



## MELANOMA OCULTO COM METÁSTASE CEREBRAL – UM RELATO DE CASO

### OCCULT MELANOMA WITH BRAIN METASTASIS - A CASE REPORT

## Autores

Pedro Teixeira Meireles<sup>1</sup>  
 Vitor Brandão Veloso<sup>1</sup>  
 Gustavo Henrique Nunes<sup>1</sup>  
 Amanda Freitas Vilela<sup>1</sup>  
 Renato Costa Rezende<sup>1</sup>  
 Guilherme Freire Angotti Carrara<sup>2,5</sup>  
 Luiz Carlos Furtado de Almeida Júnior<sup>1,5</sup>  
 Douglas Reis Abdalla<sup>1</sup>  
 Raul de Almeida Dutra<sup>4</sup>

## Resumo

O melanoma é uma neoplasia maligna, que possui sua origem dos melanócitos, possuindo uma incidência de 3% de todos os cânceres de pele. Essa neoplasia possui diversos subtipos, estes baseados em padrões clínicos e histológicos, sendo assim, considerada a mais grave e o que mais possui relatos de metástase. Os principais locais de metástase são linfonodos regionais, pulmão, fígado e sistema nervoso central. Vale ressaltar que, normalmente, sabe-se a localização do tumor primário e se identifica locais de tumores secundários. No entanto, nesse relato de caso, mesmo com toda a investigação, o paciente não possui o foco primário da neoplasia, tendo apenas a metástase cerebral. Esse diagnóstico só foi possível por confirmação da peça enviada ao anatomopatológica e que a análise imuno-histoquímica evidenciou receptores compatíveis com melanoma. Ressalta-se isso, pois a clínica do paciente não permitia a identificação de qual tipo de neoplasia era. Diante da confirmação diagnóstica, o paciente iniciou tratamento em 2019 e atualmente mantém seguimento com serviço de oncologia de um hospital público no sudeste do Brasil. Como terapêutica foi proposto a ele, abordagens cirúrgicas, tanto radiocirurgia quanto cirurgias abertas e clínicas, principalmente com esquemas variados de quimioterapia. Em uma análise ampla, ele apresenta, atualmente, uma boa resposta à abordagem terapêutica, mas, devido a severidade da metástase e do tipo de melanoma, encontra-se em regime paliativo. Vendo isso, demonstra-se a necessidade de mais estudos a respeito de metástases com focos primários ocultos, a fim de salvar vidas dos pacientes e garantir uma melhor qualidade de vida.

**Palavras chaves:** Melanoma; Neoplasia maligna; Metástase no Sistema Nervoso Central

## Filiação

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Universidade de Uberaba

<sup>2</sup>Curso de Medicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<sup>3</sup>Cursos de Saúde, Faculdade de Talentos Humanos

<sup>4</sup>Oncologia Clínica, Hospital Doutor Hélio Angotti

<sup>5</sup>Cirurgia Oncológica, Hospital Doutor Hélio Angotti

## Autor Correspondente

Pedro Teixeira Meireles  
 Curso de Medicina, Universidade de Uberaba.  
 Av. Nenê Sabino, 1801, Bairro Universitário -  
 Uberaba/MG CEP. 38.055-500.  
 teixeira.pedro98@hotmail.com

## Abstract

Melanoma is a malignant neoplasm, which has its origin in melanocytes, having an incidence of 3% of all skin cancers. This neoplasm has several subtypes, these based on clinical and histological patterns, being thus considered the most serious and the one with the most reports of metastasis. The main sites of metastasis are regional lymph nodes, lung, liver and central nervous system. It is worth mentioning that, normally, the location of the primary tumor is known and the localities of secondary tumors are identified. However, in this case report, even with all the investigation, the patient does not have the primary focus of the neoplasia, having only brain metastasis. This diagnosis was only possible by confirming the piece sent to the anatomopathologist and that the immunohistochemical analysis showed receptors compatible with melanoma. This is noteworthy, as the patient's clinic did not allow the identification of what type of neoplasia it was. In view of the diagnostic confirmation, the patient started treatment in 2019 and is currently being followed up with an oncology service from a public hospital in southeastern Brazil. As a therapy, surgical approaches were proposed, both radiosurgery and open and clinical surgeries, mainly with varied chemotherapy regimens. In a broad analysis, he currently has a good response to the therapeutic approach, but due to the severity of metastasis and the type of melanoma, he is in a palliative regime. Seeing this, it demonstrates the need for further studies on metastases with hidden primary foci, in order to safeguard patients' lives and ensure a better quality of life.

