



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA MARGARIDA BALTAZAR DE OLIVEIRA ALVES

Melanoma Cutâneo em Idade Pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA MARIA INÊS SAMPAIO DANTAS COUTINHO

PROFESSOR DOUTOR AMÉRICO MANUEL DA COSTA FIGUEIREDO

FEVEREIRO/2021

Lista de acrónimos

α -MSH – *α -Melanocyte Stimulating Hormone*

AKT – *V-akt murine thymoma viral oncogene homolog*

ALK – *Anaplastic Lymphoma Kinase*

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

BAP1 – *BRCA1 Associated Protein 1*

BGS – *Biópsia do gânglio sentinela*

BRAF-V – *Raf Murine Sarcome Viral Oncogene Homolog B1*

CDK – *Cyclin-dependent kinase*

CDKN2A – *Cyclin-dependent kinase inhibitor 2a*

CTLA- 4 – *Antigénio 4 associado ao linfócito T citotóxico humano*

ERK – *Extracellular signal-regulated kinases*

FDA – *Food and Drug Administration*

FDG – ¹⁸F- fluorodeoxiglucose

HRAS – *V-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*

IFN- α 2b – *Interferão alfa-2b*

JAK – *Janus Kinase*

MAPK – *Mitogen-activated protein kinase*

MC1R – *Melanocortin 1 receptor*

ME – *Melanoníquia estriada*

MEK – *Mitogen-activated protein kinase kinase*

MET – *MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*

MNC – *Melanocitose neurocutânea*

mTOR – *Mammalian target of rapamycin*

NMC – *Nevo melanocítico congénito*

NRAS – *Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog*

NTRK – *Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase*

OCA2 – *Oculocutaneous Albinism Type 2*

PD-1 – Recetor de morte celular programada 1

PEG – Polietilenoglicol

PET – *Positron emission tomography*

PI3K – *Phosphoinositide-3 kinase*

PTEN – *Phosphatase and Tensin Homolog*

RET – *RET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*

RM – Ressonância magnética

ROS 1 – *ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase*

SLD – Sobrevivência livre de doença

SNC – Sistema nervoso central

STAT – *Signal Transducer and Activator of Transcription*

TC – Tomografia computadorizada

TERT – *Telomerase reverse transcriptase*

TPA – Tamanho projetado no adulto

UV – Ultravioleta

XP – Xeroderma pigmentoso

Resumo

O melanoma é o tumor cutâneo maligno mais frequente em idade pediátrica e, apesar da sua incidência estar a diminuir, é, dos tumores cutâneos, o que se associa a maior mortalidade em crianças e adolescentes. Encontra-se associado a fatores de risco, alguns modificáveis como, por exemplo, a exposição à radiação ultravioleta e outros não modificáveis, como é o caso da presença de nevos melanocíticos congénitos, síndrome dos nevos atípicos, imunossupressão ou xeroderma pigmentoso. Uma vez que a frequência de cada subtipo de melanoma (melanoma congénito, Spitzoide, melanoma sobre nevo melanocítico congénito e melanoma convencional) varia de acordo com o grupo etário, é importante categorizar os doentes em pré-púberes ou adolescentes. A biologia tumoral dos diferentes subtipos traduz alterações genéticas particulares e determina características epidemiológicas, fisiopatológicas e clínicas distintas, quer entre as duas faixas etárias – pré e pós-púbere – quer em relação ao melanoma encontrado no adulto. Estas particularidades devem ser conhecidas e valorizadas, de forma a evitar o atraso da identificação deste tumor. Este trabalho tem o objetivo de fazer uma revisão da literatura sobre os diferentes subtipos de melanoma cutâneo em idade pediátrica, incluindo a fisiopatologia, clínica e características dermatoscópicas de cada subtipo. Foi feita referência aos métodos de investigação, nomeadamente, à biópsia do gânglio sentinela e à utilização de métodos imagiológicos. Por fim, de modo a servir de orientação e facilitar a prática clínica, foram abordadas as diferentes terapêuticas existentes atualmente (curativa, adjuvante e paliativa), assim como o prognóstico e medidas de prevenção primária relativas ao melanoma na população pediátrica.

Palavras-chave: melanoma, criança, adolescente.

Abstract

Melanoma is the most common of all malignant skin tumours to be found in children and adolescents, albeit still rare. Its incidence is decreasing in the pediatric age group, but it remains as the skin tumour with higher mortality. It is associated with risk factors, some modifiable, such as exposure to ultraviolet radiation and others non-modifiable, such as the presence of congenital melanocytic nevi, atypical mole syndrome, immunosuppression or xeroderma pigmentosum. Since the frequency of each melanoma subtype (congenital melanoma, Spitzoid, melanoma arising in congenital melanocytic nevus and conventional melanoma) varies according to the age group, it is important to categorize patients into prepubescent or adolescent. A difference in biological behaviour in the various subtypes of melanoma most commonly found in pediatric patients may reflect particular genetic traits and associate with different epidemiological, pathophysiological and clinical characteristics. These differ not only from adult patients, but also (and maybe most importantly) between pre-pubescent and adolescent patients. These particularities must be known and valued, in order to avoid delaying the identification of this tumor. We want to review the existing literature about the different subtypes of cutaneous melanoma in pediatric age, including the pathophysiology, clinical and dermatoscopic characteristics of each subtype. We focused first on how pediatric melanoma should be managed, including its initial approach – the use of sentinel lymph node biopsy and imaging methods during staging and follow-up. Finally, in order to be useful as a reference to best guide the clinical practice, we addressed the different therapies currently available (curative, adjuvant and palliative), as well as prognosis and primary prevention measures related to melanoma in the pediatric population.

Key- words: melanoma, child, adolescent.

Índice

1. Introdução.....	7
2. Objetivos.....	7
3. Material e métodos	8
4. Epidemiologia	8
4.1. Incidência	8
4.1.1. Incidência de cada subtipo de acordo com a idade do doente.....	9
4.2. Prevalência	10
5. Fisiopatologia.....	10
5.1. Melanoma congénito	10
5.2. Melanoma Spitzoide	11
5.3. Melanoma sobre nevo melanocítico congénito	12
5.4. Melanoma convencional.....	13
5.4.1. Síndrome dos nevos atípicos e número elevado de nevos	14
5.4.2. História familiar positiva	14
5.4.3. Exposição à radiação UV	15
5.4.4. Imunossupressão.....	16
5.5. Síndromes Genéticas	16
6. Abordagem	17
6.1. Clínica e características dermatoscópicas.....	17
6.1.1. Melanoma Spitzoide	17
6.1.2. Melanoma sobre nevo melanocítico congénito	18
6.1.3. Melanoma convencional	18
6.1.4. Situações particulares.....	19
6.2. Investigação	20
6.2.1. Biópsia de gânglio sentinela.....	20
6.2.2. Utilização de métodos imagiológicos	23
6.3. Terapêutica	25
6.3.1. Terapêutica curativa	25
6.3.2. Terapêutica adjuvante.....	26
6.3.3. Terapêutica paliativa	28
7. Prognóstico.....	31
8. Medidas de prevenção primária aplicáveis em idade pediátrica.....	32
9. Conclusão.....	33
10. Agradecimentos	34
11. Bibliografia	35

1. Introdução

O melanoma maligno é o cancro de pele mais comum em crianças e adolescentes com idade inferior a 20 anos. (1) No entanto, é uma entidade rara, correspondendo a 1 a 4% de todos os diagnósticos de melanoma. (2, 3) Pode ser particularmente desafiante de diagnosticar nas crianças, uma vez que, além de ser uma doença com apresentação florida, as suas características clínicas e biológicas não estão bem definidas, sendo diferentes das encontradas nos melanomas do adulto. Por sua vez, nos adolescentes, o melanoma é semelhante ao do adulto em 50% dos casos.

Há três subtipos de melanomas que são prevalentes na população pediátrica: melanoma Spitzoide, melanoma sobre nevo melanocítico congénito (NMC) e melanoma convencional, que usualmente é de extensão superficial ou do tipo nodular. (4) O melanoma Spitzoide geralmente apresenta características locais agressivas com envolvimento dos gânglios linfáticos. Todavia, o seu prognóstico é excelente, por menor risco de envolvimento à distância. Relativamente ao melanoma sobre NMC, a probabilidade do seu aparecimento está dependente do tamanho do nevo, bem como do envolvimento simultâneo do sistema nervoso central (SNC), estando associado a mau prognóstico. A epidemiologia e fatores de risco associados ao melanoma convencional na população pediátrica são semelhantes aos encontrados na população adulta.

As terapêuticas cirúrgica e médica continuam a ter como base as *guidelines* do tratamento do melanoma do adulto. Contudo, estão a ser realizados mais ensaios clínicos para determinar o impacto específico destas terapêuticas nos doentes pediátricos.

Entre outros fatores de risco, as mutações relacionadas com a radiação ultravioleta (UV) são responsáveis pela grande maioria dos casos de melanoma pediátrico e, deste modo, a prevenção primária desempenha um papel central na diminuição a longo prazo da incidência desta doença, quer na idade pediátrica, quer mais tarde, no adulto.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é abordar globalmente o melanoma cutâneo em idade pediátrica desde a epidemiologia até ao tratamento atual e prognóstico do mesmo. Pretende-se a realização de um artigo de revisão com informação atualizada e pertinente que sirva de auxílio à prática clínica.

3. Material e métodos

Para a realização deste trabalho foi consultada a fonte bibliográfica *PubMed*, utilizando a seguinte equação de pesquisa: *((Melanoma [MeSH Major Topic]) OR (Melanoma)) AND (Child[MeSH Terms]) NOT ((Adult[MeSH Terms]) OR (Aged[MeSH Terms]))*. Foi dada preferência a trabalhos em inglês e português e o limite temporal utilizado foram os últimos 10 anos. Também foram avaliadas as referências dos artigos recuperados na pesquisa que continham informação relevante adicional.

