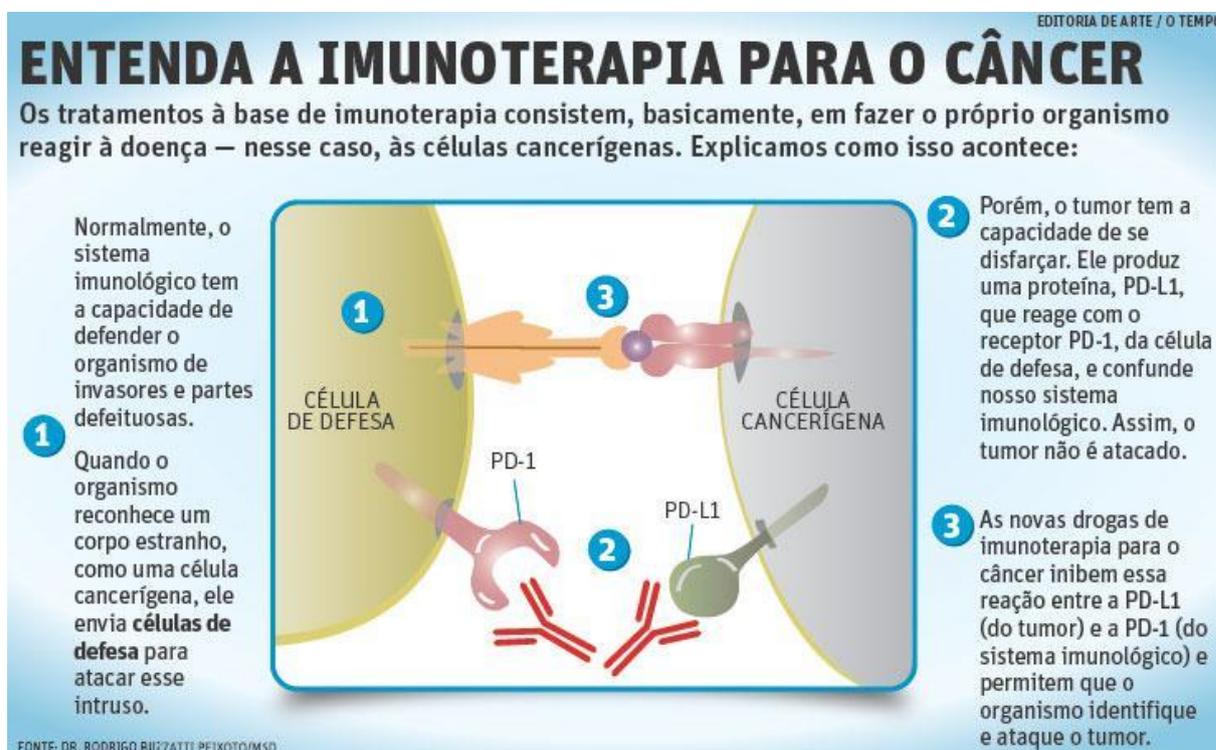


Figura 8: Representação esquemática da inibição da proteína PD-L1 na superfície tumoral.

Fonte: Skincancer.net, (2018).

4.2.4.2 Citocinas

4.2.4.2.1 Interferon-alfa e Interleucina-2

São proteínas que estimulam o sistema imunológico geral do organismo, onde o Interferon- α afeta a divisão das células cancerígenas diminuindo o crescimento destas; e a Interleucina-2 estimula o crescimento e atividade de linfócitos que são células que atacam e matam as células cancerígenas (NIH, 2018).

Para obter efeito significativo são administrados em altas doses, porém, por sua toxicidade alta, deve-se ter cuidado na escolha do tratamento, sendo mais indicado a pacientes que possuem menos comorbidades e idade mais jovem (FERREIRA, 2014).

Quando as citocinas são utilizadas com quimioterápicos temos a bioquimioterapia que foi desenvolvida na tentativa de superar a resistência ao tratamento no melanoma metastático. São frequentemente utilizadas as

combinações com Cisplatina, Vimblastina, Dacarbazina, IL-2 e IFN α (GOMES; LOBO E COSTA, 2012). Entretanto, apesar de se obter um aumento na taxa de respostas e na sobrevida livre da doença, não ocorre o mesmo resultado com o aumento da taxa de sobrevida global dos doentes, além de possuir diversos efeitos colaterais como sintomas gripais, toxicidade cardiovascular, hepatotoxicidade, efeitos gastrintestinais, neuro e nefrotoxicidade e hipotireoidismo (MARKOVIC et al., 2007; KIRKWOOD et al., 2008).