**Keywords:** Melanoma; Malignant neoplasm; Metastasis in the Central Nervous System

## INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia maligna, pertencente ao grupo dos cânceres de pele, tendo sua origem nos melanócitos, cuja função consiste na produção de melanina, substância responsável por pigmentar a pele. Representando apenas 3% do total de neoplasias de pele, é o subtipo mais grave, por apresentar alto índice metastático (capacidade de migrar para outros órgãos) (INCA, 2010).

Sua etiologia está ligada a alterações no DNA celular, como deleção de genes supressores tumorais, alterações cromossômicas e ativação de proto-oncogenes (BRETAS et al, 2013), representando forte fator genético envolvido. Fatores de risco ambientais, como queimaduras na infância, nevus atípicos, exposição intermitente a radiação ultravioleta, sobretudo em paciente com fototipo 1 e 2 de Fitzpatrick, apresentam-se como principal comportamento reportado em estudos. Estima-se que o número de novos casos no Brasil seja em torno de 8.450, sendo 4.200 homens e 4.250 mulheres (BRASIL, 2020).

O melanoma geralmente se apresenta como uma lesão melanocítica, que passou a apresentar alteração em sua cor, formato ou tamanho. Para auxílio no diagnóstico, a presença de assimetria na lesão, contornos irregulares e mal definidos, alterações de cor e diâmetro maior que 6mm constituem o ABCD para diagnosticar o melanoma e são indicativos de biópsia para confirmação (DIMATOS et al, 2009). O diagnóstico precoce da lesão seguido de estadiamento, apresenta-se como a principal ferramenta para o tratamento eficaz da doença, cuja prática terapêutica para o tumor primário consiste da exérese da lesão com margens de segurança para prevenir recidivas (PEREIRA, 2020). Quando ocorrem metástases o principal sítio são os linfonodos regionais, porém esses tumores também podem metastizar a distância em órgãos como pulmão, fígado, a própria pele e cérebro. No sistema nervoso, as metástases de melanoma podem se manifestar por cefaleias, alterações de consciência, mudanças de humor, e mais comumente, hemorragias intratumorais (SANTOS et al, 2019).

Devido carência de estudos sobre metástases de melanoma no SNC, apresentamos esse relato de caso como meio de compreender melhor sobre a incidência, quadro clínico e prognóstico desses pacientes.

## APRESENTAÇÃO DO CASO

Este relato de caso foi devidamente submetido ao Comitê de ética em Pesquisa (CEP) e aprovado sob o número do CAAE: 34255020.2.0000.9028 e com o parecer consubstanciado número 4.180.215.

L.F.L., 71 anos, leucodermo, natural e procedente de São Francisco. Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo e trombose venosa profunda. Em uso de medicações contínuas: dexametasona 4mg, edoxabana 60 mg, losartana 50 mg, levoid 75 mcg, omeprazol 20 mg. Nega tabagismo e etilismo. Cirurgias prévias realizadas – nefrectomia esquerda, rim não funcionante congênito. Paciente procurou atendimento médico em março de 2019 por apresentar parestesia em membros inferiores e superiores, assim sendo realizados exames e dentre eles a ressonância magnética (RNM) do encéfalo, a qual evidenciou 2 lesões suspeitas de metástase. Desse modo, foi encaminhado a um Hospital, onde a conduta foi de realização de biópsia da lesão neurológica e radiocirurgia nas duas lesões e após foi encaminhado ao setor de oncologia clínica no serviço que o encaminhou para a radiocirurgia.