4. Epidemiologia

4.1. Incidência

A incidência anual do melanoma pediátrico é estimada em 4 casos por milhão nos EUA, sendo que muitos diagnósticos ocorrem em crianças com idade igual ou superior a 10 anos. (4) Entre os 15 e os 19 anos, é um dos tumores mais comuns, correspondendo a 7% de todos os câncros neste grupo etário. (5) Na Europa, apenas 1 a 2% de todos os casos ocorre em idade pediátrica. Na primeira década de vida, a incidência é cerca de 0.7 a 0.8 casos por milhão por ano, sendo que na segunda década de vida são mais de 10 casos por milhão por ano. (6)

Vários estudos têm abordado a incidência do melanoma pediátrico, embora com resultados contraditórios. Num estudo realizado entre 1998 e 2007, nos EUA, verificou-se um aumento do melanoma em crianças e adolescentes (2.9% por ano para os adolescentes e 1.4% por ano para as crianças com idade inferior a 10 anos), (2) tal como noutros estudos também realizados nos EUA em que se verificou um aumento da incidência dos 10 aos 14 anos e dos 15 aos 19 anos de 1973 a 2009, sendo que dos 0 aos 9 anos de idade a incidência do melanoma foi bastante estável. (1) Também se verificou um aumento da incidência dos 10 aos 14 anos de 1992 a 2004 (7) e dos 15 aos 19 anos de 1973 a 1996, (8) nos EUA. Por outro lado, um estudo realizado entre 2000 e 2010 nos EUA, verificou que, devido às iniciativas de saúde pública, diminuição do tempo passado ao ar livre e aumento do uso de protetor solar, houve uma diminuição da incidência do melanoma na população pediátrica (idade < 20 anos) de 2004 a 2010, (9) tal como na Austrália de 1983 a 1996 (10) e na Suécia de 1993 a 2002. (11)

A incidência do melanoma varia de acordo com o género, sendo esta diferença mais pronunciada dos 15 aos 19 anos. A incidência do melanoma em indivíduos do sexo masculino aumentou desde 1973 até 2009, (1) assim como de 1992 a 2009, (7) mas diminuiu de 2000 a 2010. (9) Em adolescentes do sexo feminino (15-19 anos), verificou-

se um aumento da taxa de incidência de 2.2% por ano de 1973 a 2009, (1) mas uma diminuição de 2003 a 2010. (9)

A incidência também varia de acordo com a localização anatômica. Entre os 15 e os 19 anos, nos EUA, existiu uma diminuição da incidência de melanoma localizado no tronco entre 2004 e 2010. (9) Na Suécia, de 1993 a 2002, ocorreu uma diminuição da incidência do melanoma no tronco em indivíduos do sexo masculino e nas extremidades inferiores no sexo feminino. (11)

A variação da incidência depende ainda da localização geográfica. O fluxo de radiação UV-B nas diferentes localizações geográficas varia de acordo com a latitude, altitude e nebulosidade. (1) Particularmente em adolescentes, uma vez que estes apresentam comportamentos de risco relativos à exposição solar, alterações destes parâmetros podem conduzir ao aumento da exposição à radiação UV. Uma história de mais de três queimaduras solares, bem como de aumento de exposição à radiação UV são fatores de risco ambientais para o desenvolvimento de melanoma. (12) Por outro lado, o aumento da incidência de melanoma pediátrico em áreas dos EUA com pouca exposição à radiação UV está possivelmente relacionado com o uso de solários. (1)

4.1.1. Incidência de cada subtipo de acordo com a idade do doente

A frequência de cada subtipo varia de acordo com o grupo de idade, sendo importante categorizar os doentes em pré-púberes ou adolescentes. Nas crianças pré-púberes, a maioria dos casos de melanoma encontrados são melanomas Spitzoide. (4) Estes são considerados neoplasias de baixo grau e raramente resultam em metástases distantes. (13) Uma segunda forma distinta de melanoma encontrada nestas crianças, que ocorre com muito menos frequência, mas, quando presente, é muito agressiva e rapidamente letal é a que surge de novo ou em associação com NMC grandes/gigantes. (14) Os melanomas convencionais ocorrem raramente e, quando ocorrem, a maioria é do tipo nodular. O melanoma de extensão superficial é incomum na infância, sendo que muitas lesões relatadas como tal são, na verdade, nevos de Spitz atípicos. (4)

Nos adolescentes, o subtipo Spitzoide corresponde a metade de todos os melanomas, enquanto que os restantes são considerados convencionais. (4) Estes apresentam características morfológicas e moleculares semelhantes ao melanoma do adulto. O padrão mais comum é o de extensão superficial, (9) sendo o nodular menos comum. O melanoma Spitzoide exibe um comportamento clínico heterogéneo e um curso clínico imprevisível nos adolescentes. (15) O melanoma sobre NMC gigante é menos comum em adolescentes do que em crianças. (4)

4.2. Prevalência

Em amplos estudos retrospectivos, (16, 17) no grupo com idade inferior a 10 anos, foram observados números iguais de doentes do sexo masculino e feminino ou uma leve predominância do sexo masculino e só em poucos estudos houve um predomínio do sexo feminino, (3) sendo que foi encontrado um número substancial de crianças não caucasianas de pele escura. (12, 18) Nas crianças com idade superior a 10 anos, verificou-se uma aparente predominância do sexo feminino. (3, 16, 17)

Relativamente à localização anatômica, as crianças mais novas tendem a desenvolver melanoma em maior percentagem na cabeça e na região do pescoço (entre os 0 e os 4 anos) (9, 18) e nas extremidades (entre os 5 e os 9 anos). (9) Entre os 10 e os 14 anos, o melanoma é mais frequente no tronco e cabeça/pescoço. (9) Entre os 15 e os 19 anos, a localização mais comum é o tronco. (9, 12, 18)

Quanto à distribuição de acordo com o grupo populacional, apesar de existir um número significativo de crianças pré-púberes não caucasianas de pele escura com melanoma, a população caucasiana corresponde à maioria dos novos diagnósticos. No entanto, o fenótipo sensível ao sol parece ser mais importante se a idade for superior a 10 anos. (19)

5. Fisiopatologia

O melanoma maligno cutâneo é uma forma potencialmente fatal de cancro de pele e é o resultado da combinação de fatores de risco genéticos e ambientais. (20)

5.1. Melanoma congénito

O melanoma congénito é muito raro. Existem três formas de melanoma congénito: metástases transplacentárias da mãe, melanoma congénito de novo e melanoma que ocorre em associação com NMC. (21) Este último será abordado posteriormente.

As neoplasias que ocorrem na gravidez não são frequentes e, no geral, têm uma incidência de aproximadamente 1 por 1000 gravidezes. O melanoma é uma das principais causas de metástases congénitas. Os fatores de risco incluem diagnóstico materno de melanoma com envolvimento ganglionar durante mais de 3 anos antes da gravidez, melanoma metastático que se manifeste na mãe durante o terceiro trimestre, idade materna inferior a 30 anos, primiparidade, nascimento com mais de 36 semanas de gestação e feto do sexo masculino. (22) Embora as metástases fetais sejam raras, apresentam muito mau prognóstico. Contudo, há 2 casos reportados de regressão espontânea. Num dos casos, o recém-nascido apresentava metástases do melanoma

materno transmitidas por via transplacentar para o processo mastóide e pulmões, sendo que no seguimento foi confirmada uma regressão completa espontânea. (23)

O melanoma congénito de novo está associado a múltiplas aberrações cromossómicas detetadas por hibridização genómica comparativa. Presumivelmente, a inativação de genes (p. ex. supressores tumorais) localizados nas regiões de perda e a amplificação de genes (p. ex. oncogenes) localizados nas regiões de ganho contribuem para o desenvolvimento de malignidade. (21)

5.2. Melanoma Spitzoide

Os fatores ambientais, como a exposição à radiação UV, parecem ter pouca influência no desenvolvimento deste tipo de melanoma, mas têm sido observados nestes doentes um número elevado de nevos melanocíticos. (24)

Muitas neoplasias Spitzoide surgem de rearranjos cromossómicos estruturais, como, por exemplo, translocações, inversões cromossómicas ou deleções intersticiais, resultando na formação de uma proteína de fusão quimérica. (4)

Os tumores Spitz frequentemente exibem fusões específicas de genes que codificam o recetor das tirosina cinases NTRK1, NTRK3, ALK, ROS1, RET, MET ou a cinase serina/treonina BRAF. No entanto, estas fusões ocorrem num padrão mutuamente exclusivo e em cerca de 50% dos tumores Spitz. Destas fusões, resulta uma proteína quimérica com uma cinase ativada constitutivamente que ativa vias de sinalização oncogénica (MAPK/ERK, PI3K/AKT/mTOR e JAK-STAT) que, por sua vez, induzem a proliferação celular e melhoram a sobrevivência celular. Estas translocações são encontradas em todo o espectro biológico de tumores Spitz, incluindo nevos de Spitz, tumor atípico de Spitz e melanoma Spitzoide, o que implica que estas fusões estão envolvidas na patogénese dos tumores Spitz, benignos e malignos. Os tumores com fusões sendo a única anomalia genética presente tendem a comportar-se de um modo benigno sem recorrência, enquanto que aqueles que demonstram um comportamento clínico agressivo apresentam alterações genéticas adicionais como, por exemplo, mutação no promotor TERT. (25) Na verdade, a maioria dos casos infantis de melanoma Spitzoide não desenvolve metástases para além dos gânglios linfáticos locais, (25) geralmente devido à ausência de mutações no promotor TERT. No entanto, deleções homozigóticas no cromossoma 9p21 são um marcador de melanoma Spitzoide associado a risco aumentado de doença avançada, metástases distantes e mesmo morte. (26)

Alguns tumores Spitz apresentam ainda mutações ativadoras no gene HRAS (15% dos casos) associadas a ganho de 11p ou no gene BRAF (5% dos casos) associadas a perda bialélica de BAP1. (25)

5.3. Melanoma sobre nevo melanocítico congénito

A classificação dos NMC tem sido historicamente definida apenas pelo tamanho. Um NMC pequeno é definido por apresentar um tamanho projetado no adulto (TPA) inferior a 1.5 cm, um NMC médio entre 1.5 e 20 cm, um grande entre 20 e 40 cm e um gigante um tamanho superior a 40 cm. (27)

Em termos da genética molecular dos NMC, foram encontradas mutações somáticas pós-zigóticas no NRAS (70 a 90%) e no BRAF (5 a 15%). Contudo, um estudo relatou que nos NMC grandes apenas foram identificadas as mutações NRAS, enquanto que os NMC de tamanho pequeno a médio apresentavam mutações BRAF em 30% dos casos e o restante (70%) apresentava mutações NRAS. (28, 29) Outro estudo verificou que as mutações BRAF não estão presentes nos NMC gigantes, no entanto estes exibem mutações NRAS em 94.7% dos casos. (29) Deste modo, parece haver uma correlação entre o tamanho do NMC e a existência de mutações NRAS. (28)

Certas variantes de MC1R promovem o crescimento do NMC durante a embriogénese. A presença da variante V92M ou do alelo R (D84E, R151C, R160W, D294H) foram associados a um aumento do TPA do maior NMC, ou seja, indivíduos com estas variantes têm maior predisposição para apresentar NMC de dimensão superior a 60 cm, sendo este um tamanho que permite prever uma incidência aumentada de melanoma maligno. (30)

As complicações dos NMC grandes ou gigantes incluem o melanoma cutâneo, o melanoma leptomeníngeo, a melanocitose neurocutânea (MNC), nódulos proliferativos benignos e outros tumores como sarcomas. (31)

Nos nevos congénitos, o aumento do risco de melanoma é estimado em menos de 1%, mas este risco varia de acordo com o tamanho do nevo. (4) Numa meta-análise de 14 estudos, compondo um total de 2578 doentes com NMC grandes/gigantes, verificou-se que 51 desenvolveram melanoma; 74% foram em nevos com tamanho superior a 40 cm e 94% dos casos apresentava lesões satélite. A idade média de diagnóstico foi de 12.6 anos, o que significa que o maior risco de melanoma é durante a infância. (32) No entanto, nos doentes com NMC de tamanho pequeno a médio, o risco de melanoma é maioritariamente após a puberdade. (33)

O melanoma sobre NMC contém uma mutação NRAS Q61 ativada e é incomum haver alterações no PTEN. As mutações resultantes da radiação UV também têm sido

abordadas neste subtipo de melanomas, embora haja alguma evidência de que possam representar mutações passageiras e não causas primárias de formação tumoral. (34) Ao contrário de outros subtipos de melanoma, as mutações do promotor TERT estão usualmente ausentes, mas pode ocorrer hipermetilação do mesmo. (34) Além disto, melanomas sobre NMC gigantes frequentemente têm múltiplas aberrações cromossômicas clonais segmentares. (4)