4.2.5 Terapias Alvo (Terapias Direcionadas)

Terapias-alvo são fármacos ou outras substâncias que bloqueiam o crescimento ou disseminação de um câncer, interferindo em moléculas específicas (moléculas alvo) que estão envolvidas no crescimento, progressão e disseminação do câncer. As terapias alvo diferem da quimioterapia de várias maneiras:

- Agem em moléculas específicas associadas ao câncer, enquanto a maioria dos quimioterápicos padrão atua em todas as células que se dividem rapidamente, seja normal ou cancerosa.
- Os fármacos são deliberadamente escolhidos ou desenhados para interagir com seu alvo, enquanto a maioria dos quimioterápicos foram identificados por causa de sua capacidade de matar células.
- São frequentemente citostáticos (bloqueiam a proliferação tumoral) enquanto os agentes quimioterápicos padrão são citotóxicos (matam a célula tumoral) (NIH, 2018).

A novidade no tratamento para o melanoma metastático são as terapias direcionadas para o câncer de pele melanoma. A terapia alvo inibe o crescimento e sobrevivência das células cancerígenas do melanoma, agindo em vias de sinalização intracelulares, ou nas alterações genéticas da doença fazendo com que se tornem uma terapêutica mais eficaz, específica e com menos danos colaterais (RAMOS, 2012).

4.2.5.1 Vias de sinalização MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno)

As vias MAPK se tornam ativas quando há fosforilação de resíduo de tirosina e treonina, ambas catalisadas por quinase ativadora da MAP quinase (MEK). Estando associadas a transferência de sinais para proliferação celular e sobrevivência da superfície celular, elas migram para o núcleo celular, onde

fosforilam um conjunto de moléculas responsáveis pela transcrição, iniciando, deste modo, a proliferação celular (GUYOTI, 2009).

Estudos mostram que no desenvolvimento e manutenção de tumores malignos pode ocorrer o envolvimento de proteínas quinases por rearranjo genômico; por exemplo, em uma mutação no gene que codifica a proteína quinase B-raf (BRAF), da serina /treonina quinase, onde 90% das mutações resultam em uma substituição de valina por glutamato no aminoácido 600 (v600E) (GUYOTI, 2009).

4.2.5.2 Inibidor de BRAF

O BRAF produz uma proteína reguladora de células da pele, fazendo com que elas se multipliquem apenas quando o crescimento é necessário. No entanto, mutações específicas no BRAF como a v600E (presente em cerca de 50% de todos os pacientes com melanoma), e duas outras versões defeituosas menos frequentes do BRAF (v600K e v600D), produzem uma versão anormal da proteína que permanece ligada. Isso leva ao crescimento celular fora de controle, levando ao desenvolvimento do câncer (SCF, 2018) (Figura 9).