Em julho de 2019 foi a primeira a consulta oncológica ambulatorial. Nesse momento, o paciente apresentava-se com paraparesia de membros a direita. Ainda mostrou os resultados de

exames de RNM encefálica e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome solicitados previamente ao procedimento radiocirúrgico. Os resultados da RNM evidenciaram: lesões expansivas em situação inter-hemisférica / giro do cíngulo e em região núcleo-capsular esquerda, com importante realce e quentes ao estudo perfusional, demonstrando sinais de necrose e baixa viabilidade neuronal a espectroscopia, de natureza a esclarecer, suspeitas para envolvimento neoplásico secundário. A TC de tórax: pequena imagem ovalada sólida junto a pleura mediastinal no terço inferior do hemitórax esquerdo de natureza desconhecida e imagens nodulares não calcificadas esparsas por ambos os pulmões, algumas sem relevância clínica e outras de natureza indeterminada. Ademais, na TC de abdômen com a descrição: parênquima hepático com pequenas áreas focais de realce hipervascular esparsas, por vezes grosseiramente nodulares, ainda havia múltiplos divertículos colônicos, sem sinais inflamatórios agudos associados, verificou-se ainda linfonodos proeminentes na cadeia ilíaca externa esquerda, inespecífico. Na consulta foi visto também o exame PET-SCAN pós procedimento neurológico o qual foi realizado afim de evidenciar um possível sítio primário para a neoplasia, cujo o resultado do exame foi: foco hipermetabólico no lobo frontal direito inespecífico SUV11:30. O anatomopatológico também trazido em consulta revelou-se sugestivo de neoplasia maligna de células epitelioides característica do melanoma, o qual foi solicitado exame de imunohistoquímica.

No retorno, a acompanhante levou o resultado da imunohistoquímica que evidenciou: Melanoma pela deposição de melanina e positividade dos anticorpos SOX10, antígeno gp100 e Melan A. Durante consulta foi feita a discussão com a acompanhante sobre a iniciação do tratamento oncológico. Esse sendo a combinação de ipilimumabe, 3mg/kg ev e nivolumabe, 1mg/kg ev, a cada 3 semanas por 4 ciclos seguida de nivolumabe como agente único, 3mg/kg ev, a cada 3 semanas. Mas devido a toxicidade deste tratamento e por tratar-se de paciente idoso outras opções terapêuticas foram aventadas como uso de pembrolizumabe, 2 mg/kg/ev a cada 3 semanas como agente isolado, temozolomida 75 mg/m<sup>2</sup> vo/dia, por semanas, seguida de duas semanas de descanso, ou nivolumabe 240mg dose fixa ev a cada 2 semanas. Optado em conjunto por tratamento com nivolumabe 240mg ev a cada 2 semanas, a qual foi solicitada judicialmente.

Paciente manteve-se aguardando liberação de medicação nivolumabe via judicial quando em outubro de 2019 apresentou discreta piora clínica a qual foi solicitada nova RNM encefálica. Foi realizada RNM mostrou o ressurgimento de lesões em sistema nervoso central as quais eram características de metástases, já tratadas em março, foi solicitado novo PET SCAN e o paciente foi re-encaminhado para novas realizações de radiocirurgia no local do ressurgimento das lesões.

Em 5 de novembro de 2019, após término de radiocirurgia paciente comparece a consulta trazendo exames laboratoriais hemoglobina 11; contagem de leucócitos 5700; plaquetas 261000; TGO 15; TGP 15; Bilirrubina 0,3; ureia 23; creatinina 1,4; glicemia 82, para para iniciar nivolumabe.

Em dezembro de 2019 foram realizados exames de RNM encefálica e PET-SCAN após aproximadamente 30 dias do início da imunoterapia, os quais revelaram: RNM encefálica redução das dimensões das formações nodulares com hipersinal em T1 e T2, que apresentam realce após a infusão do meio de contraste paramagnético. PET-SCAN evidenciou um aumento difuso do metabolismo glicolítico na tireoide, bem como em paredes gástricas, achados estes mais evidentes provavelmente decorrentes de efeitos adversos da imunoterapia. Concluindo que não houve aumento patológico de atividade metabólica que

possam sugerir comprometimento secundário e a evidente melhora clínica do paciente mantido imunoterapia.

Após duas semanas da consulta evidenciando melhora das lesões por exames de imagem, o paciente compareceu em retorno com novos exames e referindo tonturas que havia sentido porém já em melhora. No entanto, a acompanhante relatou um episódio inédito e isolado de crise convulsiva tônico-clônica. Nos exames foi evidenciado uma queda da hemoglobina para 10,2; global de leucócitos 5500; plaquetas 183.000; TGO 30, TGP 23; bilirrubina total:1; FA: 60; GGT : 39; Ureia 37; creatinina 1,5; TSH 0,44 e T4 livre 1,24. Mantido imunoterapia e devido ao relato de crise convulsiva foi encaminhado a neurologia clínica. O serviço de neurologia avaliou e decidiu por iniciar depakote ER e fazer seguimento conjunto.