Embora a MNC seja uma doença congênita rara, (35) é a manifestação sistêmica mais prevalente dos NMC grandes, ocorrendo em 7% dos casos. Caracteriza-se pela presença de nevomelanócitos nas leptomeninges, parênquima cerebral e pele, manifestando-se, neste último caso, como NMC grande ou gigante. (36) Em aproximadamente 80% dos doentes com MNC, está presente a mutação somática no codão 61 do NRAS. (35) A amplificação do NRAS mutado é um mecanismo que leva a progressão maligna nestes doentes. (37) Recentemente também foi identificada uma mutação BRAF (sem mutação NRAS). (35) A MNC pode ser um fenómeno assintomático ou sintomático. (33) Embora muitos doentes permaneçam neurologicamente assintomáticos, apesar de uma imagem de diagnóstico de MNC com depósitos de melanina no cérebro e/ou nas leptomeninges, quando os sintomas neurológicos aparecem, o prognóstico torna-se severo, predominando resultados letais. (35) Alguns doentes com MNC apresentam lesões histologicamente identificáveis como “melanoma maligno” (melanoma primário do SNC), embora muitos mostrem um fenótipo de aparência mais benigna, apesar da progressão clínica da doença. (35) A comprovar isto, uma revisão recente da literatura sugere que o melanoma primário do SNC corresponde a aproximadamente um terço dos melanomas que ocorrem nos doentes com NMC. (38)

5.4. Melanoma convencional

Os melanomas pediátricos convencionais são geneticamente muito semelhantes aos melanomas do adulto, incluindo o facto de apresentarem mutações induzidas pela radiação UV e elevada prevalência de mutações ativadoras no BRAF – num estudo realizado, 87% dos casos tinha uma mutação ativadora BRAF V600. Também apresentam mutações no promotor TERT devido à radiação UV. (34) A metilação do promotor TERT, isolada ou em combinação com mutações do mesmo, está associada a diminuição da sobrevida livre de recorrência. (39) Além disto, verificam-se mutações de inativação nos genes supressores tumorais CDKN2A e PTEN. As alterações genéticas do PTEN ocorrem por mudanças estruturais (deleção ou translocações) ou a nível do nucleótido. (34)

Existem alguns fatores de risco associados ao aparecimento do melanoma convencional, nomeadamente, a síndrome dos nevos atípicos, número elevado de nevos, história familiar positiva, exposição à radiação UV e imunossupressão.

5.4.1. Síndrome dos nevos atípicos e número elevado de nevos

A síndrome dos nevos atípicos pode ser de causa familiar ou esporádica. Frequentemente as crianças que apresentam esta síndrome têm vários nevos presentes por volta dos 5 anos de idade que progridem para nevos displásicos durante a adolescência. (40) Num estudo realizado, 9% das crianças com melanoma teve síndrome dos nevos atípicos e 50% teve nevos displásicos esporádicos. (41)

Relativamente ao número elevado de nevos, um estudo que envolveu 201 adolescentes com melanoma revelou um risco 34 vezes maior em doentes que tiveram mais de 100 nevos e um risco 15 vezes maior em doentes que tiveram mais de 10 nevos grandes comparativamente à restante população. (41)

5.4.2. História familiar positiva

Aproximadamente 7 a 15% dos casos de melanoma ocorre em doentes com uma história familiar de melanoma. Contudo, isto não indica necessariamente a presença de uma única mutação genética. A maioria dos casos de melanoma familiar são causados por experiências partilhadas de exposição solar entre os membros da família com fotótipos de pele suscetíveis. Todavia, até 45% dos melanomas familiares estão atualmente associados a mutações na linha germinativa do CDKN2A ou do CDK4. (42)

Na verdade, múltiplos genes de suscetibilidade de risco elevado, intermédio ou baixo estão associados ao melanoma cutâneo. O CDKN2A codifica duas proteínas distintas que atuam como supressores tumorais e é o principal gene de suscetibilidade de elevado risco para a síndrome do melanoma familiar. (43) Foram encontradas mutações neste gene em até 10% das famílias com 2 casos de melanoma e em 25 a 40% das famílias com 3 ou mais casos. (43) As mutações no CDKN2A estão ainda associadas à síndrome dos nevos atípicos, múltiplos nevos (superior a 100 nevos), nevos nas nádegas, pés e aumento da incidência de cancro pancreático. (44) Nestes doentes, o melanoma tende a desenvolver-se quando são jovens, mas não quando têm idade inferior a 18 anos, ou seja, mutações germinativas CDKN2A são raras em crianças e adolescentes com melanoma cutâneo. (45) Num estudo realizado com 31 crianças com idade inferior a 15 anos, apenas 1 no total de 10 doentes com história familiar de melanoma teve uma mutação no CDKN2A. Em 147 adolescentes, 2 tiveram alterações germinativas no CDKN2A, contudo nenhum tinha história familiar de melanoma. Numa

revisão retrospectiva de 15 famílias suecas com mutações germinativas do CDKN2A, o membro mais novo a desenvolver melanoma tinha 18 anos. Os resultados destes estudos sugerem que alterações no CDKN2A podem desempenhar um papel num pequeno subconjunto de melanomas que se desenvolvem em indivíduos com idade inferior a 18 anos. (45) Por outro lado, um outro estudo descobriu que as famílias CDKN2A⁺ apresentam significativamente percentagens superiores de doentes pediátricos com melanoma em comparação com famílias CDKN2A⁻ e que independentemente da presença ou ausência de mutações na linha germinativa do CDKN2A as famílias propensas ao melanoma apresentaram percentagens 6 a 28 vezes maiores de doentes com melanoma pediátrico em comparação com a população de doentes com melanoma nos EUA. (20) Além disto, num estudo realizado em famílias com CDKN2A⁺, doentes pediátricos com melanoma eram mais propensos a ter melanomas múltiplos comparados com os seus familiares que foram diagnosticados com idade superior a 20 anos. (20)

5.4.3. Exposição à radiação UV

A exposição solar crónica apresenta um papel central na formação de nevos. Num estudo realizado no Colorado com 477 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 10 anos, as crianças com a maior exposição crónica apresentaram a maior contagem de nevos. Nas crianças com pouca exposição solar crónica, todos os episódios de exposição contribuíram cumulativamente para aumentar o número de nevos. (46)

O MC1R e o OCA2 são dois dos principais genes associados à pigmentação e que contribuem para os fenótipos de risco do melanoma, nomeadamente, cabelo loiro ou ruivo, pele clara, olhos azuis e sardas. O MC1R codifica um recetor acoplado a proteína G que existe nos melanócitos e que responde à α -MSH secretada em função da exposição à radiação UV. O OCA2 codifica a proteína P melanossomal cuja função não está totalmente esclarecida. No estudo referido anteriormente, verificou-se que as queimaduras solares tiveram influência no grupo genotípico intermédio do MC1R e em combinação com alelos OCA2^{Brown} contribuíram para o aumento do número de nevos com tamanho superior a 2 mm. Estes resultados demonstram a interação entre MC1R e OCA2 que explica o efeito da radiação UV no aumento do número de nevos. Os nevos são um marcador para o risco de melanoma. (46)

De facto, o desenvolvimento do melanoma convencional está associado à exposição solar excessiva. A maioria das mutações de nucleótido único são transições C>T/G>A, resultantes do dano do DNA induzido pela radiação UV. Com exceção de um

melanoma acral, todos os melanomas convencionais contêm uma mutação C>T no promotor TERT, promovendo uma base molecular que explica a contribuição da radiação UV na patogénese do melanoma nesta população jovem. (34)

Por sua vez, a maioria dos melanomas que ocorre em pele com pouca evidência de dano crónico induzido pela radiação UV tem mutações no oncogene BRAF, que estão associadas a fatores de suscetibilidade como é o caso do gene MC1R cujas variantes contribuem para distinguir traços fenotípicos, tais como, pele clara, presença de sardas e cabelo ruivo. Num estudo realizado, as mutações BRAF foram 6 a 13 vezes mais frequentes naqueles com pelo menos uma variante do alelo MC1R em comparação com aqueles sem variantes. Além disto, a associação entre o MC1R e o risco de melanoma por mutações BRAF foi maior nos indivíduos mais jovens. (47)

5.4.4. Imunossupressão

A imunossupressão como resultado de um distúrbio hematológico ou infeccioso ou induzida após o transplante de órgãos ou medula óssea coloca os doentes pediátricos com um risco de 3 a 6 vezes maior de apresentar melanoma maligno. (40) Num estudo realizado, o maior risco de qualquer cancro secundário foi considerado em crianças com idade inferior a 10 anos na altura do transplante de medula óssea – estimado em 36.6 vezes o risco esperado para cancro. (48)

5.5. Síndromes Genéticas

O xeroderma pigmentoso (XP) é uma genodermatose rara, autossómica recessiva e resulta de diferentes defeitos na via de reparação da excisão de nucleótidos, (49) ou seja, defeitos na reparação de danos no DNA causados pela radiação UV, resultando em hipersensibilidade cutânea à mínima exposição solar em alguns, mas não todos os doentes e ao desenvolvimento de neoplasias cutâneas não melanoma e melanoma. A ocorrência de mutações devido à radiação UV nos genes supressores tumorais p53 nas neoplasias cutâneas não melanoma e PTEN nos melanomas demonstra a evidência molecular do efeito direto da exposição à radiação UV nos doentes com XP. (49)

O melanoma ocorre em aproximadamente 5% dos doentes com XP, (50) sendo que a idade média de diagnóstico do primeiro melanoma é de 22 anos. (49) A distribuição do melanoma em doentes com XP é preferencialmente a nível da face, cabeça e pescoço. (50)

O lentigo maligno é extremamente raro na população pediátrica, tendo sido descrito quase exclusivamente em doentes com deficiências na reparação do DNA, como, por exemplo, no XP. (4)

6. Abordagem

6.1. Clínica e características dermatoscópicas

Atendendo à apresentação clínica e características dermatoscópicas variadas do melanoma, o seu diagnóstico em crianças e em adolescentes continua a ser um enorme desafio.