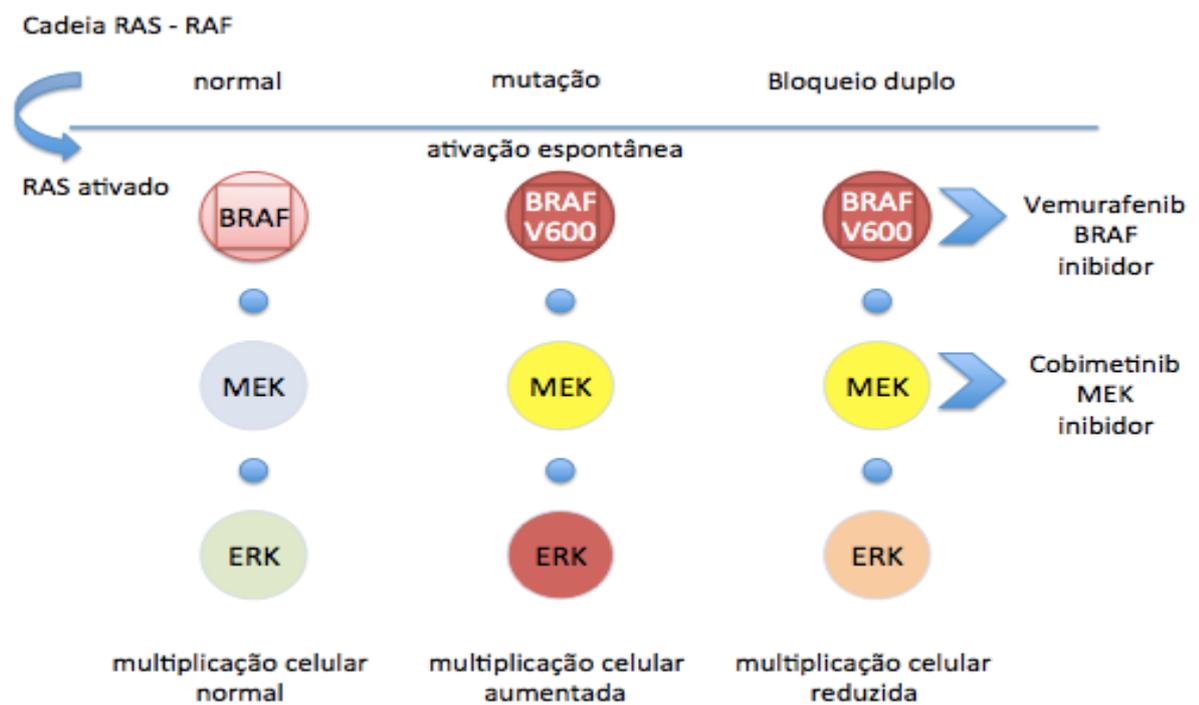


Figura 9: Representação esquemática da multiplicação celular normal e da mutação na proteína BRAF.

Fonte: Conexãoanticancer.com.br, 2018.

O primeiro inibidor de BRAF testado foi o Sorafenib, porém este não se tratava de uma droga seletiva ao gene mutante BRAF v600E. Isso fez com que os resultados não fossem bem-sucedidos, levando a inúmeros efeitos secundários graves, sem eficácia no tratamento associado a agentes quimioterápicos (Dacarbazina ou Temozolamida) ou em monoterapia (FINN; MARKOVIC e JOSEPH, 2012).

Posteriormente surgiram inibidores de BRAF altamente seletivos – o Vemurafenib - capazes de silenciar o mutante BRAF (V600E), com resultados animadores como: regressão tumoral em 81% dos pacientes com melanoma metastático que possuem a mutação BRAF (V600E). Estudos de fase I e II revelaram alta atividade deste inibidor para melanomas em estágio avançado e com a presença de mutação BRAF (V600E). Um estudo de fase III controlado e randomizado comparou o Vemurafenib com a Dacarbazina, revelando uma melhoria da taxa de resposta (48% vs 5%), da sobrevida livre de doença (5.3 versus 1.6 meses) e da sobrevida aos 6 meses (84% vs 64%). O tratamento com Vemurafenib foi também associado a uma redução de 63% no risco de morte (GOMES, 2012).

Embora os inibidores seletivos BRAF tenham proporcionado um grande avanço no tratamento do melanoma, resistências a este tratamento têm sido observadas com uma redução da sobrevida livre de doença (6 meses). O estudo de fase 2 de seguimento de pacientes previamente tratados demonstrou uma taxa de resposta confirmada de 53% com uma duração mediana de 6,8 meses de resposta. Finalmente, um ensaio clínico randomizado de fase 3 de pacientes não tratados comparou o Vemurafenib à Dacarbazina demonstrando melhorias na RR (48% versus 5%), sobrevida livre de progressão (5,3 versus 1,6 meses), porcentagem de pacientes vivos aos seis meses (84 % versus 64%) com uma redução de 75% no risco de morte (FINN; MARKOVIC e JOSEPH, 2012).

Alguns dos efeitos colaterais do tratamento com os inibidores BRAF são: artralgia, fadiga, elevação de aminotransferase, náusea, vômito e diminuição da função renal foram relatados como efeitos colaterais gerais (SCF, 2018).