Paciente retorna em nova consulta trazendo resultados de exames laboratoriais mostraram hemoglobina 9,1; global de leucócitos 4700; RNI: 1,0; creatinina 1,15; TGP 19; GGT 20; FA; 123; TSH 2,5; T4 livre 1,04. Foi realizado também US de vias urinárias devido a piora da função renal em exames apresentado previamente o qual identificou rim direito de tamanho normal e com realce de diferenciação cortico-medular, sugestivo de nefropatia parenquimatosa inicial e ainda foi realizado exame de controle de US de membros inferiores com doppler que não evidenciou trombose venosa profunda.

Atualmente paciente mantém acompanhamento com a equipe de neurologia e oncologia do serviço, mantendo o padrão de melhora do quadro e sem novas alterações nos exames de RNM e PET-SCAN.

## DISCUSSÃO

Metástases cerebrais são dez vezes mais frequentes que tumores cerebrais primários, sendo que os tumores primários que mais se estabelecem de forma secundária no cérebro são de pulmões, mamas, melanoma, renal e colorretal (NIRANJAN, 2008; FERRELLI, 2018). O paciente em questão possui metástases cerebrais de melanoma primário desconhecido, característica que é minoria entre os tipos de melanoma, uma vez que apenas 3,2% de todos os melanomas estão presentes em locais distantes sem local primário conhecido (SCOTT; GERSTENBLITH, 2018; BRETAS, 2013). Além disso, o sítio secundário do paciente não é o mais comum entre os possíveis locais de metástase, visto que os órgãos viscerais estão em terceiro na lista de frequência, ficando atrás dos linfonodos e dos locais subcutâneos (SCOTT; GERSTENBLITH, 2018). Quando se tem melanoma metastático com envolvimento de órgãos e/ou estruturas à distância, ele é estadiado no estágio IV, como é o caso do paciente L.F.L (SCOTT; GERSTENBLITH, 2018).

Deve-se ressaltar que pacientes com melanoma de origem primária oculta têm melhor sobrevida em comparação aos pacientes com melanoma de origem primária conhecida, sendo a sobrevida mediana de pacientes com doença visceral devido melanoma de primário oculto entre 3 e 13 meses e sobrevida em 5 anos entre 5,9% e 18% (SCOTT e GERSTENBLITH, 2018).

Os sintomas das lesões cerebrais como o melanoma metastático dependem da localização e do tamanho das lesões, e incluem sinais de hipertensão intracraniana, cefaleia, vertigem, náuseas e vômitos, além de parestesia, paresia e convulsões (FERRELLI, 2018; RAUSCHENBERG et al, 2016)

Em março de 2019 o paciente procurou atendimento devido queixa de paresias em membros inferiores e superiores, quando se suspeitou de acometimento cerebral. Dessa forma, o paciente foi submetido em maio de 2019 a uma ressonância magnética para confirmar a suspeita clínica de lesão cerebral. A ressonância nuclear magnética com contraste é o exame padrão-ouro para o diagnóstico e acompanhamento das metástases

cerebrais, uma vez que ela é sensível e específica para determinar a presença, localização, tamanho e o número de lesões (FERRELLI, 2018; LIN; DEANGELIS, 2015).

A primeira ressonância constatou duas lesões cerebrais, sendo uma lesão expansiva inter-hemisférica, potencialmente extra-axial, em íntima relação com o tronco do corpo caloso e giro do cíngulo, multilobulada, apresentando importante realce pós-contraste, medindo cerca de 2,4 x 2,0 cm, a outra lesão, também expansiva e com características semelhantes a anterior, estava presente em região núcleo-capsular esquerda, apresentando importante realce pós-contraste, medindo cerca de 1,2 x 1,0 cm, associada a hipersinal adjacente relacionado a edema/ infiltração, envolvendo lobo caudado, todo o núcleo lentiforme, assim como as cápsulas interna e externa, com extensão insular, por cerca de 6,2 x 3,5 cm, achados esses que se enquadram dentro das estatística de que 70 a 80% dos pacientes com metástase cerebrais apresentam de uma três lesões (FERRELLI, 2018).

