

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS PACIENTES COM MELANOMA TRATADOS COM IMUNOTERAPIA NO PARANÁ ENTRE OS ANOS DE 2018 E 2024

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH MELANOMA TREATED WITH IMMUNOTHERAPY IN PARANÁ BETWEEN 2018 AND 2024

Gabriel Felipe Cardoso dos Santos¹

Eduarda Beck Martins²

Jordana Yaguchi Resende³

Claudinei Mesquita da Silva⁴

RESUMO: **Introdução:** O melanoma é um tipo agressivo de câncer de pele, cuja incidência tem aumentado progressivamente no Brasil, especialmente entre pessoas de pele clara. A introdução da imunoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 2018 representou um marco no tratamento da doença, com novas perspectivas de sobrevida e qualidade de vida. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo analisar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com melanoma no estado do Paraná entre 2018 e 2024, observando o impacto da adoção da imunoterapia. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa descritiva, quantitativa e retrospectiva, com dados extraídos do DATASUS e do INCA. Foram avaliadas variáveis como idade, sexo, raça/cor e tipo de tratamento utilizado. **Resultados:** No período analisado, foram registrados 3.479 casos. A maior parte dos pacientes tinha 60 anos ou mais (53,3%) e era da cor branca (82,3%). A distribuição entre os sexos foi equilibrada, com ligeira predominância masculina (50,2%). Observou-se uma redução considerável na aplicação da quimioterapia, de 167 casos em 2018 para 54 em 2024, e um aumento expressivo no uso combinado de cirurgia e imunoterapia, de 2 para 44 casos. Os resultados sugerem uma tendência positiva no manejo do melanoma, com crescente utilização de terapias menos tóxicas e mais eficazes. **Conclusão:** O avanço da imunoterapia no SUS tem contribuído para transformar o panorama do tratamento do melanoma no Paraná, reforçando a necessidade de políticas públicas voltadas ao diagnóstico precoce e à ampliação do acesso a terapias inovadoras.

1

Palavras-chave: Melanoma. Imunomodulação. Taxa de Sobrevida. Paraná.

ABSTRACT: **Introduction:** Melanoma is an aggressive type of skin cancer, whose incidence has been progressively increasing in Brazil, especially among people with fair skin. The introduction of immunotherapy in the Unified Health System (SUS) in 2018 represented a milestone in the treatment of the disease, with new perspectives on survival and quality of life. **Objective:** This study aimed to analyze the clinical and epidemiological profile of patients with melanoma in the state of Paraná between 2018 and 2024, observing the impact of the admission of immunotherapy. **Methodology:** This is descriptive, quantitative and retrospective research, with data extracted from DATASUS and INCA. Variables such as age, sex, race/color and type of treatment were evaluated. **Results:** In the analyzed period, 3,479 cases were registered. Most patients were 60 years or older (53.3%) and white (82.3%). The distribution between the sexes was balanced, with a slight male predominance (50.2%). There was a significant reduction in the use of chemotherapy, from 167 cases in 2018 to 54 in 2024, and an expressive increase in the combined use of surgery and immunotherapy, from 2 to 44 cases. The results suggest a positive trend in the management of melanoma, with increasing use of less toxic and more effective therapies. **Conclusion:** The advancement of immunotherapy in the SUS has contributed to transforming the panorama of melanoma treatment in Paraná, reinforcing the need for public policies aimed at early diagnosis and expanding access to innovative therapies.

Keywords: Melanoma. Immunomodulation. Survival Rate. Paraná.

¹Graduando em medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

²Graduanda em medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

³Coorientadora - Docente do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

⁴Orientador - Docente do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

1. INTRODUÇÃO

O melanoma é um tumor maligno oriundo da diferenciação dos melanócitos ou das células que se desenvolvem a partir de melanócitos em células tumorais altamente indiferenciadas (MACKIE; FREUDENBERGER; AITCHISON, 1989; KOZOVSKA; GABRISOVA; KUCEROVA, 2016). Essas mutações podem ser derivadas de interações complexas entre fatores genéticos, constitucionais e ambientais como o sexo, cor de pele, idade, histórico familiar e a exposição intermitente e crônica à radiação UV (SHAIN; BASTIAN, 2016).

