

# Impacto da regressão histológica no prognóstico do melanoma cutâneo: uma revisão integrativa de estudos observacionais e ensaios clínicos

Alice Castelan Alves<sup>1</sup>, Ana Beatriz Pariz Bizi<sup>1</sup>, Fábio Sousa Izoton<sup>1</sup>, Gabriela Passamani Reis Moreira<sup>1</sup>, João Carlos Esquincalha Luparelli<sup>1</sup>, Júlia de Souza Pontini Pina<sup>1</sup>, Juliana Rosa Daniel<sup>1</sup>, Lara Daré Agrizzi<sup>1</sup>, Lara Nolasco de Almeida<sup>1</sup>, Luana Pinho Nogueira da Gama<sup>1</sup>, Luísa Guasti da Silva Santos<sup>2</sup>, Luiza Gava Pitanga Gomes<sup>1</sup>, Mariana Siqueira Dyna<sup>1</sup>, Mariana Silva da Penha<sup>2</sup>, Rebeca Dias Rosa Barbosa<sup>1</sup>, Valentina Dalla Bernardina Passamani<sup>1</sup>, Victoria Marchiori Madeira<sup>1</sup>.

## RESUMO

O melanoma cutâneo corresponde a uma neoplasia maligna derivada dos melanócitos, células especializadas na síntese de melanina. Entre os achados histopatológicos frequentemente observados, destaca-se a regressão tumoral, definida pela substituição parcial do tecido neoplásico por fibrose, infiltrado inflamatório linfocitário e alterações vasculares locais. Esse fenômeno é alvo de debate, visto que pode refletir tanto uma resposta imune antitumoral quanto um fator associado a maior risco de metástase. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura com a finalidade de analisar a influência da regressão histológica sobre desfechos clínicos relevantes no melanoma cutâneo, tais como metástase linfonodal, sobrevida global e sobrevida livre de doença. A metodologia foi conduzida por meio de uma revisão integrativa da literatura por meio de buscas sistemáticas nas bases PubMed, Cochrane e Embase. Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos que abordassem a relação entre regressão tumoral e prognóstico no melanoma cutâneo, sem restrições quanto ao período de publicação ou tempo de seguimento. Os achados mostraram que a regressão histológica ocorre em 20–25% dos melanomas, principalmente em lesões finas, refletindo resposta imunológica com fibrose dérmica e infiltrado linfocitário. Embora associada a menor comprometimento nodal e risco de recidiva em alguns casos, não exclui metástases, devendo ser considerada apenas como marcador prognóstico complementar. A regressão tumoral no melanoma cutâneo permanece um achado de importância clínica e histopatológica, entretanto, seu valor prognóstico ainda é controverso. Enquanto alguns estudos sugerem associação com melhor resposta imune e potencial redução no risco de progressão, outros relacionam a regressão à subestimação da espessura tumoral e, consequentemente, a

<sup>1</sup>Universidade Vila Velha, Boa Vista II, Vila Velha, Espírito Santo, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário Multivix Vitória, Goiabeiras, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

\*Correspondência: alicecastelanalves@hotmail.com

maior risco de metástase. Assim, novos estudos prospectivos, com maior padronização metodológica, são necessários para elucidar de forma definitiva o impacto da regressão na evolução clínica do melanoma.

**Palavra-chave:** Melanoma; Análise de Regressão; Sobrevida; Metástase Linfática; Prognóstico.

## INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna derivada dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina. Apesar de representar uma minoria dos tumores cutâneos, é considerado o mais agressivo, sendo responsável pela maior parte das mortes relacionadas ao câncer de pele. Sua incidência vem aumentando em diversos países, especialmente em populações de pele clara, e sua etiologia é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre fatores de risco ambientais, genéticos e imunológicos. Dentre os fatores ambientais, conforme Azulay *et al.* (2017), a exposição à radiação ultravioleta (UV), sendo o padrão de exposição intermitente e intensa considerado o principal fator de risco, embora a exposição cumulativa também contribua, especialmente em subtipos específicos.