6.1.1. Melanoma Spitzoide

O melanoma Spitzoide apresenta-se geralmente como uma pápula ou nódulo amelanótico, mas pode ter variação de cor (desde o rosa ao vermelho, azul ou preto) e localiza-se mais frequentemente nas extremidades ou na cabeça e pescoço. (4, 51) No entanto, a distribuição do melanoma Spitzoide não é limitada à pele exposta ao sol. (4) Os critérios ABCDE convencionais (assimetria, irregularidade dos contornos, variação de coloração, diâmetro superior a 6 mm e evolução) recomendados na deteção de melanomas nos adultos podem não detetar com segurança este subtipo de melanoma. (19) Na verdade, Cordero *et al.* propuseram os critérios ABCD modificados (amelanótico, tumor hemorrágico, cor uniforme, aparecimento de novo e de qualquer diâmetro) que descrevem características clínicas pediátricas específicas e devem ser usados em conjunto com os critérios convencionais. (19) Contudo e embora os melanomas Spitzoide exibam de forma mais comum os critérios ABCD modificados do que as lesões não Spitzoide, estes critérios só são verificados em 40% dos casos que apresentam este subtipo. (51)

O padrão dermatoscópico vascular rosa tipo Spitz visto em tumores amelanóticos foi fortemente associado a uma classificação histopatológica Spitzoide e as pistas dermatológicas incluem a presença de vasos atípicos (vasos polimórficos ou pontilhados e/ou áreas vermelhas leitosas) e crisálidas. Na verdade, a presença da cor vermelha e de crisálidas aumenta muito a probabilidade de a lesão ser um melanoma Spitzoide. Um estudo recente determinou que todas as neoplasias que tivessem uma morfologia Spitzoide, sendo clínica ou dermatoscopicamente assimétricas e que ocorressem após os 12 anos de idade deveriam ser abordadas de forma cautelosa. (51)

O padrão dermatoscópico tipo Reed pigmentado também foi visto mais frequentemente em melanomas com histopatologia Spitzoide, mas esta associação não

atingiu significância estatística. Pistas dermatoscópicas relativas aos melanomas Spitzoide pigmentados incluem um padrão *starburst* (“em explosão estelar”) assimétrico, a presença das cores preto, cinza azulado e castanho escuro, bem como de estrias radiárias e manchas escuras. (51) Por sua vez, nódulos ulcerados, vasos atípicos (lineares e polimórficos), crisálidas e véu azul-esbranquiçado foram associados ao diagnóstico de tumores Spitzoide atípicos e o padrão *starburst* simétrico foi associado ao diagnóstico de nevos de Spitz/Reed. (52)

A observação dermatoscópica associada à regra “EFG” (elevado, firme e crescimento progressivo superior a um mês), (19) bem como os critérios ABCD convencionais e modificados podem em conjunto ajudar na detecção mais precoce deste subtipo de melanoma. (51) Contudo e uma vez que pode existir uma sobreposição considerável a nível das características dermatoscópicas das lesões Spitzoide benignas e malignas, o consenso atual é que qualquer lesão assimétrica, elevada ou nodular justifica uma biópsia para excluir atipia ou malignidade. (53)

6.1.2. Melanoma sobre nevo melanocítico congénito

Dermatologicamente, os NMC pequenos e médios são bastante homogêneos, sendo que a maioria das lesões apresenta um padrão reticular ou globular. O melanoma que surge em tais lesões pode ser identificado como uma rotura dos padrões benignos ou por identificação de estruturas específicas de melanoma. (4) Dado o baixo risco de desenvolvimento de melanoma nestes NMC, pode optar-se por excisão precoce ou, em alternativa, acompanhamento regular clínico e dermatoscópico anual. A imagem dermatoscópica digital pode ser útil para detetar mudanças precoces num NMC, antes do desenvolvimento de qualquer componente nodular. (54)

Pelo contrário, o melanoma que surge em NMC grandes ou gigantes, muitas vezes ocorre como um nódulo novo de crescimento rápido que surge na derme profunda ou tecidos subcutâneos normalmente solitário e ulcerado, sendo que, nestes casos, a avaliação dermatoscópica pode não ser muito útil. (4) O maior desafio é distinguir o melanoma dos nódulos proliferativos benignos, embora normalmente estes sejam múltiplos e não ulcerados. Porém, podem ser necessárias múltiplas biópsias para estabelecer um diagnóstico, na presença de suspeita clínica de melanoma. (55)

6.1.3. Melanoma convencional

Clinicamente, os melanomas convencionais nas crianças apresentam-se tipicamente por pápulas ou nódulos de qualquer cor, sendo, contudo frequentemente amelanóticos e a maioria não segue os critérios ABCDE convencionais. Nos

adolescentes, a apresentação é semelhante à dos adultos, com lesões que já apresentam estes critérios. (4)

Os subtipos histológicos mais comuns de melanoma convencional diagnosticados na população pediátrica são o de extensão superficial e o nodular, sendo este último mais comum nas crianças. (56, 57) O melanoma de extensão superficial cresce de forma mais lenta em comparação com o nodular e apresenta frequentemente características clínicas ABCD. Na dermatoscopia, o padrão multicomponente é o padrão dermatoscópico clássico encontrado no melanoma de extensão superficial, sendo que podem ser observadas diversas estruturas, nomeadamente, uma rede pigmentar atípica ou negativa, estrias, crisálidas, pontos e glóbulos de distribuição assimétrica, manchas irregulares, véu azul-esbranquiçado, estruturas vasculares atípicas e áreas sem estruturas castanhas periféricas. (57) Por sua vez, o melanoma nodular tende a crescer rapidamente, é frequentemente amelanótico, simétrico e não apresenta as características ABCD. Além disto, tem uma apresentação variada, desde pápulas hipopigmentadas e eritematosas até nódulos vermelhos exofíticos. (57)

Ao contrário do melanoma do adulto, nas crianças e nos adolescentes, uma proporção substancial de melanomas (80%) surge em associação com nevos pré-existentes. (58)

6.1.4. Situações particulares

O melanoma pediátrico pode apresentar-se na forma de lesão amelanótica, nomeadamente, se for um melanoma Spitzoide ou um melanoma convencional do subtipo histológico nodular, como já foi referido anteriormente. Também se pode apresentar sob formas mais raras, como é o exemplo da melanoníquia estriada (ME).

As lesões amelanóticas são responsáveis por uma percentagem significativa de melanomas pediátricos, principalmente em crianças com idade inferior a 10 anos. Uma apresentação muito comum é uma lesão semelhante a um granuloma piogénico (lesão benigna) que pode sangrar e ulcerar. (19, 59) Uma vez que os melanomas amelanóticos não têm estruturas dermatoscópicas pigmentadas, o diagnóstico dermatoscópico baseia-se no exame das suas estruturas vasculares. (56) A biópsia deve ser considerada para qualquer lesão nodular rosa que manifeste vasos pontilhados, lineares irregulares ou serpentinados. (57)

A literatura corrente sugere que aproximadamente 5 a 10% dos casos de ME em adultos sejam o resultado de melanoma subungueal. (60) A ME pode ser descrita como uma linha longitudinal de coloração castanha a preta, afetando uma unha e/ou um dedo. A ME é mais comum em indivíduos com fotótipo de pele mais escura, como os de

descendência asiática ou afro-caribenha, e muitas vezes pode afetar várias unhas, sendo, nessa situação, maioritariamente constitucional. Contudo, a ocorrência de melanoma subungueal em crianças asiáticas que apresentem ME é extremamente rara. (61) Na verdade, na infância, apenas foram relatados alguns casos de melanoma subungueal *in situ* que se apresentaram como ME, (60) porque esta geralmente é causada por lesões melanocíticas benignas. As características clínicas de causas benignas de ME em crianças podem mimetizar as características que estão associadas a melanomas subungueais em adultos. A apresentação clínica de um melanoma subungueal que causa ME pode incluir linhas de pigmento de dimensão superior a 3 mm com várias cores e contornos indistintos, mudança de pigmentação ou forma e sinal de Hutchinson, que é caracterizado pela extensão do pigmento para as pregas ungueais adjacentes. Além disto, pode também verificar-se a presença de distrofia ungueal e evolução rápida. Assim, excluir um diagnóstico de melanoma subungueal em crianças é um desafio e, apesar da sua mais provável benignidade, a abordagem à ME requer correlação clinicopatológica cuidadosa e experiência clínica. (61)

6.2. Investigação

6.2.1. Biópsia de gânglio sentinela

Após um diagnóstico de melanoma, é por vezes necessário decidir sobre a realização da biópsia do gânglio sentinela (BGS). Este é um procedimento minimamente invasivo cujo objetivo é primariamente o do estadiamento completo do quadro, identificando doentes com envolvimento ganglionar subclínico. (62) No entanto, a decisão de realizar a BGS deve ser considerada com cuidado nesta população, (4) uma vez que o seu papel no melanoma pediátrico permanece controverso. (16) Alguns investigadores não relataram significância prognóstica da positividade do gânglio sentinela nos seus doentes mais jovens. (16, 41, 63) Por outro lado, outros demonstraram que os doentes com um gânglio sentinela positivo tiveram um pior prognóstico, (64) ou seja, apresentaram um maior risco de recorrência e morte. Assim sendo, estes doentes poderiam beneficiar de um seguimento mais apertado.

A linfocintigrafia é um exame simples e minimamente invasivo que fornece informação funcional da anatomia linfática. Como nos adultos, nas crianças, o procedimento pode ser realizado em condições semiestéreis. Pode ser aplicada anestesia tópica à base de lidocaína para controlo da dor na região de interesse 30 a 60 minutos antes do procedimento. Em casos de crianças menores de 8 anos, às vezes é necessária sedação para garantir a segurança do doente e para o manuseamento do

radiofármaco. A dose de 0.5 a 1.0 mCi diluída em 0.5 a 1.0 ml de solução salina estéril é dividida em 2 a 4 partes e administrada por via intradérmica à volta da lesão ou cicatriz. Após este procedimento são obtidas imagens que fornecem os marcos anatómicos desejados para uma boa localização dos gânglios linfáticos possivelmente envolvidos. (65) Este exame é um pré-requisito essencial para uma BGS precisa e bem sucedida, uma vez que a drenagem do local do melanoma primário é muito variável e imprevisível, particularmente em melanomas do tronco que surgem na/perto da linha média ou nas/perto das linhas de *Sappey*. (65)

Em casos de melanoma pediátrico com espessura superior ou igual a 1 mm, em mais de 30% dos doentes com gânglios clinicamente negativos será encontrado pelo menos um gânglio sentinela positivo. Deste modo, por rotina, deve-se realizar BGS em doentes pediátricos com melanomas de espessura igual ou superior a 1 mm, na ausência de contraindicações específicas. (66) Relativamente aos melanomas com espessura inferior a 1 mm, no caso dos adultos, se forem lesões entre 0.8 e 1 mm ou menos espessos mas com ulceração é recomendada a realização de BGS, (67) sendo que estes critérios também se aplicam a crianças mais velhas com melanoma de espessura inferior a 1 mm. No entanto, em crianças com idade inferior a 14 anos com melanomas de espessura inferior a 1 mm, a BGS só se deve realizar em casos muito selecionados. (66)

Num estudo retrospectivo baseado numa população de 310 doentes com idade inferior a 20 anos com melanoma, entre 2004 e 2011, foi realizada BGS na presença de melanoma clinicamente localizado e com espessura superior a 0.75 mm. Um resultado positivo na BGS identificou doentes com pior sobrevida específica de melanoma. Isto apoia o uso de BGS em crianças ou adolescentes com melanoma com estas características, para fornecer informações de prognóstico e orientar a decisão clínica. No entanto, apesar dos doentes em idade pediátrica com um resultado positivo na BGS terem apresentado uma sobrevida global pior em relação àqueles cujos resultados foram negativos, a sua sobrevida global foi considerada melhor do que a dos adultos com uma extensão semelhante de doença. (64) Em crianças com idade inferior ou igual a 10 anos, o impacto na sobrevida parece ser ainda menor. (17)

Na verdade, a importância da realização da BGS pode depender do subtipo de melanoma em causa. Num estudo que estratificou o melanoma pediátrico por subtipo, verificou-se que a BGS foi feita com mais frequência em melanomas Spitzoide (71.4%) do que em subtipos não Spitzoide (49.4%) e que os melanomas Spitzoide apresentaram uma maior taxa de resultados de biópsia positivos (56%) do que outros subtipos (28.3%). No entanto, a taxa de mortalidade em doentes com melanoma Spitzoide correspondeu a menos de metade da observada nos outros subtipos. (24) Apesar da

elevada incidência de metástases no gânglio sentinela em neoplasias Spitzoide, estes doentes costumam apresentar resultados excelentes e raramente desenvolvem doença à distância. (68)

Após uma BGS positiva, a linfadenectomia completa, que por definição é uma disseção radical dos gânglios linfáticos, era no passado o tratamento standard recomendado para os adultos, (69) e também foi utilizada nos doentes pediátricos, dependendo da idade, do número e local dos gânglios sentinela envolvidos e da extensão do tumor. (66) No entanto, Faries *et al.* sugeriram que a disseção completa de todas as áreas ganglionares envolvidas não deveria ser recomendada como o tratamento padrão em doentes com BGS positiva. (70) Este estudo comparou o seguimento e a realização de linfadenectomia apenas aquando da existência de doença a nível dos gânglios linfáticos regionais em relação à disseção completa imediata dos mesmos. A linfadenectomia completa imediata não mostrou melhoria na sobrevida específica de melanoma ou na sobrevida livre de metástases à distância nos doentes com melanoma. Assim sendo, uma BGS positiva implica atualmente vigilância das áreas ganglionares com ecografia e observação clínica.