Pelo fato dos melanócitos terem uma distribuição desigual e diversa, os melanomas são classificados quanto à localização do tecido tumoral primário, podendo ser categorizado em melanoma cutâneo e não cutâneo (CURTIN *et al.*, 2005). O melanoma cutâneo corresponde a aproximadamente 90% dos casos de melanoma, enquanto o melanoma não cutâneo corresponde a menos de 10% dos casos e possui alterações genéticas diferentes entre eles (CURTIN *et al.*, 2005; KUK *et al.*, 2016). O melanoma não cutâneo tem um pior prognóstico, quando comparado ao melanoma cutâneo, em virtude do atraso diagnóstico do tumor primário, da natureza agressiva desses tumores, de sua alta taxa de recorrência após o tratamento instituído e da baixa sobrevida (CURTIN *et al.*, 2005; KUK *et al.*, 2016).

O melanoma cutâneo corresponde ao 12º tipo de câncer mais frequente no mundo, tendo uma taxa de incidência por idade de aproximadamente 3 por 100.000 pessoas. Nas últimas décadas, notou-se um significativo crescimento na incidência dos melanomas cutâneos nas populações que expressam fenótipo de pele clara, provavelmente decorrente da interação de fatores genéticos, comportamentais e ambientais (ZANONI *et al.*, 2023). No Brasil, foram estimados por volta de 8.450 casos de melanoma, por ano, no período entre 2020 e 2022, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA). Isso demonstra, que com a melhora da expectativa de vida do brasileiro e o crescimento populacional, os casos diagnosticados de melanoma cutâneo tendem a crescer exponencialmente (SCHADENDORF *et al.*, 2018).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo, o principal e maior fator de risco individual identificado é a correlação entre o histórico familiar positivo para o melanoma maligno em parentes de primeiro grau e a presença de nevos displásicos, tendo em vista que apresentam um risco 500 vezes maior de desenvolver melanoma em comparação aos que não possui o fator genético (MACKIE; FREUDENBERGER; AITCHISON, 1989). Além disso, pode-se citar como fatores de risco importantes, os seguintes

critérios: exposição intermitente à radiação UV e luz solar, idade avançada, pele clara, bronzeamento artificial e condições genéticas como o xeroderma pigmentoso e o retinoblastoma (MACKIE; FREUDENBERGER; AITCHISON, 1989; KOZOVSKA; GABRISOVA; KUCEROVA, 2016).

O diagnóstico do melanoma cutâneo é realizado a partir de características clínicas observadas na avaliação de pintas ou lesões suspeitas. Para facilitar o diagnóstico e auxiliar na diferenciação entre lesões benignas e malignas semelhantes, foi desenvolvido a Regra do ABCDE, no qual a presença de uma ou mais das seguintes características, deve ser considerada um sinal de alerta para a busca ativa do melanoma e a realização de uma biópsia: assimetria - quando a forma de uma metade da mancha não corresponde à outra metade, bordas irregulares - as bordas do melanoma quase sempre são irregulares ou borradas no seu contorno, cor irregular da lesão - há a presença de mais de um tipo de cor na mesma lesão, que pode variar entre tons de preto, branco, cinza, vermelho, rosa e até azul, diâmetro - suspeita-se quando a lesão é maior que 6 milímetros e, por fim, a evolução - verifica-se se houve alteração do aspecto da lesão no decorrer do tempo: a pinta mudou de tamanho, formato, cor, cresceu ou formou crostas nas últimas semanas ou meses (KOZOVSKA; GABRISOVA; KUCEROVA, 2016; WARD *et al.*, 2020; GROB, 1998)