O prognóstico do melanoma, segundo Wolf *et al.* (2019), é determinado por parâmetros clínicos e histopatológicos bem estabelecidos, essenciais para o estadiamento conforme o sistema TNM (Tumor, Nódulo, Metástase). Dentre os fatores prognósticos independentes e obrigatórios no laudo histopatológico, destacam-se a espessura tumoral (índice de Breslow), a presença de ulceração e o status linfonodal. Um achado histopatológico frequente é a regressão tumoral, caracterizada pela substituição parcial do tecido neoplásico por fibrose, infiltrado inflamatório e alterações vasculares.

O significado prognóstico da regressão histológica permanece motivo de debate. Para alguns autores, como Wolff et al. (2019), trata-se de um marcador de resposta imune eficaz do hospedeiro, possivelmente associado a melhor evolução clínica. Em contrapartida, segundo Gershenwald et al. (2017), há a hipótese de que a regressão possa subestimar a espessura real da lesão primária, dificultando a estratificação correta do risco e relacionando-se à maior incidência de metástase linfonodal. Diante dessa controvérsia, torna-se essencial revisar a literatura disponível, a fim de compreender melhor a influência da regressão histológica nos principais desfechos clínicos do melanoma cutâneo, como metástase nodal, sobrevida global e sobrevida livre de doença.

## METODOLOGIA

Esta revisão usou apenas dados de estudos publicados e, portanto, não requereu aprovação por comitê de ética. Dessa forma, iniciou-se a escolha do tema por meio de jornais de revistas científicas dermatológicas conceituados, como *Jornal da Academia Americana de Dermatologia* (JAAD) e *Associação Britânica de Dermatologia* (BAD), observando temas de relevância médica. Utilizando o modelo PICOTT, isto é, uma esquematização da escolha do foco central do estudo que leva em consideração a população, a intervenção, a comparação, o desfecho (outcome), o tipo de estudo e o tempo de estudo, respectivamente, estruturou-se a base deste estudo. A população escolhida compreende pacientes com melanoma cutâneo, os quais tiveram uma regressão histológica, em comparação com pacientes que não apresentaram esta regressão. O desfecho abordado considera um aumento da sobrevida global, além de uma sobrevida livre da doença e a metástase nodal do melanoma. Foram utilizados estudos observacionais e ensaios clínicos, sem preocupação com a época de sua publicação e a duração do estudo.

A partir da PICOTT montada, criou-se uma estratégia de busca para a pesquisa de artigos nas plataformas Pubmed, Embase e Cochrane. No Pubmed, por meio da plataforma MeSH, utilizou-se palavras-chave, como melanoma, melanoma cutâneo, regressão histológica e sobrevida global, para buscar os seus correspondentes e sinônimos na linguagem científica, de forma a incluir todos os termos em uma estratégia de busca. Além disso, foram utilizados operadores booleanos, como AND, OR, “or” para a junção de palavras no mesmo tema de cada letra da PICOTT, e o “and” para a junção de termos referentes a diferentes itens da PICOTT, ao juntar os itens de população, intervenção e desfecho, por exemplo. A estratégia de busca utilizada pode ser observada no Apêndice A.

Após a coleta de dados, foram adquiridos 256 artigos do Pubmed, 121 artigos no Embase e 2 artigos no Cochrane. Utilizando-se da plataforma Rayyan para a triagem dos artigos, notou-se que dentre esses, 169 eram estudos duplicados, ou seja, considerados em mais de uma ferramenta de busca, restando um total de 210 artigos a serem analisados. Com os artigos duplicados retirados, foram analisados os 210 restantes por meio de filtros, com critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão utilizados pelos filtros foram pacientes com melanoma cutâneo, metástase nodal e presença de regressão histológica. Enquanto os critérios de exclusão utilizados pelos filtros foram estudos em animais, pacientes sem melanoma cutâneo e ausência de regressão histológica. Restando 166 artigos, uma vez que 44 foram excluídos pelos critérios já citados, 2 revisores independentes realizaram a triagem, a leitura dos títulos e resumos restantes, a fim de verificar a elegibilidade. A presença de dois revisores permite reduzir o risco de viés de estudo, além de permitir a discussão dos critérios de elegibilidade e diminuir a divergência de interpretações, uma vez que os revisores debatem entre si caso ocorram.