Tem sido observado que a maioria dos pacientes acaba desenvolvendo resistência ao tratamento e o melanoma começa a crescer e avançar novamente. Para retardar a resistência e aumentar o tempo de sobrevivência, os cientistas

desenvolveram dois outros tratamentos direcionados, um direcionado ao BRAF e outro direcionado a uma molécula relacionada chamada MEK (SCF, 2018).

Outro inibidor seletivo BRAF que têm demonstrado resultados significantes é o Dabrafenibe que, assim como o Vemurafenibe, possui altos valores (comparados com a terapêutica tradicional) de taxa de respostas, sobrevida livre de doença e, apesar do pequeno número de testes, demonstrou uma eficácia no tratamento de melanoma metastático cerebral (GOMES, 2012).

4.2.5.3 Inibidores de MEK (Inibidores da cinase regulada por sinal extracelular mitógeno-ativado)

A inibição do MEK bloqueia a proliferação celular e induz a apoptose, através da inibição da transdução de sinal bloqueando os sinais que serão passados de uma molécula para outra dentro de uma célula. Ao se bloquear esses sinais há a morte das células cancerosas (GBM – GRUPO BRASILEIRO MELANOMA, 2018).

Os inibidores de MEK são também seletivos do gene BRAF (v600E), e estão na mesma via de sinalização no interior das células que o gene BRAF. Os medicamentos que bloqueiam a proteína MEK também ajudam no tratamento de melanomas com alterações no gene BRAF. São empregados para tratamento de melanomas avançados ou que não podem ser removidos com cirurgia.

Os efeitos colaterais comuns podem incluir erupções cutâneas, náuseas, diarreia, inchaço e sensibilidade à luz solar. Os efeitos colaterais raros, mas importantes, podem incluir problemas cardíacos, hemorragia, perda de visão, problemas pulmonares e infecções de pele (ONCOGUIA, 2016).

Usado em combinação, o Dabrafenibe e o Trametinibe produzem respostas mais rápidas e taxas de resposta mais altas em pacientes com melanoma metastático do que o agente ou o Vemurafenibe isoladamente. O princípio por trás dessa terapia de combinação é que, mesmo quando o inibidor de BRAF encontra resistência na inibição do melanoma, o inibidor de MEK retarda ainda mais a progressão da doença, bloqueando a MEK, pelo menos retardando o avanço do melanoma (SCF, 2018).

Em 2018, o FDA aprovou ainda outra terapia direcionada combinada para o melanoma inoperável ou metastático do estágio IV. A terapia combina dois novos medicamentos orais, o bloqueador BRAF Espirfenibe e o bloqueador MEK Binimetinibe, que são usados apenas em combinação. A terapia produziu alguns dos

melhores resultados já alcançados para o melanoma estágio IV. Tal como acontece com os doentes em combinação de Vemurafenib-Cobimetinib e Dabrafenibe-Trametinibe, os que recebem esta terapêutica têm uma progressão da doença mais lenta e uma sobrevida global mais longa do que aqueles em Vemurafenibe ou Dabrafenibe isoladamente, embora também sofram menos efeitos secundários graves (SCF, 2018).

O efeito colateral grave mais comum das terapias direcionadas é a formação de câncer de pele não-melanoma, especialmente carcinomas de células escamosas, a maioria dos quais são pequenos ou superficiais e podem ser tratados de forma eficaz. Outros efeitos colaterais incluem fadiga, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal e artralgia (SCF, 2018).

4.2.5.4 Inibidores da angiogênese

A angiogênese tem um papel importante no desenvolvimento do melanoma e também de outros tumores. Os melanócitos malignos têm a capacidade de libertar fatores angiogênicos (como o fator de crescimento vascular endotelial – VEGF 2 e 3 – e o fator de crescimento de fibroblastos – FGF), eles são responsáveis pela neovascularização tumoral que promove a linfangiogenese e a metastatização. Esses inibidores bloqueiam o crescimento de novos vasos sanguíneos induzindo à apoptose das células endoteliais e a redução da pressão intersticial poderá restringir o crescimento do tumor primário e o das metástases. Um dos maiores obstáculos assenta na estrutura anormal dos vasos sanguíneos tumorais, bem como na alteração da permeabilidade vascular (RAMOS, 2009).