Nos últimos anos, percebeu-se que o melanoma está intimamente ligado a uma série de mutações gênicas específicas, tais quais o gene CDKN2A, gene p53, o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), o MIB-1 e o ICAM-1 (FIGUEIREDO *et al.*, 2003). Isso possibilitou um avanço no tratamento imunoterápico desse tipo de neoplasia, que se restringia à exérese cirúrgica, quimioterapia, radioterapia e a imunoterapia baseada em altas doses de Interferon e IL-2. Com isso, possibilitou-se o desenvolvimento de técnicas avançadas como a imunoterapia baseada na terapia de bloqueio de pontos de verificação imunológica e terapia com células T adaptativas, que tem se mostrado mais efetivos para o melanoma cutâneo e não cutâneo, tendo em vista a expressão de um menor número de efeitos colaterais (NISHIMURA; HONJO, 2001; CHANG *et al.*, 2013). Isso se deve ao fato de as técnicas atuais usarem receptores de antígenos quiméricos introduzido nas células T, que se tornam capazes de realizar um reconhecimento específico de antígenos tumorais do domínio do anticorpo monoclonal, que promovem a ativação das células T e seu processo subsequente de resposta imune antitumoral (NISHIMURA; HONJO, 2001; NAKAMURA, 2019).

Pelo fato do Paraná ser um dos estados com maior índice de diagnósticos de melanoma no Brasil, é importante pesquisar se após sua instituição da imunoterapia na base de tratamento do SUS a partir de 2018, houve mudanças nas apresentações epidemiológicas e clínicas dos pacientes com melanoma após esse tratamento e seu contínuo aprimoramento quando em comparação com a quimioterapia – sendo essa investigação relevante para identificar se existe um padrão que possa estar ligado a fatores epidemiológicos, ambientais ou outras mudanças na saúde pública regional.

Desse modo, esse estudo teve como objetivo analisar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com melanoma no estado do Paraná entre 2018 e 2024, observando se houve uma redução significativa na sobrevida dos pacientes com esse tratamento quando comparada à quimioterapia, bem como verificar se houve mudança na apresentação clínica e epidemiológica desses pacientes no decorrer do tratamento. A partir disso, a realização deste trabalho é essencial para fornecer uma análise atualizada sobre a evolução do tratamento imunoterápico no tratamento do melanoma cutâneo, quando comparada à clássica e limitada quimioterapia, que poderão ser úteis no aprimoramento das condutas oncológicas a fim de conduzir a formulação de políticas públicas que consigam priorizar a melhora tanto na qualidade de vida dos pacientes com melanoma no estado do Paraná, como disponibilizar de forma mais simplificada o acesso a tratamentos inovadores com imunoterapia para essa tipo de câncer, uma vez que esse tipo de neoplasia atinge uma vasta faixa etária da população paranaense.

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo e retrospectivo, realizado no estado do Paraná, Brasil, a partir da coleta de dados secundários provenientes do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS, www.datasus.gov.br), do Ministério da Saúde, bem como do Instituto Nacional do Câncer (INCA, www.gov.br/inca/pt-br). O acesso ao DATASUS ocorreu por meio do TabNet, que contém dados do Sistema Nacional de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), gerador da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), que possui as mesmas informações dos prontuários das instituições. Da mesma forma, o INCA fornece os dados referentes as estatísticas de câncer, por meio da integração das informações disponíveis na base de dados do Registro de Câncer de Base Populacional e dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC), que divulgam informações sobre pessoas ou pacientes com diagnóstico confirmado de câncer no país. Quanto à questão ética, não

foi necessária a aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pois não houve coleta de dados primários e o banco de dados do DATASUS é de acesso público, que agrega e integra os sistemas de informação em saúde do país e não contém qualquer identificação individual ou informação confidencial dos pacientes.