É de realçar que a maioria dos doentes pediátricos com melanoma apresenta BGS negativa e tem um prognóstico excelente, (66) verificando-se taxas de sobrevida semelhantes às dos doentes sem indicação para BGS. (17) Os doentes que apresentam BGS negativa podem ser seguidos com uma vigilância de rotina e apresentam baixo risco de recorrência. (66)

Deste modo, a decisão de realização ou não da BGS deve ser ponderada caso a caso, considerando o contexto clínico do doente, a idade, o tipo de tumor (Spitzoide versus não Spitzoide), drenagem linfática, localização anatómica e os riscos decorrentes da existência de falsos positivos ou negativos.

Relativamente aos tumores Spitz atípicos, que são neoplasias de potencial maligno de baixo grau ou *borderline*, a BGS não tem o valor prognóstico que foi demonstrado no melanoma convencional. Numa revisão sistemática de mais de 500 doentes com tumores Spitz atípicos, foram submetidos a BGS 303 desses doentes, dos quais 119 (39%) apresentaram BGS positiva. No entanto, 118 (99%) doentes sobreviveram após um seguimento médio de 5 anos. (71) Portanto, não se recomenda a BGS em doentes com tumores Spitz atípicos.

6.2.2. Utilização de métodos imagiológicos

A utilização dos métodos imagiológicos em doentes pediátricos com melanoma não está bem estabelecida. As práticas atuais são baseadas nas diretrizes aplicadas em adultos, embora também não estejam muito clarificadas para estes doentes. (72)

Tanto os melanomas pediátricos quanto os do adulto utilizam o mesmo sistema de estadiamento (*Tumor Node Metastasis*, ou TNM). O estadiamento do melanoma é baseado em informação clínica e patológica e é descrito pelo sistema de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). A doença em estágio I e II é definida por características patológicas primárias, incluindo a espessura de *Breslow* e a presença ou ausência de ulceração. As imagens de rotina não são normalmente recomendadas em doentes com melanoma em estágio I ou II, a menos que estejam presentes sintomas ou sinais específicos de doença. A deteção de metástases clinicamente ocultas por métodos imagiológicos é muito pouco frequente devido à sensibilidade muito baixa da maioria das modalidades de imagem nestes estádios de doença. (73) De facto, Wagner *et al.* estudaram achados de FDG - PET em 144 doentes adultos com melanomas T2 a T4 sem evidência clínica de envolvimento dos gânglios linfáticos ou doença metastática à distância. A sensibilidade para deteção de metástases a nível ganglionar foi de 21%. Num estudo semelhante de Clarke *et al.* de 64 doentes com melanomas T2 a T4, não foram encontradas por FDG - PET metástases ocultas à distância e apenas foram detetados 2 gânglios sentinela positivos num total de 19 (10.5%). (73) Na população pediátrica, em crianças assintomáticas com BGS positiva também não está recomendado o estadiamento de rotina com TC ou PET/TC de corpo inteiro devido à existência de falsos-positivos, custo elevado, bem como baixa sensibilidade, especificidade e baixo valor preditivo positivo. (74)

No entanto, num outro estudo foram encontradas metástases clinicamente indetetáveis em 25% dos doentes com melanoma maligno (8 de 33 doentes), sendo que todos tinham lesões espessas (Nível IV ou V de *Clark*) ou lesões primárias desconhecidas. Deste modo, concluiu-se que a TC toraco-abdomino-pélvica de rotina estava indicada aquando do diagnóstico para determinar a extensão da doença em todos os doentes, incluindo doentes em idade pediátrica. (75)

No que diz respeito à doença nos estádios III e IV do AJCC, a FDG - PET/ TC é o método imagiológico mais sensível e específico para a deteção de metástases distantes e ocultas em doentes adultos e pediátricos. (5, 73) Para a localização de metástases cerebrais é recomendada a utilização de RM craniana. (73) Por sua vez, no *National Cancer Comprehensive Network* a TC toraco-abdomino-pélvica ou FDG - PET/ TC de corpo inteiro com RM craniana é recomendada no estágio IIIC e superior. (72)

A TC de pescoço é realizada se estiver clinicamente indicada no início do estudo e a realização de exames imagiológicos de outros locais depende de sinais ou sintomas sugestivos de doença metastática. (72) Estas orientações, embora direcionadas para doentes adultos, também se aplicam na população pediátrica, visto que as práticas atuais para o melanoma pediátrico são guiadas por dados obtidos em estudos realizados em adultos.

Num estudo realizado em crianças e adolescentes com melanoma Spitzoide, especialmente naqueles sem alterações no promotor TERT, quase não foram necessários métodos imagiológicos no diagnóstico e seguimento além do estadiamento inicial (linfocintigrafia e BGS) devido ao baixo risco de recorrência, bem como ao custo elevado e potenciais riscos associados. Estes doentes tiveram resultados favoráveis. A única morte no grupo de doentes com melanoma Spitzoide foi de um doente que apresentava a mutação do promotor TERT. (5) Desse modo, nos doentes pediátricos com melanoma convencional e Spitzoide com alteração no promotor TERT devem ser utilizados exames de imagem no estadiamento de acordo com as *guidelines* do adulto. (72)

Relativamente à doença regional, a BGS é um método mais eficaz do que a ecografia na deteção de metástases ganglionares ocultas aquando do estadiamento da doença primária. No entanto, a ecografia é mais sensível e específica na avaliação de gânglios regionais no momento do diagnóstico em comparação com a TC, PET ou PET/TC. (72) Assim, no seguimento, num estudo realizado por Xing *et al.* a vigilância por ecografia teve a maior sensibilidade (96%) e especificidade (99%) para deteção de metástases ganglionares em doentes com melanoma de elevado risco. (73) Num estudo prospetivo de 211 adultos com melanoma, Francken *et al.* verificaram que 73% das primeiras recidivas de melanoma foram detetadas pelo doente ou pelo seu companheiro. Deste modo, o autoexame e a ecografia podem ser utilizados em alternância com a TC no seguimento da doença de estágio III, tanto dos adultos quanto das crianças/adolescentes, por estar associada a um menor custo, ausência de exposição à radiação e a uma elevada taxa de deteção. (72)

Ainda no que concerne a utilização de exames imagiológicos no contexto de melanoma pediátrico, deve ser notado o caso particular dos NMC. Segundo alguns autores (Kinsler *et al.*) é recomendada a realização de uma RM craniana e da coluna com contraste de gadolínio, no primeiro ano de vida (idealmente antes dos 6 meses) para doentes com 2 ou mais NMC ao nascimento, independentemente do tamanho ou local. O objetivo é realizar este exame antes da conclusão do processo de mielinização do SNC, que pode dificultar a visualização dos sinais característicos da melanina. Se a imagem for normal, não precisa de ser repetida. Na presença de anormalidades a nível

da RM, a monitorização clínica e/ou imagiológica regular é necessária, pois há uma grande incidência de melanoma, anormalidades do neurodesenvolvimento e epilepsia a longo prazo. (55)

6.3. Terapêutica

6.3.1. Terapêutica curativa

A ressecção cirúrgica é a estratégia curativa de primeira linha no tratamento do melanoma cutâneo localizado. O seu objetivo é excisar a lesão primária e eventuais micrometástases que possam estar presentes na derme circundante.

As lesões cutâneas suspeitas devem inicialmente ser sujeitas a uma biópsia de pele excisional com margens de 1 a 3 mm, se possível. Na biópsia inicial, devem ser evitadas margens mais largas para preservar a drenagem do sistema linfático para futuro mapeamento linfático. A biópsia incisional pode ser realizada em casos de lesões grandes ou áreas de difícil abordagem cirúrgica. O objetivo da biópsia deve ser a obtenção de uma amostra de espessura total, por punção ou elipse cirúrgica, uma vez que a profundidade da lesão é importante para o estadiamento e procedimentos subsequentes. (40)

Posteriormente à realização do diagnóstico de melanoma, deve realizar-se uma re-excisão local ampla com margens adequadas com base nas características histológicas previamente documentadas – nomeadamente a espessura de *Breslow* do tumor, mesmo se a biópsia inicial tiver apresentado já margens livres de doença. A margem ótima de excisão para o melanoma pediátrico nunca foi estabelecida, pois as crianças foram excluídas de ensaios randomizados que avaliaram a largura da margem no melanoma cutâneo. (76) Para crianças mais velhas (≥ 14 anos), as margens cirúrgicas são baseadas nas *guidelines* dos adultos, que recomendam margens de 1 cm para melanomas com espessura inferior a 1 mm; margens de 1 a 2 cm para melanomas que têm entre 1 e 2 mm de espessura; e margens cirúrgicas de 2 cm para melanomas com espessura superior a 2 mm. (4, 77) Hayes *et al.* realizaram recentemente uma meta-análise de seis ensaios clínicos randomizados com uma média de acompanhamento de 8.8 anos e verificou-se que, embora margens mais largas (3 cm) em adultos não fossem associadas a melhoria da sobrevida global, foram associadas a melhoria da sobrevida específica de melanoma. (77) O melanoma em crianças parece ter menor risco de recorrência local quando comparado com o melanoma do adulto com a mesma espessura. (76) Deste modo, em crianças menores de 14 anos, o *Moffitt Cancer Center* (centro de referência na Florida) utiliza uma margem de 1 cm para

melanomas em todos os locais primários e de todas as espessuras sem que tenham sido observadas recorrências locais com esta abordagem. (78)

Qualquer que seja a margem de excisão inicialmente utilizada, o objetivo da cirurgia é atingir uma margem histológica final negativa. Nos raros casos em que numa amostra de re-excisão é encontrada neoplasia residual na margem de excisão, está indicada uma segunda re-excisão mais alargada. (66)

6.3.2. Terapêutica adjuvante

Os doentes com melanoma podem apresentar recorrência local ou à distância, o que motiva a utilização de terapêuticas adjuvantes para melhorar a sobrevida global e a sobrevivência livre de doença.

6.3.2.1. Imunoterapia

O interferão alfa-2b (IFN- α 2b) é uma citocina humana recombinante que apresenta mecanismos de ação antiproliferativos e imunomoduladores indiretos. Este fármaco foi aprovado em doentes adultos com risco aumentado de recorrência posteriormente à realização da ressecção cirúrgica inicial do melanoma.