A incidência de melanoma continuou a aumentar nos últimos 30 anos. Assim, o desenvolvimento de terapias eficazes para tratar melanoma primário e metastático é essencial. Embora os avanços na terapia dirigida e na imunoterapia tenham proporcionado novas opções terapêuticas para o tratamento do melanoma, o futuro da terapia do melanoma é desenvolver novos medicamentos ou melhorar o uso daqueles prontamente disponíveis. A Tabela 2 sumariza os novos medicamentos utilizados no tratamento do melanoma cutâneo, aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Tabela 2: Relação de medicamentos aprovados pelo FDA e Anvisa para tratamento do melanoma cutâneo.

Medicamentos	FDA (Food and Drug Administration)	Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
Dacarbazina	Sim	Sim
Interferon-alfa-2	Sim	Sim
Interleucina	Sim	Sim
Vemurafenibe	Sim	Sim
Ipilimumabe	Sim	Sim
Dabrafenibe	Sim	Sim
Trametinibe	Sim	Sim
Nivolumabe	Sim	Sim
Pembrolizumabe	Sim	Sim
Cobimetinibe	Sim	Sim
Talimogene laherpa-repvec	Sim	Não
Espirfenibe	Sim	Não
Binimetinibe	Sim	Não

Fonte: Mattia et. al, 2018; Anvisa, 2018.

5. CONCLUSÃO

Após o término desse estudo, conclui-se que apesar da Imunoterapia e terapia alvo serem abordagens eficazes no tratamento do melanoma metastático, combatendo a proliferação das células cancerígenas, com efeitos colaterais leves e impedindo a reincidência do tumor, aumentando assim o tempo de sobrevida livre de doença, necessita-se de mais estudos para avanços na melhoria de combinações terapêuticas e medicamentos mais eficientes

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O que é melanoma? - Melanoma Metastático. Saúde Novartis, 26/02/2017. Disponível em: <https://saude.novartis.com.br/melanoma-metastatico/o-que-e-melanoma/>. Acesso em set. 2018.
2. BIÓPSIA incisional e excisional. Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica. Disponível em:< <https://www.sbcd.org.br/procedimentos/oncologicos/biopsia-incisional-e-excisional/>>. Acesso em set. 2018.
3. ESTUDOS especiais das amostras para o diagnóstico de câncer. Instituto Oncoguia, 02/04/2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estudos-especiais-das-amostras-para-o-diagnostico-do-cancer/7384/886/>. Acesso em set. 2018.
4. WERNER, Betina. Biópsia de pele e seu estudo histológico. Por quê? Para quê? Como? Parte II. Anais Brasileiros de Dermatologia, vol.84 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2009. Disponível em:< http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000500010>. Acesso em set. 2018.
5. BIÓPSIA. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2017. Disponível em:< <http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/procedimentos/biopsia/1/>>. Acesso em set. 2018.
6. BIÓPSIA incisional ou líquida: qual a indicada para o paciente?. Oncomarkers, 25/09/2017. Disponível em:< <http://www.oncomarkers.com.br/biopsia-incisional-ou-liquida/>>. Acesso em set. 2018.
7. BIÓPSIA líquida – Uma poderosa ferramenta diagnóstica para o combate ao câncer. Richet Medicina e Diagnóstico. 31/10/2016. Disponível em:< <http://www.richet.com.br/medicos/blog/biopsia-liquida-uma-poderosa-ferramenta-diagnostica-para-o-combate-ao-cancer/>>. Acesso em set. 2018.