Foram incluídos no estudo dados de pacientes diagnosticados com melanoma, e que foram tratados com imunoterapia, no estado do Paraná, referentes ao período de sete anos, de 2018 a 2024. A análise incluiu pacientes de todas as idades e as variáveis consideradas foram faixa etária, sexo e cor/raça, além de informações sobre o tipo de tratamento realizado após o diagnóstico. Os dados coletados foram organizados em planilhas no software Microsoft Excel® e associados a informações da literatura científica. Para descrever a distribuição do número de internações, utilizou-se tanto frequências absolutas quanto relativas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise dos dados sobre os casos de diagnósticos de melanoma, suas características epidemiológicas e a relevância do tratamento imunoterápico sobre as demais no estado do Paraná entre 2018 e 2024, revela uma tendência de aumento do número de casos conforme a idade dos pacientes é mais avançada. Além disso, nota-se que com a substituição progressiva do tratamento pelos imunoterápicos, a taxa de sobrevivência dos pacientes, pós-tratamento aumentou consideravelmente. Essa alteração na expectativa de vida pode ser atribuída às melhorias no diagnóstico, maior acesso a tratamentos recentes ou avanços progressivos na Medicina (LARKIN *et al.*, 2019).

Para tanto, foi verificado que, durante o período analisado (2018 a 2024), o estado do Paraná registrou um total de 3.479 casos de melanoma registrados ao longo dos 7 anos (Tabela 1), no qual observa-se uma tendência de aumento dos diagnósticos de melanoma maligno conforme a idade dos pacientes aumentava. Nos pacientes mais jovens (0-29 anos), o número de diagnósticos acumulado era de 49 casos, enquanto nos pacientes mais idosos (75 anos ou mais) nesse mesmo período, esse número é cerca de 16 vezes maior (832 casos).

Tabela 1: Número de casos diagnosticados por Melanoma no estado do Paraná por Faixa Etária no período de 2018-2024.

FAIXA ETÁRIA	NÚMERO DE CASOS REGISTRADOS	(%)
0 a 19 anos	25	0,7%
20 a 29 anos	24	0,7%

30 a 34 anos	62	1,7%
35 a 39 anos	119	3,4%
40 a 44 anos	136	3,9%
45 a 49 anos	230	6,6%
50 a 54 anos	308	8,8%
55 a 59 anos	363	10,4%
60 a 64 anos	451	12,9%
65 a 69 anos	462	13,2%
70 a 74 anos	467	13,4%
75 a 75 anos	360	10,3%
80 anos e mais	472	13,5%
TOTAL (2018 – 2024)	3.479	100%

Fonte: dados extraídos do Instituto Nacional do Câncer (INCA), enquadradas no Registro de Câncer de Base Populacional e dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC). Acesso: fevereiro de 2025.

Esse aumento pode ser atribuído a diversos fatores, como o acúmulo de danos ao tecido epitelial ao longo dos anos, a falta de uso de proteção solar no passado e o aumento da expectativa de vida da população (RIBERO *et al.*, 2018). Uma pesquisa realizada na cidade de Blumenau, Santa Catarina, no qual foi encontrado que houve uma alta incidência de melanoma cutâneo relacionado à idade, com taxas de incidência específicas por idade aumentando acentuadamente a partir dos 50 anos, com pico acima dos 75 anos (NASSER; LAURINDO; CORRÊA, 2023). Isso pode ser explicado pois nessa faixa etária, os cromossomos são expostos a um potencial de perda do material genético mais acentuado, decorrente das inúmeras replicações celulares ao longo dos anos, explicado pelo encurtamento progressivo dos telômeros, que atuam como um tampão contra a perda de cromatina, o que se correlaciona com o crescimento acentuado no número de casos de melanoma registrados no estado (RIBERO *et al.*, 2018).