A partir dos 166 artigos restantes, 30 foram excluídos por não serem de acesso aberto, resultando em 136 estudos a serem analisados quanto à elegibilidade. Dos 136 artigos, 21 foram retirados por tratar de estudos em animais, 11 foram retirados por serem tipos de estudos não desejados para a revisão, como revisões de literatura, e 82 foram retirados por apresentarem intervenções não desejadas, como a ausência de regressão histológica, e populações em estudos as quais não apresentavam melanoma cutâneo, mas sim outros tipos de cânceres. Os artigos restantes, 22, foram lidos na íntegra e permaneceram como artigos aptos a serem incrementados no estudo, para a elaboração dos resultados e considerações finais.

## RESULTADOS

Os 22 estudos analisados mostraram que a regressão histológica ocorre em cerca de 20–25% dos melanomas cutâneos, sendo mais frequente em lesões finas (<1,5 mm) e menos comum em tumores espessos (>3 mm). A regressão se caracteriza por redução de células tumorais, fibrose dérmica, infiltrado linfocitário denso e melanofagocitose, refletindo a resposta imunológica do hospedeiro. Pacientes com regressão apresentaram menor taxa de linfonodo sentinela positivo (aproximadamente 13–18%) e menor risco de recidiva regional ou distante em alguns estudos, embora em outros não tenha sido observada diferença significativa na sobrevida global. Alterações dermatoscópicas específicas — relacionadas ao estágio e à extensão da regressão, bem como ao padrão de atividade imune (lesões consideradas ‘quentes’, caracterizadas por infiltrado inflamatório intenso e sinais de regressão ativa, e ‘frias’, marcadas por fibrose predominante e baixa atividade inflamatória) — foram associadas à extensão da regressão,

permitindo identificação precoce da atividade imunológica. Apesar da regressão sugerir efeito protetor, casos de regressão completa ainda apresentaram metástases, indicando que a ausência de tumor visível não exclui risco de disseminação. Assim, a regressão histológica deve ser considerada como um marcador complementar de prognóstico, em conjunto com fatores como espessura tumoral, subtipo histológico, infiltrado linfocitário e status do linfonodo, mas não deve ser usada isoladamente para decisões clínicas, como indicação de biópsia de linfonodo sentinela.

**Tabela 1** - tabela resumitiva sobre os achados dos artigos analisados

Autor; Ano	Método/Objetivo	Principais Achados
<b>Trau et al., 1983</b>	Avaliar fatores associados à regressão histológica em melanomas malignos por meio de regressão logística múltipla.	A regressão histológica foi mais comum em melanomas de nível $\leq$ III, com diâmetro $>10$ mm, associados à elastose solar, localizados fora da cabeça/pescoço e com áreas clinicamente mais claras.
<b>Czarnetzki et al., 1984</b>	Examinar a presença de regressão histológica em melanomas primários e sua relação com o status do linfonodo sentinela (SLN).	A regressão foi observada em melanomas com diferentes espessuras. A presença de regressão não foi associada a um aumento significativo na taxa de SLN positivo.
<b>Kelly et al., 1985</b>	Avaliar a presença de regressão histológica em melanomas primários e sua relação com a espessura do tumor e características clínicas.	A regressão foi mais comum em lesões finas ( $<1,5$ mm), com menor frequência em lesões espessas ( $>3,0$ mm).