8. ESTUDO de DNA por citometria de fluxo classifica tumores e determina sua atividade proliferativa. Fleury Medicina e Saúde, 2014, Edição Nº 3, 01/05/2014. Disponível em:< <http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/revista-medica/materias/Pages/estudo-de-dna-por-citometria-de-fluxo-classifica-tumores-e-determina-sua-atividade-proliferativa.aspx>>. Acesso em set. 2018.
9. MELANOMA – o que é?. Instituto Lado a Lado Pela Vida. Disponível em:< <http://novembroazul.hospedagemdesites.ws/driblando-o-cancer/melanoma/o-que-e.php>>. Acesso em set. 2018.
10. RAMOS, Anderson dos Santos et al. Avanços e implicações da imunoterapia no melanoma: uma revisão. Editora Realize, Campina Grande, 2017. II Conbracis – Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. Disponível em:< https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA12_ID597_01052017151949.pdf>. Acesso em set. 2018.
11. IMMUNOTHERAPY for Melanoma Skin Cancer. American Cancer Society, 19/05/2018. Disponível em:< <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating/immunotherapy.html>>. Acesso em set. 2018.
12. O que é melanoma metastático?. Instituto Oncoguia, 27/11/2016. Disponível em:< <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/o-que-e-melanoma-metastatico/10107/1069/>>. Acesso em set. 2018.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Disponível em:< http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html>. Acesso em set. 2018.
14. TREATMENTS for stage III and stage IV Melanoma. Skin Cancer Foundation, 2018. Disponível em:< <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma/melanoma-treatments/advanced-treatment>>. Acesso em set. 2018.

15. NIEZGODA, Anna e Piotr; CZAJKOWSKI, Rafal. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy. BioMed Research International, Volume 2015, Article ID 851387, 16 pages. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/851387/abs/>. Acesso em set. 2018.

16. RAMOS, Leonor Isabel Castendo. Tratamento do melanoma maligno. Serviço de Dermatovenereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, 2009. Disponível em :< <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/27704/2/Tratamento%20MM-pdf.pdf>>. Acesso em set. 2018.

17. FERREIRA, Luísa Conceição Martins. Novidades na Terapêutica do Melanoma. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 09/2014. Disponível em:< <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/31436/1/tese%20mestrado.pdf>>. Acesso em set. 2018.

18. SANTOS, Fabio Nasser. Tratamento do melanoma (parte 2): doença avançada e perspectivas ASCO 2014. Revista Onco&, julho/agosto 2014. Disponível em:< <http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2014/07/Pele.pdf>>. Acesso em set. 2018.

19. BRECHTBUHL, Eduardo René. Tratamento do melanoma (Parte 1): doença localizada. Revista Onco&, maio/junho 2014. Disponível em:< <http://revistaonco.com.br/tratamento-do-melanoma-parte-1-doenca-localizada/>>. Acesso em set. 2018.

20. COROA, Manuel Emílio Fernandes Campos. A Imunologia do Melanoma: Evolução e Aplicação Terapêutica. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, março/2014. Disponível em:< <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/37340/1/A%20imunologia%20do%20melanoma.pdf>>. Acesso em set. 2018.

21. FINN, Laura; MARKOVIC, Svetomir N; JOSEPH, Richard W. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. BMC Medicine, 2012. Disponível

em:< <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-23>>.
Acesso em set. 2018.

22. CÂNCER de Pele Melanoma. INCA – Instituto Nacional de Câncer, 23/11/2018.
Disponível em:
http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma.
Acesso em: nov. 2018.

23. MELANOMA. Portal Novartis. Disponível em:
<https://portal.novartis.com.br/Saude-Melanoma-Tratamento-do-melanoma-/D3382>.
Acesso em set. 2018.

24. PELE Melanoma. ACCamargo Cancer Center, 2018. Disponível em:
<https://www.accamargo.org.br/tipos-de-cancer/pele-melanoma>. Acesso em set. 2018.

25. CÂNCER de Pele Melanoma. Hospital do Câncer de Barretos. 11/01/2016.
Disponível em: <https://www.hcancerbarretos.com.br/cancer-de-pele>. Acesso em set.
2018.

26. SANTOS, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira. Câncer de Pele. Sociedade Brasileira de Cancerologia, São Paulo, p. 1-3, 2016. Disponível em:
<http://www.sbcancer.org.br/wp-content/uploads/2016/10/cancer-de-pele.pdf>. Acesso
em set. 2018.

27. INFORMAÇÕES gerais sobre o Melanoma. Grupo Brasileiro de Melanoma.
Disponível em: <<http://gbm.org.br/o-melanoma/>>. Acesso em set. 2018.

28. O Melanoma. Oncomais. 2015. Disponível em: <http://oncomais.pt/cancro/tipos-de-cancro/melanoma>. Acesso em set. 2018.