A Tabela 2 apresenta os números de diagnósticos de melanoma classificados de acordo com o sexo e a respectiva porcentagem correspondente do sexo masculino e feminino em relação ao total de casos. A tabela revela que 50,7% dos diagnósticos de melanoma são de homens, enquanto 49,2% restantes correspondem às mulheres. Essa distribuição sugere uma prevalência similar de melanoma entre ambos os sexos no estado do Paraná durante o período analisado.

Tabela 2: Número de casos diagnosticados com melanoma no estado do Paraná por Sexo no período de 2018 - 2024.

SEXO	NÚMERO DE DIAGNÓSTICOS	(%)
Masculino	1766	50,2%
Feminino	1713	49,2%
TOTAL (2018 - 2024)	3479	100%

Fonte: dados extraídos do Instituto Nacional do Câncer (INCA), enquadradas no Registro de Câncer de Base Populacional e dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC). Acesso: fevereiro de 2025.

Em relação a essa distribuição de acordo com o sexo dos pacientes no estado do Paraná (Tabela 2), os dados revelam que a doença não tem prevalência em relação ao sexo do paciente, tendo em vista que 50,7% dos diagnósticos de melanoma foram em homens, enquanto os 49,2% restantes corresponderam às mulheres. Porém, um estudo multinacional realizado entre 1982-2015, demonstrou que a incidência por idade de melanoma invasivo para todos os locais do corpo foi maior em homens do que mulheres nas populações analisadas (OLSEN *et al.*, 2020). Essa discrepância nos dados encontrados pode ser explicada pelo fato das populações analisadas habitarem zonas geográficas em que a radiação UV é mais elevada do que a encontrada no estado do Paraná, bem como pela questão cultural em que os diferentes tipos de vestimentas proporcionam coberturas diferentes em relação a exposição solar (OLSEN *et al.*, 2020).

Em relação ao número de casos de melanoma registrados entre 2018 e 2024, no estado do Paraná conforme cor/raça dos pacientes, apresentado na Tabela 3, a seguir, demonstra que dos 3749 registros de melanoma, 82,3% dos diagnósticos foram em pacientes da cor branca, seguida da parda, com 1,4%, e preta, com menos de 1%. Vale ressaltar que em 15,3% dos casos não houve identificação de Cor/Raça (Tabela 3).

Tabela 3: Número de casos diagnosticados com melanoma no estado do Paraná por Cor/Raça no período de 2018 - 2024.

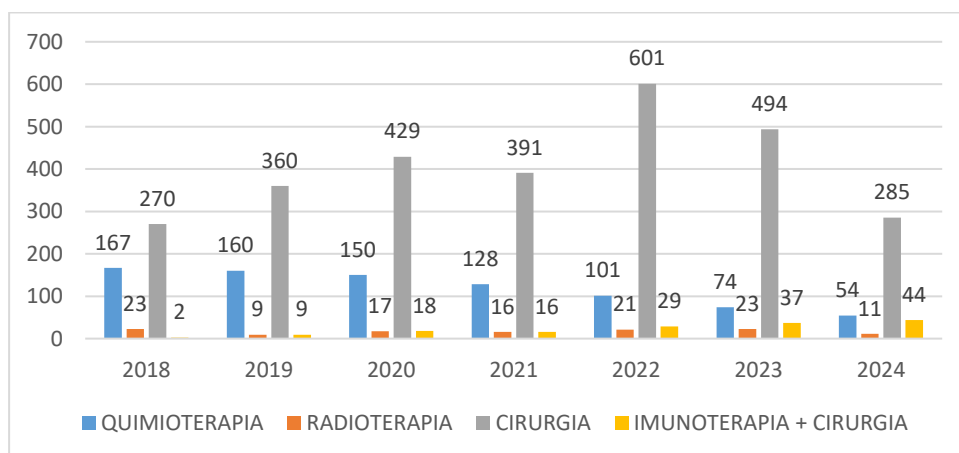
COR/RAÇA	NÚMERO DE CASOS	(%)
Branca	2864	82,3%
Preta	30	0,8%
Parda	53	1,4%
Sem informação	532	15,3%
TOTAL (2018 - 2024)	3479	100%

Fonte: dados extraídos do Instituto Nacional do Câncer (INCA), enquadradas no Registro de Câncer de Base Populacional e dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC). Acesso: fevereiro de 2025.