Os doentes pediátricos toleram uma dose elevada de IFN- α 2b. Na verdade, alguns estudos avaliaram retrospectivamente a viabilidade da utilização de uma dose elevada de IFN- α 2b no melanoma pediátrico em estágio III ressecado. (79) Num dos estudos, os doentes toleraram bem a terapêutica, requerendo menos modificações de dose do que o que foi relatado nos estudos de adultos. Apenas foi necessária modificação da dose durante a fase de indução em 2 doentes devido a mielossupressão e durante a fase de manutenção também em 2 doentes devido à presença de valores de função hepática anormais. Além disto, foi observada depressão e mudança de humor em 2 outros doentes. (79) Um outro estudo prospetivo analisou a administração de uma dose elevada de IFN- α 2b em 15 doentes com BGS positiva. Verificou-se que todos os doentes foram capazes de completar o tratamento de indução, sendo que apenas um doente não conseguiu completar o tratamento de manutenção devido à toxicidade. Dois doentes desenvolveram recorrência da doença durante a fase de manutenção, sendo que num deles o melanoma foi ressecado, obteve um estado livre de doença e, deste modo, continuou o tratamento. O outro doente, bem como um doente cuja doença recorreu após o fim do tratamento morreram com melanoma metastático. (80) No geral, estes estudos sugeriram que o tratamento com IFN- α 2b em doentes pediátricos com melanoma foi associado a uma toxicidade previsível, mas tolerável.

A ligação covalente de polietilenoglicol (PEG) ao IFN- α 2b permite injeções menos frequentes e tem potencial para aumentar a eficácia do tratamento. Na verdade, a peguilação do IFN- α 2b demonstrou aumentar a sua semivida no plasma de 4 para 40 horas, permitindo uma administração menos frequente e consequentemente uma melhoria do equilíbrio entre o benefício e a toxicidade. Navid *et al.* (81) estudaram o uso em pediatria do PEG-IFN α 2b, explorando a sua viabilidade e segurança em crianças com elevado risco de recorrência de melanoma. No total, 23 crianças foram sujeitas a uma fase de indução de 4 semanas com IFN α 2b não peguilado intravenoso 20 milhões de unidades/m²/dia, 5 vezes por semana, seguida, mais tarde, de uma fase de manutenção de 48 semanas com administração semanal de PEG-IFN α 2b 1 μ g/kg por via subcutânea. O uso do PEG-IFN α 2b, como tratamento de manutenção semanal em doentes pediátricos, mostrou um benefício em comparação com o IFN não peguilado, na medida em que se obteve um nível aceitável do perfil de toxicidade. As complicações que as crianças apresentaram com o PEG-IFN α 2b diferiram daquelas apresentadas pelos adultos. No ensaio EORTC 1899, nos adultos, as toxicidades mais comuns de grau 3 ou 4 observadas foram fadiga (16%) e anormalidades da função hepática (11%), enquanto a neutropenia (35%) foi mais visível nas crianças. (82)

Além disto, também está a ser realizada pesquisa adicional para identificar combinações eficazes em doentes pediátricos com melanoma. Por exemplo, um ensaio de fase II está a investigar o PEG-IFN α 2b em combinação com a temozolomida, que é um agente alquilante, no tratamento do melanoma de elevado risco em crianças. (82)

Os agentes mais recentes utilizados no tratamento do melanoma metastático irressecável (p. ex. ipilimumab ou pembrolizumab) requerem avaliação como terapêutica adjuvante, sendo que já foram e estão a ser realizados alguns estudos nesse sentido.

O CTLA-4 é um elemento chave na tolerância imune e um dos principais reguladores negativos da resposta imunitária antitumoral mediada por linfócitos T. O ipilimumab é uma imunoglobulina G1 humana recombinante que se liga ao CTLA-4, bloqueando a regulação negativa das células T que impedem a autoimunidade. Este fármaco aumenta a atividade e proliferação das células T e é usado para potenciar as respostas imunes antitumorais. (82) O E1609 foi um estudo de fase III que comparou uma dose elevada de IFN- α 2b com duas doses de ipilimumab e incluiu adolescentes com 15 ou mais anos de idade. Verificou-se que a terapêutica adjuvante com ipilimumab 3 mg/kg melhorou a sobrevida de doentes com melanoma de elevado risco ressecado em comparação com o IFN- α 2b. (83) Este estudo proporcionou a primeira oportunidade para avaliar novos agentes na terapêutica adjuvante do melanoma.

O recetor de morte celular programada 1 (PD-1) é outro recetor co-inibitório das células T, com uma estrutura semelhante à do CTLA-4, mas com função biológica diferente. (84) O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o PD-1. Este agente inibe a interação entre o PD-1 e o ligando PD-1, aumentando as respostas das células T. Este mecanismo de inibição demonstrou ser eficaz na indução da atividade antitumoral em doentes com melanoma. (85) Num estudo recente de fase III, foi abordada a terapêutica adjuvante com este fármaco. Este estudo envolveu doentes com idade igual ou superior a 18 anos com melanoma cutâneo ressecado em estágio III, tendo-se verificado que o pembrolizumab foi associado a uma taxa de sobrevida livre de recorrência maior em comparação com o placebo. (86) Uma vez que foi observado um benefício clínico com o pembrolizumab como terapêutica adjuvante em doentes com melanoma em estágio III, decidiu-se estudar se este benefício também se poderia encontrar em doentes adultos e pediátricos com melanoma em estágio II ressecado de risco elevado. Assim, está a ser realizado um estudo de fase III com doentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma cutâneo ressecado em estágio IIB ou IIC com BGS negativa, sem metástases regionais e sem evidência de metástases à distância. Os resultados irão ajudar a definir o papel do pembrolizumab como terapêutica adjuvante em doentes com melanoma em estágio II de elevado risco, existindo potencial para melhorar os resultados de sobrevida nesta população de doentes. (87)

6.3.3. Terapêutica paliativa

Relativamente à terapêutica paliativa, os dados existentes são maioritariamente resultantes de estudos realizados em adultos.

6.3.3.1. Inibidores BRAF

Uma análise genómica relativa a melanomas da infância e da adolescência identificou uma mutação BRAF V600 ativadora em 13 de 15 melanomas convencionais em adolescentes, sendo que esta mutação não foi evidente em melanomas que surgiram sobre NMC ou em melanomas Spitzoide. (34) De facto, os adolescentes e jovens adultos com melanoma convencional têm uma maior taxa de mutações BRAF V600E em relação à população adulta com melanoma. (88) As mutações oncogénicas no BRAF induzem um aumento da atividade da MAP cinase, resultando num aumento da proliferação celular. O vemurafenib é um agente terapêutico que inibe o BRAF mutado, melhorando o prognóstico em doentes que apresentam esta mutação. (89)

Num ensaio de fase III foi realizada a comparação entre o vemurafenib e a dacarbazina e verificou-se que em doentes adultos com melanoma irressecável em estágio IIIC ou IV com a mutação BRAF V600 houve uma melhoria da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global com o vemurafenib ao fim de 6 meses. (89) Apesar do potencial papel benéfico deste fármaco, a sua utilização apresenta algumas limitações. As respostas aos inibidores BRAF são frequentemente de curta duração devido ao desenvolvimento de resistência através da ativação da via alternativa da MAP cinase. (90)

O uso de terapêutica combinada demonstrou abordar as limitações da monoterapia com o inibidor BRAF. De facto, um estudo de fase III com 704 doentes adultos com melanoma irressecável em estágio IIIC ou IV com as mutações BRAF V600E ou V600K revelou que o dabrafenib combinado com o inibidor MEK trametinib levou a um melhor prognóstico em doentes com melanoma com mutações BRAF em comparação com a monoterapia. (91)

6.3.3.2. Inibidores MEK

MEK1 e MEK2 são outros alvos na via de transdução de sinal da MAP cinase que estão a ser direccionados para a terapêutica em doentes adultos com a mutação BRAF. O trametinib é um inibidor de MEK1 e MEK2 atualmente em estudo para doentes com melanoma avançado. Um estudo aberto de fase III que envolveu 322 doentes adultos com melanoma irressecável em estágio IIIC ou IV com a mutação BRAF V600E ou V600K demonstrou que o trametinib foi superior à quimioterapia e apresentou uma melhoria da sobrevida livre de progressão. (92) Nos adultos, a principal utilidade do trametinib é como terapêutica combinada, colmatando as limitações da monoterapia com os inibidores BRAF. (91)

Na população pediátrica, os inibidores MEK foram utilizados para controlar os sintomas em melanomas primários do SNC com mutação NRAS, sendo que se obtiveram resultados positivos. (93)

6.3.3.3. Imunoterapia

Relativamente ao ipilimumab, um ensaio clínico de fase I avaliou a segurança e toxicidade deste fármaco em 33 crianças e adolescentes com tumores sólidos avançados, demonstrando perfis de toxicidade e farmacocinética semelhantes aos que foram relatados em estudos com adultos. Toxicidades dose-limitantes ocorreram com 5 mg/kg e incluíram pancreatite, pneumonite, colite, endocrinopatias e hepatite com elevação dos valores séricos das transaminases. (94) Contudo, complicações de grau

2 ou superior relacionadas com o ipilimumab não foram observadas com doses ≤ 3 mg/kg. Na fase II o ipilimumab foi administrado em 12 adolescentes com melanoma irressecável em estágio IIIC ou IV, sendo que 2 doentes tiveram uma resposta parcial e 1 apresentou doença estável. Foi observado um perfil de segurança semelhante ao dos adultos. (95) Estes resultados levaram a FDA a aprovar o uso de ipilimumab em julho de 2017 em doentes em idade pediátrica com melanoma irressecável ou metastático. (82) Num estudo de fase III em adultos, verificou-se que a combinação do ipilimumab com um agente inibidor do PD-1 (nivolumab) melhorou o prognóstico em comparação com o ipilimumab em monoterapia. (96)

Relativamente aos agentes inibidores do PD-1 em monoterapia, o nivolumab permitiu a obtenção de uma taxa de remissão completa de 60% num estudo que englobou 5 doentes com idade média de 15.1 anos e com melanoma cutâneo avançado. (97) Além deste estudo, um doente com melanoma sem a mutação BRAF V600E também esteve envolvido num estudo que avaliou a eficácia do nivolumab em crianças e jovens adultos com recidivas de tumores sólidos ou linfomas refratários ao tratamento. No entanto, este doente não respondeu ao tratamento, uma vez que aquando do início do estudo desenvolveu doença metastática progressiva, apesar de três ressecções cirúrgicas e terapêutica anterior com IFN- α 2b. (98)

Por sua vez, o pembrolizumab apresenta elevada seletividade, proporcionando atividade antitumoral e um perfil de segurança aceitável. (99) Um estudo de fase III demonstrou uma sobrevida livre de progressão e sobrevida global superiores em doentes adultos com melanoma avançado que receberam pembrolizumab em comparação com o ipilimumab, com um perfil de toxicidade mais favorável. (100) A eficácia e toxicidade do pembrolizumab em doentes pediátricos com melanoma avançado foi investigada na fase I / II de um ensaio clínico. (82) Não foram registadas respostas objetivas nos oito doentes pediátricos com melanoma cutâneo envolvidos no estudo, embora o pembrolizumab esteja aprovado para doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático. Esta falta de resposta pode ser parcialmente explicada pelo facto de quatro desses doentes terem 3 anos ou menos. Como já vimos, o melanoma neste grupo muito jovem pode ser biologicamente distinto do melanoma dos adolescentes e, por este motivo, a coorte do melanoma cutâneo encontra-se ainda aberta na possibilidade de incluir adolescentes com melanoma, uma vez que poderá ainda haver benefício nestes casos. (101)

Em 2019, foi descrito um caso de uma doente de 7 anos com melanoma metastático recorrente em que o pembrolizumab foi utilizado *off-label*. Devido ao desenvolvimento de síndrome de Cushing, deterioração significativa da qualidade de vida e risco de cegueira do olho direito, o tratamento foi descontinuado após 5 meses.