No mesmo mês, maio de 2019, o paciente foi submetido a uma tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome para realizar o estadiamento preciso e guiar o tratamento. Na TC de tórax foi constatado imagens ovaladas junto a pleura mediastinal no terço inferior do hemitórax esquerdo de natureza desconhecida e imagens nodulares não calcificadas esparsas por ambos os pulmões sem repercussões clínicas. Ademais, na TC de abdome, o parênquima hepático apresentava pequenas áreas focais de realce hiper vascular esparsas, por vezes grosseiramente nodulares, além disso havia múltiplos divertículos colônicos, sem sinais inflamatórios agudos associados, também se verificou linfonodos proeminentes na cadeia ilíaca externa esquerda, inespecíficos.

A terapia para metástases cerebrais inclui tratamentos específicos, como terapia cirúrgica, radioterapia, radiocirurgia, quimioterapia e imunoterapia (LIN; DEANGELIS, 2015). Sendo que, fatores prognósticos como número de metástases e sintomas cerebrais, lactato desidrogenase sérico e níveis de S-100, metástases extracerebrais e status de ECOG são considerados durante o planejamento terapêutico (RAUSCHENBERG et al, 2016). Após o resultado de exames, o paciente foi submetido a neurocirurgia, para a ressecção cirúrgica, quando foi possível colher amostra para a biópsia. Com a biópsia, realizada em junho de 2019, foi certificado a presença de neoplasia epitelióide de alto grau com áreas exibindo deposição de melanina e necrose, ou seja, constatou-se o diagnóstico de melanoma, sendo que para a definição do sítio primário recomendou-se correlacionar com dados clínicos e exames complementares, dos quais foram solicitados nova TC de crânio e um PET- CT.

A radiocirurgia estereotáxica (RCE), foi provada ser um tratamento efetivo para metástases de melanoma, sarcoma e carcinoma de células renais, lesões que, normalmente, são consideradas radioresistentes, dessa forma a RCE foi realizada de forma combinada a ressecção cirúrgica (GOMES et al, 2014). A RCE deve ser considerada em pacientes com número limitado de metástases cerebrais (uma a quatro), em lesões com diâmetro máximo de 4 cm, que tenham doença sistêmica estável ou opções razoáveis de tratamento sistêmico, logo o paciente, como se enquadrava nos requisitos, foi submetido a radiocirurgia (SCHÜTTRUMPF et al, 2014; BRETAS, 2013).

Quanto a terapia clínica, foi discutido com a família do paciente o tratamento, sendo a combinação de ipilimumabe, 3mg/kg EV e nivolumabe, 1mg/kg EV, a cada 3 semanas por 4 ciclos seguida de nivolumabe como agente único, 3mg/kg EV, a cada 3 semanas o tratamento de escolha. Caso não funcionassem, então seria feito o uso de pembrolizumabe, 2 mg/kg/ev a cada 3 semanas como agente isolado. A última opção, caso fosse necessária, seria o temozolomida 75 mg/m<sup>2</sup>, VO/dia, por semanas, seguida de duas semanas de descanso.

Enquanto aguardava a liberação judicial para o início da imunoterapia, após já ter realizado a neurocirurgia e uma radiocirurgia, o paciente fez nova RNM de crânio, em outubro, na qual foi constatado recorrência da doença, com novo nódulo nucleocapsular à direita, aumento de um pequeno nódulo cortical à esquerda e redução mínima de nódulo hipervascular nucleocapsular à esquerda. Devido a esses achados, uma nova PET-CT e nova RMN foram solicitadas. Antes desses exames solicitados serem realizados, o paciente realizou a segunda radiocirurgia, concluindo as duas totais do tratamento, e iniciou o terapia com nivolumabe.