Esses resultados, de certo modo, refletem a composição demográfica por raça do estado do Paraná, uma vez que de acordo com o IBGE (2022), o estado possui cerca 64,6% de brancos, 30,1% pardos, 4,2% pretos, 0,9% de amarelos e 0,2% indígenas. Esses resultados também foram encontrados num estudo que avaliou os fatores de risco para o melanoma cutâneo, no qual foi atribuído aos indivíduos de pigmentação clara, um risco dobrado de desenvolver melanoma em comparação aos indivíduos com pigmentação de pele mais escuras (RAIMONDI; SUPPA; GANDINI, 2020).

Ao se analisar a distribuição de pacientes com diagnósticos de melanoma tratados no estado do Paraná entre 2018 e 2024, de acordo com as modalidades terapêuticas (quimioterapia, radioterapia, cirurgia e associação entre cirurgia e imunoterapia), nota-se que houve um decréscimo no uso da quimioterapia com o passar dos anos, tendo em vista que passou de 167 casos em 2018 para 54 casos em 2024, bem como um crescimento na cirurgia associada à imunoterapia, que partiu de 2 casos em 2018 para 44 registros em 2024, como observado no gráfico 1. Esses números se justificam pelo resultado encontrado em um estudo que demonstra que as taxas de sobrevida em cinco anos atingem 30 a 40%, com o uso de imunoterápicos como o pembrolizumabe e nivolumabe, em comparação ao uso tradicional de quimioterapia com dacarbazina, que demonstrou taxas de resposta de 10 a 20%, com sobrevida de menos de um ano (LARKIN *et al.*, 2019). Desse modo, percebe-se que o tratamento de melanoma, principalmente dos casos avançados, tende a ser utilizado cada vez mais métodos inovadores de tratamento, como a imunoterapia, em detrimento de formas já consolidadas de tratamento como a quimioterapia, que na prática evidenciam taxas de sobrevida pouco promissoras.

Gráfico 1: Distribuição do número de pacientes diagnosticados com melanoma tratados no estado do Paraná no período de 2018 – 2024 de acordo com as modalidades terapêuticas.



Fonte: dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Painel de Oncologia - Brasil. Acesso: fevereiro de 2025.

4. CONCLUSÃO

A análise do perfil epidemiológico dos casos de melanoma diagnosticados e tratados no estado do Paraná ao longo dos últimos sete anos, destaca não apenas uma tendência de aumento no número de casos em que o melanoma foi tratado utilizando-se a imunoterapia, mas também proporciona informações relevantes para o planejamento de políticas públicas de saúde. Estes resultados exprimem a relevância de estratégias focadas na prevenção e no manejo precoce do melanoma, especialmente entre as populações mais vulneráveis a este tipo de câncer, como os idosos e pessoas de pele clara, que apresentaram maiores taxas de diagnóstico. Fomentar a propagação de informações verídicas de fácil acesso à população leiga sobre a forma de prevenção do melanoma e quais os sinais, quando presentes na pele, devem orientar à procura de um profissional da saúde. Isso pode garantir o diagnóstico precoce da doença e permitir que o tratamento seja mais eficaz.

Além disso, os dados demográficos e epidemiológicos apresentados neste estudo revelam a importância de um planejamento de saúde pública mais eficaz. Assim, espera-se que as informações observadas nesta análise possam conduzir a formulação de políticas públicas capazes de melhorar tanto a qualidade de vida dos pacientes com melanoma no estado do Paraná, como disponibilizar com mais facilidade tratamentos inovadores com imunoterapia para um dos cânceres de pele mais agressivos que atingem uma vasta faixa etária da população paranaense.