Contudo, depois de 12 meses de seguimento após a descontinuação do tratamento com pembrolizumab, a doente permanecia em remissão completa. (102)

6.3.3.4. Radioterapia

A radioterapia na população pediátrica é utilizada como terapêutica paliativa da doença metastática, particularmente para metástases cerebrais ou raramente para o tratamento de doença locorregional irresssecável. Avanços nas técnicas de radiação, como orientação de imagem, radioterapia estereotáxica, radiação modulada por intensidade e radiação por feixe de prótons permitiram um aumento da preservação de tecido normal, que apresenta um valor particular na população pediátrica. (103)

Num estudo realizado em doentes pediátricos com melanoma sobre NMC, verificou-se que a radioterapia paliativa nos estádios finais de doença foi útil para diminuir temporariamente a massa tumoral tanto no melanoma leptomeníngeo quanto no melanoma cutâneo. (55)

7. Prognóstico

Os fatores de prognóstico mais importantes no melanoma pediátrico são iguais aos do adulto e incluem o estágio aquando do diagnóstico, a espessura do tumor e a presença de ulceração. (17, 104)

Num estudo prospetivo italiano de 2014 realizado por Ferrari *et al.* estudou-se uma coorte de 54 doentes com melanoma e com idade inferior a 18 anos e verificou-se uma sobrevida global em cinco anos de 85%, que foi correlacionada com a ulceração e com o estágio do tumor. (104) Um estudo que envolveu 365 doentes com melanoma invasivo com idades compreendidas entre 1 e 21 anos de um registo internacional verificou uma taxa de sobrevida global em 10 anos de 81%. As taxas de sobrevida foram de 100, 70 e 80% para as faixas etárias de 1 a 10, 10 a 15 e 15 a 20 anos, respetivamente. O estudo verificou uma taxa de sobrevida de 97% para doentes com lesões menores que 1 mm de espessura e 80% para doentes com lesões menores que 4 mm, sugerindo que a espessura do tumor no momento do diagnóstico estava fortemente associada à sobrevida ao fim de 10 anos. (17)

A sobrevivência livre de doença (SLD) diminuiu com o estágio da doença: uma taxa de SLD ao fim de 10 anos de 83.05% para doentes com doença em estágio I, uma taxa de SLD de 66.74% para aqueles com estágio II e uma taxa de SLD de 63.30% para doentes com doença em estágio III. A SLD não sofreu alterações com base na idade, género ou envolvimento ganglionar, mas foi encontrada uma diminuição significativa em doentes cujos tumores apresentavam espessura superior a 1 mm. (17)

As crianças com idade inferior a 10 anos são mais suscetíveis de apresentar doença com um estágio superior, que pode em parte ser devido ao diagnóstico tardio do melanoma (17, 19). Alguns investigadores consideram que as crianças com esta idade têm uma sobrevida significativamente pior em comparação com os adolescentes, (105) enquanto que outros consideram que os adolescentes apresentam uma menor sobrevida em comparação com as crianças mais novas (17).

A ulceração tumoral é mais comum em crianças com idade inferior a 10 anos e está associada a piores resultados (17).

8. Medidas de prevenção primária aplicáveis em idade pediátrica

A prevenção primária lida com estratégias para evitar fatores de risco através da mudança dos comportamentos das pessoas e/ou modificação do ambiente ou das condições de exposição artificiais. (106) Se forem seguidos os protocolos de proteção solar, a exposição à radiação UV é uma causa facilmente evitável de melanoma. Isto é particularmente importante na prevenção do melanoma em idade adulta, ou até adolescente. Desconhece-se a sua importância na prevenção do melanoma na infância. Igualmente relevante é a importância da evicção da radiação UV no contexto de síndromes genéticas como, por exemplo, o xeroderma pigmentoso.

As intervenções e campanhas de informação que abordam as possibilidades para reduzir a exposição intensa à radiação UV podem ser encontradas por todo o mundo. (106) Por exemplo, foram realizados programas de controlo do cancro no Novo México, Flórida e Arizona e verificou-se que as políticas escolares foram estratégias importantes para complementar a educação acerca de proteção solar. Por exemplo, o objetivo do programa *Arizona SunWise* foi ensinar às crianças do Arizona como reduzir a exposição solar diária, evitar queimaduras solares e prevenir o cancro cutâneo. (107)

Para incentivar os comportamentos de proteção solar, deve-se optar por uma intervenção multicomponente, por exemplo, através da distribuição de panfletos e camisolas aquáticas anti UV ou através de lembretes por mensagem de texto. (108)

Uma recomendação importante para a prevenção do cancro cutâneo é a utilização de protetor solar, no entanto deve ser sempre utilizada em combinação com outras medidas, nomeadamente, evitar a exposição solar excessiva entre as 11h e as 15h, observação do índice de radiação UV, procurar as sombras e usar proteção têxtil (roupas, chapéu, óculos de sol). (106)

Como resultado do aumento do risco de cancro cutâneo, a Organização Mundial de Saúde, *American Academy of Pediatrics*, *American Medical Association*, *American Academy of Dermatology* e *American Cancer Society* recomendaram a proibição do acesso a solários a menores de 18 anos. Alguns países, incluindo a França, Alemanha,

Áustria e Reino Unido, interditaram o acesso dos menores de idade aos solários. Na Austrália e no Brasil os solários são proibidos em qualquer faixa etária. (109)

9. Conclusão

O melanoma em idade pediátrica é uma patologia complexa, sendo que para uma correta abordagem, devem-se sempre considerar as características biológicas, clínicas e dermatoscópicas dos seus três subtipos prevalentes, correlacionando o quadro com a idade do doente.

Nas crianças mais novas deve ser realizada uma observação dermatoscópica regular em caso de história familiar de melanoma, presença de NMC, imunossupressão ou síndromes genéticas. A prevenção primária irá ajudar a reduzir a incidência de melanoma nos adolescentes. Todavia, deve fazer-se uma avaliação imediata de qualquer lesão suspeita que tenha sofrido alterações ou que tenha aparecido de novo.

No que diz respeito à investigação, a utilidade da BGS permanece questionável, em alguns subtipos de melanoma como, por exemplo, no Spitzoide, sendo recomendada nos restantes. Para um maior esclarecimento destas questões, são necessários mais estudos na população pediátrica. A investigação por métodos imagiológicos deve ser sempre realizada tendo em consideração o estágio da doença, o subtipo de melanoma e as limitações dos próprios métodos. Também devem ser tidos em conta os riscos, benefícios, exposição à radiação e taxas de falsos positivos.

Relativamente ao tratamento adjuvante no melanoma pediátrico, os dados são ainda demasiado escassos para avançar com estratégias globais de abordagem nesta população. No melanoma metastático, a utilização dos fármacos aprovados na população adulta tem revelado resultados conflituosos, e embora já existam ensaios em curso, há necessidade de efetuar mais estudos na população infantil e adolescente, estratificando as melhores opções para os diferentes contextos (pré e pós-púbere).

O desenvolvimento de *guidelines* específicas para a idade pediátrica é difícil, tendo em conta a diversidade biológica e clínica das lesões e a relativa escassez de casos disponíveis. Apesar disto, é necessário o seu desenvolvimento para tentar melhorar a abordagem diagnóstica e terapêutica dos casos de melanoma em idade pediátrica.

10. Agradecimentos

Agradeço a colaboração do Professor Doutor Américo Manuel da Costa Figueiredo. Dirijo um especial agradecimento à Doutora Maria Inês Sampaio Dantas Coutinho por toda a disponibilidade e orientação prestadas ao longo da realização deste trabalho. Agradeço ainda o apoio da família e amigos.

11. Bibliografia

1. Wong JR, Harris JK, Rodriguez-Galindo C, Johnson KJ. Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States: 1973-2009. *Pediatrics*. 2013;131(5):846-54.
2. Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *J Pediatr Surg*. 2013;48(11):2207-13.
3. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4735-41.
4. Merkel EA, Mohan LS, Shi K, Panah E, Zhang B, Gerami P. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(9):646-54.
5. Kaste SC. Imaging of pediatric cutaneous melanoma. *Pediatr Radiol*. 2019;49(11):1476-87.
6. Brecht IB, De Paoli A, Bisogno G, Orbach D, Schneider DT, Leiter U, et al. Pediatric patients with cutaneous melanoma: A European study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(6):e26974.
7. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008;112(2):416-32.
8. Hamre MR, Chuba P, Bakhshi S, Thomas R, Severson RK. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002;19(5):309-17.
9. Campbell LB, Kreicher KL, Gittleman HR, Strodbeck K, Barnholtz-Sloan J, Bordeaux JS. Melanoma Incidence in Children and Adolescents: Decreasing Trends in the United States. *J Pediatr*. 2015;166(6):1505-13.
10. Baade PD, Youlten DR, Valery PC, Hassall T, Ward L, Green AC, et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. *Br J Cancer*. 2010;102(3):620-6.
11. Karlsson PM, Fredrikson M. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Sweden, 1993-2002: the increasing trend is broken. *Int J Cancer*. 2007;121(2):323-8.
12. Stefanaki C, Chardalias L, Soura E, Katsarou A, Stratigos A. Paediatric melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1604-15.
13. Hung T, Piris A, Lobo A, Mihm MC, Sober AJ, Tsao H, et al. Sentinel lymph node metastasis is not predictive of poor outcome in patients with problematic spitzoid melanocytic tumors. *Hum Pathol*. 2013;44(1):87-94.

14. Prieto-Granada CN, Lezcano C, Scolyer RA, Mihm MC, Piris A. Lethal melanoma in children: a clinicopathological study of 12 cases. *Pathology*. 2016;48(7):705-11.
15. Paradela S, Fonseca E, Pita S, Kantrow SM, Goncharuk VN, Diwan H, et al. Spitzoid melanoma in children: clinicopathological study and application of immunohistochemistry as an adjunct diagnostic tool. *J Cutan Pathol*. 2009;36(7):740-52.
16. Lorimer PD, White RL, Walsh K, Han Y, Kirks RC, Symanowski J, et al. Pediatric and Adolescent Melanoma: A National Cancer Data Base Update. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):4058-66.
17. Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, Gow KW, Zager JS, Sondak VK, et al. Pediatric melanoma: analysis of an international registry. *Cancer*. 2013;119(22):4012-9.
18. Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. Childhood melanoma. *Clin Dermatol*. 2009;27(6):529-36.
19. Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):913-25.
20. Goldstein AM, Stidd KC, Yang XR, Fraser MC, Tucker MA. Pediatric melanoma in melanoma-prone families. *Cancer*. 2018;124(18):3715-23.
21. Su A, Low L, Li X, Zhou S, Mascarenhas L, Barnhill RL. De novo congenital melanoma: analysis of 2 cases with array comparative genomic hybridization. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(11):915-9.
22. Anderson JF, Kent S, Machin GA. Maternal malignant melanoma with placental metastasis: a case report with literature review. *Pediatr Pathol*. 1989;9(1):35-42.
23. Valenzano Menada M, Moiola M, Garaventa A, Nozza P, Foppiano M, Trimarchi N, et al. Spontaneous regression of transplacental metastases from maternal melanoma in a newborn: case report and review of the literature. *Melanoma Res*. 2010;20(6):443-9.
24. Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernández S, Prieto VG. Spitzoid and non-spitzoid melanoma in children: a prognostic comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1214-21.
25. Chung CT, Marrano P, Swanson D, Dickson BC, Thorner PS. Fusion of ALK to the melanophilin gene MLPH in pediatric Spitz nevi. *Hum Pathol*. 2019;87:57-64.
26. Gerami P, Scolyer RA, Xu X, Elder DE, Abraham RM, Fullen D, et al. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(5):676-84.
27. Kregel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):441-51.