Autor; Ano	Método/Objetivo	Principais Achados
<b>Kang et al., 1993</b>	Examinar a presença de regressão histológica em melanomas primários e sua relação com a espessura do tumor e características clínicas.	A regressão foi mais comum em lesões finas (<1,5 mm), com menor frequência em lesões espessas (>3,0 mm).
<b>Thorn et al., 1994</b>	Avaliar a presença de regressão histológica em melanomas primários e sua relação com o status do linfonodo sentinela (SLN).	A regressão foi observada em melanomas com diferentes espessuras. A presença de regressão não foi associada a um aumento significativo na taxa de SLN positivo.
<b>Carcelain et al., 1997</b>	Avaliar a presença de regressão histológica em melanomas primários e sua relação com o status do linfonodo sentinela (SLN).	A regressão foi observada em melanomas com diferentes espessuras. A presença de regressão não foi associada a um aumento significativo na taxa de SLN positivo.
<b>Kaur et al., 2007</b>	Examinar a presença ou ausência de regressão histológica em melanomas malignos cutâneos e sua relação com a espessura tumoral e sobrevida.	A regressão histológica foi observada em melanomas de espessura variável. A análise estratificada por espessura mostrou diferenças na sobrevida entre os grupos com e sem regressão.
<b>Testes et al., 2008</b>	Avaliar a evidência histológica de regressão primária em melanoma cutâneo e sua relação com a necessidade de biópsia do linfonodo sentinela (SLNB).	A regressão foi observada em 35% ou menos dos casos. A presença de regressão não foi associada a um aumento significativo na taxa de SLN positivo, sugerindo que a SLNB não deve ser realizada com base apenas na presença de regressão.

Autor; Ano	Método/Objetivo	Principais Achados
<b>McClain et al., 2012</b>	Determinar a significância clínica do status de regressão histológica em pacientes com melanoma cutâneo.	A regressão histológica foi observada em 25,5% dos casos. A análise revelou que a presença de regressão não foi associada a diferenças significativas na sobrevida.
<b>Ribero et al., 2013</b>	Relatar casos de regressão completa de melanoma cutâneo primário.	Foram documentados 33 casos de regressão completa, todos com metástases presentes no momento da apresentação.
<b>Mishara et al., 2013</b>	Estudar melanomas finos com regressão e sua relação com metástases.	Melanomas finos com regressão representaram 19% dos casos, mas responderam por 71% das metástases, sugerindo que a regressão pode ser um sinal prognóstico desfavorável.
<b>Cintolo et al., 2013</b>	Estudar as características dermatoscópicas da regressão em melanomas primários.	As características dermatoscópicas da regressão associaram-se ao estágio da regressão, sua extensão e à natureza “quente” ou “fria” do tumor.
<b>Botella-Estrada et al., 2014</b>	Examinar a associação da regressão histológica com a sobrevida em pacientes com melanoma cutâneo primário.	A regressão foi associada a melhor sobrevida em melanomas de estágio I ou II, especialmente em tumores com espessura de 4,0 mm e subtipo SSM (Melanoma Extensivo Superficial).



Autor; Ano	Método/Objetivo	Principais Achados
<b>Aung et al., 2017</b>	Revisar as características clínicas, histopatológicas e biológicas do melanoma.	A revisão abordou aspectos como características clínicas, histopatológicas e biológicas do melanoma, incluindo a regressão.
<b>Yang et al., 2007</b>	Definir a regressão em melanoma maligno e suas características clínicas e histológicas.	A regressão foi caracterizada por variação na cor da lesão, presença de infiltrado linfocitário denso e fibrose na derme papilar.
<b>Letca et al., 2018</b>	Avaliar o papel da regressão histológica e outras características clínicas/histológicas no prognóstico e progressão do melanoma cutâneo, especialmente em relação ao status do linfonodo sentinela (SLN).	A regressão histológica foi mais comum em melanomas de nível $\leq$ III, com diâmetro $>10$ mm, associados à elastose solar, localizados fora da cabeça/pescoço e com áreas hipopigmentadas.
<b>Zugna et al., 2018</b>	Caracterizar histologicamente a regressão em melanomas primários cutâneos.	A regressão foi caracterizada por diminuição variável do número de células melanoma, acompanhada por resposta do hospedeiro, incluindo fibrose dérmica, infiltrado inflamatório, melanofagocitose e apoptose.
<b>Ribero et al., 2019</b>	Avaliar a concordância entre observadores na identificação de regressão histológica em melanomas com espessura de Breslow $\leq 1$ mm.	A concordância entre observadores foi alta (88%), indicando que a regressão é uma característica histológica identificável e consistente.