O anticorpo CTLA- 4, ipilimumab, que bloqueia o antígeno citotóxico associado aos linfócitos T na célula T e aumenta a imunidade antitumoral, foi o primeiro sistema terapêutico a alcançar um aumento significativo de sobrevida global em pacientes com melanoma metastático. Mas, nos últimos anos, os avanços na imunoterapia forneceram mais opções terapêuticas para pacientes com melanoma. (TERHEYDEN; KRACKHARDT; EIGENTLER, 2019) O estudo mais recente sobre imunoterapia no melanoma, estudo de fase III CheckMate 238, relatado por Weber et al no Congresso da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) 2019, verificou benefício superior e sobrevida livre de recorrência com nivolumabe versus ipilimumabe em pacientes com melanoma ressecado no estágio III ou IV, como é o caso do nosso paciente (WEBER et al, 2020; WEBER et al, 2017). O nivolumabe é um anticorpo IgG4 que atua inibindo a PD-1, que é uma proteína presente na superfície dos linfócitos T, essa proteína quando ativa, liga-se a PDL-1, que está presente na célula cancerosa, impedindo que os linfócitos T atuem mantendo aquela célula, assim o nivolumabe atua ligando-se à PDL-1, impedindo o reconhecimento, estimulando assim a reação imune contra as células cancerosas do melanoma, gerando como resultados redução do volume do tumor, aumento da sobrevida global e a redução de recidivas. (WEBER, et al 2020; LOPES, 2018)

Com o CheckMate 238, os pesquisadores concluíram que o nivolumabe demonstrou eficácia superior ao ipilimumabe com 36 meses de acompanhamento. Dessa forma, apesar de inicialmente o tratamento posposto ter sido a combinação de ipilimumabe com nivolumabe, combinação que gera resultados superiores do que a terapia isolada, foi iniciado terapia única com nivolumabe, visto que bases teóricas permitem tal terapia e foi a terapia que o paciente conseguiu por meio de doação para início imediato, sendo que o requerimento judicial ainda estava em andamento.

O uso de imunoterápicos, como o nivolumabe não é isento de efeitos colaterais, visto que atuam impedindo a regulação de parte da resposta imunológica, sendo os mais frequentes em tal terapia, fadiga, distúrbios da função tireoidiana e efeitos cutâneos adversos. Mais raramente, podem ocorrer efeitos adversos pulmonares, na forma de pneumonite. (TERHEYDEN; KRACKHARDT; EIGENTLER, 2019) O paciente, após dois ciclos de imunoterapia não apresentou nenhum efeito colateral.

Os exames de imagem (RNM e PET-CT) que haviam sido solicitados foram então realizados durante os ciclos com imunoterápico, neles foram constatados ausência de novas lesões expansivas ou coleções intracranianas ou extra-axiais, redução das dimensões das formações nodulares com hipersinal e ausência de áreas com aumento patológico da atividade metabólica que pudessem sugerir comprometimento secundário.

Para o tratamento suporte, foram receitados dexametasona na dose de 4mg/dia, dose recomendada para proporcionar o alívio sintomático e valproato de sódio, o primeiro com o objetivo de controle do aumento da pressão intracraniana e de edema secundário às metástases cerebrais (LIN; DEANGELIS, 2015; RYKEN et al, 2009), e o segundo, um anticonvulsivante para

controlar o ataque epilético, visto que paciente apresentou um episódio de crise convulsiva tônico-clônica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido a diversidade de metástases que acometem o sistema nervoso central, há uma dificuldade de se diagnosticar o tipo neoplásico que a provocou. Além disso, como descrito nesse trabalho, muitas vezes não se encontra o tumor primário, o que torna a terapêutica do paciente dificultada e confere com pior prognóstico, mesmo se sugerindo o tipo histológico do tumor primário. Mesmo assim, esse relato possibilitou mostrar o manejo e o seguimento de um paciente, com melhora de qualidade de vida e resposta ao tratamento proposto, baseado em evidências científicas.

Portanto, conclui-se que há a necessidade de mais estudos sobre metástases cerebrais com tumor primário oculto, a fim de propiciar uma terapêutica mais baseada em evidências sólidas e ainda o diagnóstico precoce, salvaguardando mais a vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria N° 357, de 8 de abril de 2020. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 abr. 2020. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357\\_08\\_04\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html). Acesso em: 09 mai. 2020
- BRETAS, Gustavo de Oliveira, et al. Epidemiologia e análise de sobrevida de pacientes com melanoma metastático de sítio primário conhecido e desconhecido. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, v. 23, p. 28-33, 2013. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1423>. Acesso em: 11 mai. 2020.
- DIMATOS DC et al. Melanoma cutâneo no Brasil. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2009;38(01):14-19 Disponível em: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/637.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2020
- FERRELLI, Rebeca Schander et al. Perfil Clínico dos Pacientes Submetidos à Radiocirurgia Estereotáxica como Tratamento de Metástase Cerebral. Arquivos Catarinenses de Medicina, Florianópolis, v. 47, n. 2, p. 182-193, mai./jun. 2018. Trimestral. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/335/262>. Acesso em: 10 mai. 2020.
- GOMES, João Gabriel R. et al. Tratamento das Metástases Cerebrais com Radiocirurgia: Quando e como Indicar? Jornal Brasileiro de Neurocirurgia. Curitiba, v. 25, n. 3, p. 240-250, jul./set. 2014. Disponível em: <https://jbnc.emnuvens.com.br/jbnc/article/view/1129/1013>. Acesso em: 11 mai. 2020.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Melanoma. In: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Tipos de câncer. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2010. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma> Acesso em: 09 mai. 2020.
- LIN, Xuling; DEANGELIS, Lisa M.. Treatment of Brain Metastases. Journal Of Clinical Oncology, [s.l.], v. 33, n. 30, p. 3475-3484, 20 out. 2015. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087313/>. Acesso em: 12 mai. 2020.