REFERÊNCIAS

1. CHANG, W. *et al.* Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma. **Melanoma Research**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 147-151, abr. 2013.
2. CURTIN, J. A. *et al.* Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 353, n. 20, p. 2135-2147, nov. 2005. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoao50092>. Acesso em: 15 dez. 2019.
3. FIGUEIREDO, L. C. *et al.* Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 49, n. 3, p. 179-183, set. 2003. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2098>. Acesso em: 24 out. 2024.
4. GROB, J. J. The “Ugly Duckling” Sign: Identification of the Common Characteristics of Nevi in an Individual as a Basis for Melanoma Screening. **Archives of Dermatology**, [S. l.], v. 134, n. 1, p. 103-104, jan. 1998.

5. HAYWARD, N. K. *et al.* Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. **Nature**, [S. l.], v. 545, n. 7653, p. 175-180, maio 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature22071>. Acesso em: 23 nov. 2020.
6. INSTITUTO PARANAENSE DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL. **Tabelas - Censos Demográficos**. Curitiba: IPARDES, 2025. Disponível em: <https://www.ipardes.pr.gov.br/Pagina/Tabelas-Censos-Demograficos>. Acesso em: 17 maio 2025.
7. KOZOVSKA, Z.; GABRISOVA, V.; KUCEROVA, L. Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells. **Neoplasma**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 510-517, 2016. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/6f8e/aaeobf239b7acb5902fcb95b90ab8abb86ad.pdf>. Acesso em: 8 maio 2020.
8. KUK, D. *et al.* Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. **The Oncologist**, [S. l.], v. 21, n. 7, p. 848-854, jun. 2016.
9. LARKIN, J. *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 381, n. 16, p. 1535-1546, out. 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1910836>. Acesso em: 17 out. 2019.
10. MACKIE, R. M.; FREUDENBERGER, T.; AITCHISON, T. C. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. **The Lancet**, [S. l.], v. 334, n. 8661, p. 487-490, ago. 1989.
11. NAKAMURA, Y. Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Tumor Response and Adverse Events. **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 6, p. 1-10, maio 2019.
12. NASSER, N.; LAURINDO, J.; CORRÊA, G. Epidemiology of cutaneous melanoma in Blumenau, Santa Catarina state, Brazil from 1980 to 2019. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S. l.], v. 98, n. 5, p. 611-619, abr. 2023.
13. NISHIMURA, H.; HONJO, T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. **Trends in Immunology**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 265-268, maio 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323285/>. Acesso em: 24 mar. 2020.
14. OLSEN, C. M.; THOMPSON, J. F.; PANDEYA, N.; WHITEMAN, D. C. Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma. **JAMA Dermatology**, [S. l.], v. 156, n. 5, p. 553-560, maio 2020.
15. RIBERO, S. *et al.* Effect of Age on Melanoma Risk, Prognosis and Treatment Response. **Acta Dermato-Venereologica**, [S. l.], v. 98, n. 7, p. 624-629, jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29648671>. Acesso em: 22 set. 2020.
16. SCHADENDORF, D. *et al.* Melanoma. **The Lancet**, [S. l.], v. 392, n. 10151, p. 971-984, set. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618315599>. Acesso em: 12 nov. 2019.

17. SHAIN, A. H.; BASTIAN, B. C. From melanocytes to melanomas. **Nature Reviews Cancer**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 345-358, abr. 2016.
18. WARD, W. H. *et al.* Clinical Presentation and Staging of Melanoma. In: **Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy**. [S. l.]: Exon Publications, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29461773>. Acesso em: 23 jan. 2020.
19. ZANONI, R. D. *et al.* Estudo epidemiológico descritivo do melanoma no brasil e suas macrorregiões nos últimos 5 anos. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 1331-1341, set. 2023.