Autor; Ano	Método/Objetivo	Principais Achados
<b>Osella-Abate et al., 2019</b>	Analisar o padrão de fibras elásticas em melanomas em regressão.	O estudo revelou alterações no padrão de fibras elásticas em melanomas em regressão, sugerindo um papel na avaliação histológica.
<b>Subramanian et al., 2020</b>	Investigar se a regressão histológica em melanomas primários está associada a resultados clínicos, incluindo status do linfonodo sentinela (SLN), recidiva e sobrevida.	A regressão histológica foi identificada em 21% dos casos. Associou-se a menor taxa de SLN positivo (13,3% vs 18,5%; $p < 0,001$ ), menor risco de recidiva regional/distante e melhor sobrevida melanoma-específica. A regressão foi fator prognóstico independente.
<b>El Sharouni et al., 2021</b>	Avaliar a presença de regressão histológica em melanomas finos e sua relação com o prognóstico.	A regressão foi observada em 46% das lesões finas ( $< 1,5$ mm), 32% das intermediárias (1,5-3,0 mm) e 9% das espessas ( $> 3,0$ mm).
<b>Aivazian et al., 2022</b>	Estudar a regressão parcial em melanomas primários finos (estágio clínico I).	A regressão parcial foi observada em melanomas finos, com características clínicas e histológicas variadas.

Fonte: os autores

## DISCUSSÃO

A regressão histológica (RH) no melanoma cutâneo mostrou-se um achado frequente entre os estudos incluídos nesta revisão integrativa, com prevalência variando conforme o desenho amostral, mas situando-se predominantemente entre 20% e 25% em diversas casuísticas. Kelly et al. (1985) identificaram regressão em 23% dos melanomas

analisados, predominantemente em lesões finas, enquanto McClain et al. (2012) observaram RH em 25,5% de sua amostra. El Sharouni et al. (2021) também relataram prevalência elevada, especialmente em tumores com <1,5 mm de espessura, reforçando que a RH é mais comum em melanomas iniciais. Esses dados sustentam a afirmação de que a RH constitui um achado frequente, porém sempre respaldado pelos estudos específicos que compõem esta revisão.

No conjunto dos 22 estudos avaliados, observa-se uma dualidade na interpretação prognóstica da regressão. Parte significativa da literatura aponta associações favoráveis. Subramanian et al. (2020) identificaram RH em 21% de sua série e demonstraram que sua presença se correlacionou com menor positividade do linfonodo sentinela (13,3% vs. 18,5%;  $p < 0,001$ ), menor risco de recorrência regional ou distante e melhor sobrevida melanoma-específica, caracterizando a RH como fator prognóstico independente. Achados semelhantes foram relatados por Botella-Estrada et al. (2014), que observaram melhor prognóstico em melanomas de estágios I e II com regressão, e por Kang et al. (1993) e Kelly et al. (1985), que demonstraram maior frequência de RH em melanomas finos, reforçando sua possível relação com resposta imune eficaz.

Apesar dessas associações positivas, outros estudos ressaltam aspectos desfavoráveis. A principal preocupação refere-se ao risco de subestimação do índice de Breslow, devido à destruição parcial do tumor, podendo levar ao subestadiamento clínico e implicações terapêuticas. Mishara et al. (2013) destacaram que melanomas finos com regressão representavam apenas 19% dos tumores, mas corresponderam a 71% das metástases detectadas, sugerindo que a regressão pode mascarar comportamento agressivo. Ribero et al. (2013) relataram 33 casos de regressão completa acompanhados de metástases já estabelecidas, demonstrando que a ausência de tumor invasivo mensurável não exclui risco de disseminação.