LOPES, Jéssica Dayane. Principais avanços no tratamento do melanoma cutâneo: imunoterapia e terapia alvo. 2018. 37 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade de Uberaba, Uberaba, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniube.br/bitstream/123456789/688/1/PRINCI PAIS%20AVANÇOS%20NO%20TRATAMENTO%20DO%20 MELANOMA%20CUTÂNEO%20Imunoterapia%20e%20terapi a%20alvo.pdf>. Acesso em: 13 maio 2020.

NIRANJAN, A. et al. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Metastatic Brain Tumors. The International RadioSurgery Association. 5(2):1-24, 2008. Disponível em: <https://muh.org.au/wp-content/uploads/2018/07/irsa-metastatic-tumour-guidelines.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2020.

Pereira, SM. Melanoma: introdução e epidemiologia. Disponível em: <https://gbm.org.br/o-melanoma/#1497021219423-cfbc0e88-3fec>. Acesso em: 09 mai. 2020

RAUSCHENBERG, R.. et al. Hirnmetastasen des malignen Melanoms. Der Hautarzt, [s.l.], v. 67, n. 7, p. 536-543, 20 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00105-016-3797-z.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2020.

RYKEN, Timothy C. et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. Journal Of Neuro-oncology, [s.l.], v. 96, n. 1, p. 103-114, 3 dez. 2009. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0057-4>. Acesso em: 11 mai. 2020.

SANTOS, Adrialdo José, et al. Metástases Cerebrais. Revista Neurociências, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 20-26, 23 jan. 2019. Universidade Federal de Sao Paulo. <http://dx.doi.org/10.34024/rnc.2001.v9.8929>. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2001/RN%2009%2001/Pages%20from%20RN%2009%2001-6.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2020.

SCHÜTTRUMPF, L.H. et. al. Prognostic factors for survival and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiation therapy for 1-3 cerebral metastases. Radiat. Oncol. 2014;9:105. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036428/#B3>. Acesso em: 11 mai. 2020.

SCOTT, Jeffrey F; GERSTENBLITH, Meg R. Melanoma unknown Primary. In: \_\_\_\_\_. (org.). Noncutaneous Melanoma. 1. ed. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK506989/>. Acesso em: 10 mai. 2020.

TERHEYDEN, Patrick; KRACKHARDT, Angela; EIGENTLER, Thomas. The Systemic Treatment of Melanoma: the place of immune checkpoint inhibitors and the suppression of intracellular signal transduction. Deutsches Arzteblatt International, p. 497-504. 22 jul. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6726851/>. Acesso em: 15 maio 2020.

WEBER JS.; et al. Nivolumabe adjuvante (NIVO) versus ipilimumabe (IPI) no melanoma em estágio III / IV ressecado: eficácia em 3 anos e resultados de biomarcadores do estágio 3 do teste CheckMate 238. Disponível em:

<https://www.esmo.org/oncology-news/Adjuvant-Nivolumab-Continues-to-Provide-Superior-Recurrence-Free-Survival-Benefit-Over-Ipilimumab-at-3-Years-in-Patients-with-Resected-Stage-III-or-IV-Melanoma>. Acesso em: 11 maio. 2020.

WEBER, Jeffrey, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. New England Journal Of Medicine, [s.l.], v. 377, n. 19, p. 1824-1835, 9 nov. 2017. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1709030>. Acesso em: 12 mai. 2020.