28. Yang C, Gru AA, Dehner LP. Common and not so Common Melanocytic Lesions in Children and Adolescents. *Pediatr Dev Pathol.* 2018;21(2):252-70.
29. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):1067-74.
30. Kinsler VA, Abu-Amero S, Budd P, Jackson IJ, Ring SM, Northstone K, et al. Germline melanocortin-1-receptor genotype is associated with severity of cutaneous phenotype in congenital melanocytic nevi: a role for MC1R in human fetal development. *J Invest Dermatol.* 2012;132(8):2026-32.
31. Chen AC, McRae MY, Wargon O. Clinical characteristics and risks of large congenital melanocytic naevi: a review of 31 patients at the Sydney Children's Hospital. *Australas J Dermatol.* 2012;53(3):219-23.
32. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S, aRED. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):493-8.e1-14.
33. Hawryluk EB, Liang MG. Pediatric melanoma, moles, and sun safety. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):279-91.
34. Lu C, Zhang J, Nagahawatte P, Easton J, Lee S, Liu Z, et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Invest Dermatol.* 2015;135(3):816-23.
35. Basu D, Salgado CM, Bauer BS, Johnson D, Rundell V, Nikiforova M, et al. Nevospheres from neurocutaneous melanocytosis cells show reduced viability when treated with specific inhibitors of NRAS signaling pathway. *Neuro Oncol.* 2016;18(4):528-37.
36. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Bauer BS, Johnson D, Rundell V, et al. BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dev Pathol.* 2015;18(1):1-9.
37. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Hamilton RL, Gehris R, Jakacki R, et al. Amplification of mutated NRAS leading to congenital melanoma in neurocutaneous melanocytosis. *Melanoma Res.* 2015;25(5):453-60.
38. Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, Krenzel S. Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: a systematic analysis of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):13-22.
39. Seynnaeve B, Lee S, Borah S, Park Y, Pappo A, Kirkwood JM, et al. Genetic and Epigenetic Alterations of TERT Are Associated with Inferior Outcome in Adolescent and Young Adult Patients with Melanoma. *Sci Rep.* 2017;7:45704.

40. Downard CD, Rapkin LB, Gow KW. Melanoma in children and adolescents. *Surg Oncol.* 2007;16(3):215-20.
41. Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernández S, Kantrow SM, Diwan AH, Herzog C, et al. Prognostic factors for melanoma in children and adolescents: a clinicopathologic, single-center study of 137 Patients. *Cancer.* 2010;116(18):4334-44.
42. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):411-20; quiz 21-2.
43. Sá BCS, Moredo LF, Gomes EE, Araújo ESS, Duprat JP. Hereditary melanoma: a five-year study of Brazilian patients in a cancer referral center - phenotypic characteristics of probands and pathological features of primary tumors. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):337-40.
44. Bis S, Tsao H. Melanoma genetics: the other side. *Clin Dermatol.* 2013;31(2):148-55.
45. Navid F. Genetic alterations in childhood melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2012:589-92.
46. Barón AE, Asdigian NL, Gonzalez V, Aalborg J, Terzian T, Stiegmann RA, et al. Interactions between ultraviolet light and MC1R and OCA2 variants are determinants of childhood nevus and freckle phenotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(12):2829-39.
47. Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE, Hulley B, Minghetti P, et al. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science.* 2006;313(5786):521-2.
48. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1997;336(13):897-904.
49. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011;48(3):168-76.
50. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol.* 1987;123(2):241-50.
51. Carrera C, Scope A, Dusza SW, Argenziano G, Nazzaro G, Phan A, et al. Clinical and dermoscopic characterization of pediatric and adolescent melanomas: Multicenter study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):278-88.
52. Moscarella E, Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Longo C, Scalvenzi M, et al. Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: A multicenter, retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):777-84.

53. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Lazaridou E, Kyrgidis A, Broganelli P, et al. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):645-55.
54. Moscarella E, Piccolo V, Argenziano G, Lallas A, Longo C, Castagnetti F, et al. Problematic lesions in children. *Dermatol Clin*. 2013;31(4):535-47, vii.
55. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1131-43.
56. Haliasos EC, Kerner M, Jaimes N, Zalaudek I, Malvey J, Hofmann-Wellenhof R, et al. Dermoscopy for the pediatric dermatologist part III: dermoscopy of melanocytic lesions. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):281-93.
57. Haliasos HC, Zalaudek I, Malvey J, Lanschuetzer C, Hinter H, Hofmann-Wellenhof R, et al. Dermoscopy of benign and malignant neoplasms in the pediatric population. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(4):218-31.
58. Verzi AE, Bublely JA, Haugh AM, Zhang B, Wagner A, Kruse L, et al. A single-institution assessment of superficial spreading melanoma (SSM) in the pediatric population: Molecular and histopathologic features compared with adult SSM. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):886-92.
59. Mitkov M, Chrest M, Diehl NN, Heckman MG, Tollefson M, Jambusaria-Pahlajani A. Pediatric melanomas often mimic benign skin lesions: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):706-11.e4.
60. Cooper C, Arva NC, Lee C, Yélamos O, Obregon R, Sholl LM, et al. A clinical, histopathologic, and outcome study of melanonychia striata in childhood. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):773-9.
61. Colin Tan W, Wang DY, Seghers AC, Koh MJA, Nicholas Goh SG, Joyce Lee SS. Should we biopsy melanonychia striata in Asian children? A retrospective observational study. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(6):864-8.
62. Tracy ET, Aldrink JH. Pediatric melanoma. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(5):290-8.
63. Moore-Olufemi S, Herzog C, Warneke C, Gershenwald JE, Mansfield P, Ross M, et al. Outcomes in pediatric melanoma: comparing prepubertal to adolescent pediatric patients. *Ann Surg*. 2011;253(6):1211-5.
64. Kim J, Sun Z, Gulack BC, Adam MA, Mosca PJ, Rice HE, et al. Sentinel lymph node biopsy is a prognostic measure in pediatric melanoma. *J Pediatr Surg*. 2016;51(6):986-90.
65. Moncayo VM, Alazraki AL, Alazraki NP, Aarsvold JN. Sentinel Lymph Node Biopsy Procedures. *Semin Nucl Med*. 2017;47(6):595-617.

66. Sreeraman Kumar R, Messina JL, Reed D, Navid F, Sondak VK. Pediatric Melanoma and Atypical Melanocytic Neoplasms. *Cancer Treat Res.* 2016;167:331-69.
67. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2105-10.
68. Lee S, Barnhill RL, Dummer R, Dalton J, Wu J, Pappo A, et al. TERT Promoter Mutations Are Predictive of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Spitzoid Melanocytic Neoplasms. *Sci Rep.* 2015;5:11200.
69. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2912-8.
70. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-22.
71. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Kittler H, Apalla Z, Castagnetti F, et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):e178-83.
72. Halalsheh H, Kaste SC, Navid F, Bahrami A, Shulkin BL, Rao B, et al. The role of routine imaging in pediatric cutaneous melanoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(12):e27412.
73. Stodell M, Thompson JF, Emmett L, Uren RF, Kapoor R, Saw RPM. Melanoma patient imaging in the era of effective systemic therapies. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(8):1517-27.
74. Holtkamp LHJ, Read RL, Emmett L, Thompson JF, Nieweg OE. Futility of imaging to stage melanoma patients with a positive sentinel lymph node. *Melanoma Res.* 2017;27(5):457-62.
75. Kaste SC, Pappo AS, Jenkins JJ, Pratt CB. Malignant melanoma in children: imaging spectrum. *Pediatr Radiol.* 1996;26(11):800-5.
76. Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, Mihm MC, Haluska FG, Muzikansky A, et al. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma: a case-matched controlled analysis. *Cancer.* 2007;110(3):614-24.
77. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):184-92.
78. Wong JY, Sondak VK. Unanswered questions about margin recommendations for primary cutaneous melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(3):357-65.

79. Shah NC, Gerstle JT, Stuart M, Winter C, Pappo A. Use of sentinel lymph node biopsy and high-dose interferon in pediatric patients with high-risk melanoma: the Hospital for Sick Children experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(8):496-500.
80. Navid F, Furman WL, Fleming M, Rao BN, Kovach S, Billups CA, et al. The feasibility of adjuvant interferon alpha-2b in children with high-risk melanoma. *Cancer.* 2005;103(4):780-7.
81. Navid F, Herzog CE, Sandoval J, Daryani VM, Stewart CF, Gattuso J, et al. Feasibility of Pegylated Interferon in Children and Young Adults With Resected High-Risk Melanoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(7):1207-13.
82. Raef HS, Friedmann AM, Hawryluk EB. Medical Options for the Adjuvant Treatment and Management of Pediatric Melanoma. *Paediatr Drugs.* 2019;21(2):71-9.
83. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):567-75.
84. Gogas H, Polyzos A, Kirkwood J. Immunotherapy for advanced melanoma: fulfilling the promise. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(8):879-85.
85. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
86. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-801.
87. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, et al. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol.* 2020;16(3):4429-38.
88. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3242-9.
89. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
90. Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med.* 2011;364(8):772-4.
91. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.

92. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-14.
93. Kinsler VA, O'Hare P, Jacques T, Hargrave D, Slater O. MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. *Br J Cancer.* 2017;116(8):990-3.
94. Merchant MS, Wright M, Baird K, Wexler LH, Rodriguez-Galindo C, Bernstein D, et al. Phase I Clinical Trial of Ipilimumab in Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2016;22(6):1364-70.
95. Georger B, Bergeron C, Gore L, Sender L, Dunkel IJ, Herzog C, et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2017;86:358-63.
96. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
97. Marjańska A, Drogosiewicz M, Dembowska-Bagińska B, Pawińska-Wąsikowska K, Balwierz W, Bobeff K, et al. Nivolumab for the Treatment of Advanced Pediatric Malignancies. *Anticancer Res.* 2020;40(12):7095-100.
98. Davis KL, Fox E, Merchant MS, Reid JM, Kudgus RA, Liu X, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):541-50.
99. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014;384(9948):1109-17.
100. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.
101. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo A, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):121-33.
102. Marjanska A, Galazka P, Marjanski M, Wysocki M, Styczynski J. Efficacy and Toxicity of Pembrolizumab in Pediatric Metastatic Recurrent Melanoma. *Anticancer Res.* 2019;39(7):3945-7.

103. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol.* 2011;6:34.
104. Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G, Santinami M, Maurichi A, Bono A, et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: the Italian rare tumors in pediatric age project experience. *J Pediatr.* 2014;164(2):376-82.e1-2.
105. Lange JR, Palis BE, Chang DC, Soong SJ, Balch CM. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1363-8.
106. Greinert R, Boniol M. Skin cancer--primary and secondary prevention (information campaigns and screening)--with a focus on children & sunbeds. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011;107(3):473-6.
107. Townsend JS, Pinkerton B, McKenna SA, Higgins SM, Tai E, Steele CB, et al. Targeting children through school-based education and policy strategies: comprehensive cancer control activities in melanoma prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5 Suppl 1):S104-13.
108. Ho BK, Reidy K, Huerta I, Dilley K, Crawford S, Hultgren BA, et al. Effectiveness of a Multicomponent Sun Protection Program for Young Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2016;170(4):334-42.
109. Gottlieb M, Balk SJ, Geller AC, Gershenwald JE. Teens and indoor tanning: time to act on the US Food and Drug Administration's black-box warning. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):701-3.