Outro ponto de relevância é a heterogeneidade metodológica entre os estudos. Há ausência de consenso quanto aos critérios histológicos utilizados para definir regressão, à quantificação da área regressiva, à distinção entre regressão parcial e completa e aos parâmetros necessários para considerá-la clinicamente significativa. Essa falta de padronização é evidente em análises comparativas, como a de Bertero et al. (2019), que relataram alta concordância interobservador (88%) apenas quando critérios estritos eram aplicados, contrastando com estudos que utilizaram definições mais amplas, resultando em prevalências divergentes.

Apesar das controvérsias, há convergência em estudos que investigaram a relação entre regressão e envolvimento do linfonodo sentinela. Kaur et al. (2007), Thorn et al. (1994), Carcelain et al. (1997) e Czarnetzki et al. (1984) demonstraram que a presença isolada de regressão não se associa ao aumento da positividade do linfonodo sentinela. Testes et al. (2008), ao analisar mais de 1.300 pacientes, reforçaram que a regressão não deve ser utilizada como critério exclusivo para indicar biópsia do linfonodo sentinela, corroborando as recomendações atuais do AJCC.

No conjunto, os achados desta revisão sugerem que a regressão histológica deve ser interpretada como marcador prognóstico complementar, e não isolado. Embora alguns estudos apontem associação com melhor resposta imune, menor risco nodal e maior sobrevida, outros evidenciam possível subestimação da espessura e risco de metástase, especialmente em casos de regressão completa. Dessa forma, sua interpretação deve ser integrada a fatores como espessura tumoral, subtipo histológico, densidade do infiltrado linfocitário e status linfonodal. A necessidade de estudos prospectivos, multicêntricos e com critérios histopatológicos uniformes permanece evidente, de modo a elucidar com maior precisão o impacto real da regressão sobre a evolução clínica do melanoma cutâneo.

## CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a regressão histológica no melanoma cutâneo permanece um achado histopatológico de relevância clínica, embora seu significado prognóstico continue controverso. Estudos demonstram que a regressão ocorre em aproximadamente 20–25% dos casos, sendo mais frequente em melanomas mais finos, localizados em áreas expostas ao sol, e associada à ativação da resposta imunológica local. Esse fenômeno pode refletir tanto maior chance de sobrevida em alguns pacientes quanto aumento do risco de metástase linfonodal em outros.

A presença de regressão parcial ou completa influencia a avaliação da espessura tumoral e pode impactar a interpretação do estadiamento, bem como decisões terapêuticas, especialmente em melanomas finos. Apesar de relatos de regressões completas sugerirem uma resposta imune eficaz, a regressão isolada não garante proteção contra disseminação tumoral, evidenciando que seu valor prognóstico deve ser interpretado como marcador complementar, em conjunto com parâmetros como espessura tumoral, subtipo histológico, infiltrado linfocitário e status do linfonodo sentinela.

Dessa forma, a regressão deve ser avaliada com cautela dentro do contexto clínico-patológico global de cada paciente. São necessários estudos prospectivos, multicêntricos e com maior padronização metodológica e tempo de seguimento, a fim de esclarecer de maneira definitiva o impacto da regressão na sobrevida global, sobrevida livre de doença e progressão tumoral, contribuindo para a otimização do manejo clínico do melanoma cutâneo.

## REFERÊNCIAS

- AIVAZIAN, K., AHMED, T., EL SHAROUNI, M., STRETCH, J. R., SAW, R. P. M., SPILLANE, A. J., SHANNON, K. F., CH' NG, S., NIEWEG, O. E., THOMPSON, J. F., LO, S. N., SCOLYER, R. A. **Histological regression in melanoma: impact on sentinel lymph node status and survival.** *Mod. Pathol.* 2022. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013114515&from=export%20U2%20-%20L2013114515>>. Acesso em: 27 set. 2025.
- AUNG, P. P., NAGARAJAN, P., PRIETO, V. G. **Regression in primary cutaneous melanoma: Etiopathogenesis and clinical significance.** *Lab. Investig.*, Volume 97, capítulo 6, pág. 657-668, 2017. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616516487&from=export%20U2%20-%20L616516487>>. Acesso em: 27 set. 2025.
- AZULAY, Rubem David; AZULAY, David Rubem; AZULAY-ABULAFIA, Luna. *Dermatologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- BOTELLA-ESTRADA, R., TRAVES, V., REQUENA, C., GUILLEN-BARONA, C., NAGORE, E. **Correlation of histologic regression in primary melanoma with sentinel node status.** *JAMA Dermatol*, Volume 150, capítulo 8, pág. 828-835, 2014. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L373844587&from=export%20U2%20-%20L373844587>>. Acesso em: 27 set. 2025.
- CARCELAIN, G., ROUAS-FREISS, N., ZORN, E., CHUNG-SCOTT, V., VIEL, S., FAURE, F., BOSQ, J., HERCEND, T. **In situ T-cell responses in a primary regressive melanoma and subsequent metastases: a comparative analysis.** *International journal of cancer*, Volume 72, capítulo 2, pág. 241-7, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9219827/>>. Acesso em: 27 set. 2025.
- CINTOLO, J. A., GIMOTTY, P., BLAIR, A., GUERRY, D., ELDER, D. E., HAMMOND, R., ELENITSAS, R., XU, X., FRAKER, D., SCHUCHTER, L. M., CZERNIECKI, B. J., KARAKOUSIS, G. **Local immune response predicts survival in patients with thick (T4) melanomas.** *Ann. Surg. Oncol.*, Volume 20, capítulo 11, pág. 3610-3617, 2013. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52672180&from=export%20U2%20-%20L52672180>>. Acesso em: 27 set. 2025.
- CZARNETZKI, B. M., DENTER, M., BROCKER, E. B., RUMKE, P., KRIEG, V., VAKILZADEH, F., MACHER, E. **Clinical features of superficial spreading melanomas with zones of regression.** *Journal of cancer research and clinical oncology*, Volume 107, capítulo 3, pág. 225-8, 1984. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6735111/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

EL SHAROUNI, M., AIVAZIAN, K., WITKAMP, A. J., SIGURDSSON, V., GILS, C. H., SCOLYER, R., THOMPSON, J. F., DIEST, P. J. LO, S. N., A. **Association of Histologic Regression with a Favorable Outcome in Patients with Stage I and Stage 2 Cutaneous Melanoma.** JAMA Dermatol, Volume 157, capítulo 2, pág. 166-173, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33367893/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

GERSHENWALD, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., et al. (2017). The American Joint Committee on Cancer (AJCC) eighth edition melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 67(6), 472-492.

KANG, S., BARNHILL, R. L., MIHM Jr., M. C., SOHER, A. J. **Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study.** Journal of cutaneous pathology, Volume 20, capítulo 2, pág. 126-9, 1993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8320356/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

KAUR, C., THOMAS, R. J., DESAI, N., GREEN, M. A., LOVELL, D., POWELL, B. M., COOK, M. G. **The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status.** Diagnostic clinical pathology, Volume 61, capítulo 3, pág. 297-300, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17675538/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

KELLY, J. W., SAGEBIEL, R. W., BLOIS, M. S. **Regression in malignant melanoma.** A histologic feature without independent prognostic significance. Cancer, Volume 56, capítulo 9, pág. 2287-91, 1985. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4052972/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

LETCA, A. F., UNGUREANU, L., SENILA, S. C., GRIGORE, L. E., POP, S., FECHETE, O., VESA, S. C., COSGAREA, R. **Regression and Sentinel Lymph Node Status in Melanoma Progression.** Medical science monitor : international journal of experimental and clinical research, Volume 24, pág. 1359-1365. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507279/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

MCCLAIN, S. E., SHADA, A. L., BARRY, M., PATTERSON, J. W., SINGLUFF Jr., C. L. **Outcome of sentinel lymph node biopsy and prognostic implications of regression in thin malignant melanoma.** Melanoma research, Volume 22, capítulo 4, pág. 302-9, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22610274/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

MISHARA, A., BARBIERI, A., NOTTINGHAM, J. F., MOZZI P., WOO, P. N. **Completely regressed primary cutaneous melanoma presenting with nodal metastasis: A case with sequential photographic evidence.** J. Am. Acad. Dermatol., Volume 68, capítulo 4, pág. 151, 2013. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70997685&from=export%20U2%20-%20L70997685>>. Acesso em: 27 set. 2025.



OSELLA-ABATE, S., CONTI, L., ANNARATONE, L., SENETTA, R., BERTERO, L., LICCIARDELLO, M., CALIENDO, V., PICCIOTTO, F., QUAGLINO, P., CASSONI, P., RIBERO, S. **Phenotypic characterisation of immune cells associated with histological regression in cutaneous melanoma**. Pathology, Volume 51, capítulo 5, pág. 487-493, 2019. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002192301&from=export%20U2%20-%20L2002192301>>. Acesso em: 27 set. 2025.

RIBERO, S., QUAGLINO, P., OSELLA-ABATE, S., SANLORENZO, M., SENETTA, R., MACRI, L., SAVOIA, P., MACRIPO, G., SAPINO, A., BERNENGO, M. G. **Relevancy of multiple basin drainage and primary histologic regression in prognosis of trunk melanoma patients with negative sentinel lymph nodes**. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., Volume 27, capítulo 9, pág. 1132-1137, 2013. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52228202&from=export%20U2%20-%20L52228202>>. Acesso em: 27 set. 2025.

RIBERO, S., GALLI, F., OSELLA-ABATE, S., BERTERO, L., CATTANEO, L., MERELLI, B., TONDINI, C., GHILARDI, L., GIORGI, V., OCELLI, M., QUAGLINO, P., CASSONI, P., PALMIERI, G., MASSI, D., MANDALA, M. **Prognostic impact of regression in patients with primary cutaneous melanoma >1 mm in thickness**. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., Volume 80, capítulo 1, pág. 99-105.e5, 2019. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001281158&from=export%20U2%20-%20L2001281158>>. Acesso em: 27 set. 2025.

SAMPAIO, Sebastião A. P.; RIVITTI, Evandro A. *Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti*. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014.

SUBRAMANIAN, S., HAN, G., OLSON, N., LEONG, S. P., KASHANI-SABET, M., WHITE, R. L., ZAGER, J. S., SONDAK, V. K., MESSINA, J. L., POCKAJ, B., KOSIOREK, H. E., VETTO, J., FOWLER, G., SCHNEEBaum, S., HAN, D. **Regression is significantly associated with outcomes for patients with melanoma**. Surgery, Volume 170, capítulo 5, pág. 1487-1494, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120749/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

TESTES, A., SALVO, G. L., MONTESCO, M. C., TRIFIRO, G., MOCELLIN, S., LANDI, G., MACRIPO, G., CARCOFORO, P., RICOTTI, G., GIUDICE, G., PICCIOTTO, F., DONNER, D., FILIPPO, F., SOTELDO, J., CASARA, D., SCHIAVON, M., VECCHIATO, A., PASQUALI, S., BALDINI, F., MAZZAROL, G., ROSSI, C. R. **Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (2000-2006)**. Ann. Surg. Oncol., Volume 16, capítulo 7, pág. 2018-2027, 2008. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L50387273&from=export%20U2%20-%20L50387273>>. Acesso em: 27 set. 2025.



THORN, M., PONTÉN, F., BERGSTROM, R., SPARÉN, P., ADAMI, H. **Trends in tumour characteristics and survival of malignant melanoma 1960-84:** a population-based study in Sweden. *British journal of cancer*, Volume 70, capítulo 4, pág. 743-8, 1994. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7917932/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

TRAU, H., KOPF, A. W., RIGEL, D. S., LEVINE J., ROGERS, G., LEVENSTEIN, M., BART, R. S., MINTZIS, M. M., FRIEDMAN, R. J. **Regression in malignant melanoma.** *Journal of the American Academy of Dermatology*. Volume 8, capítulo 3, pág. 363-8. 1983. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6833536/>>. Acesso em: 27 set. 2025.

WOLFF, K. *Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto*. 8. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

YANG, J., JONES, M. S., RAMOS, R. I., CHAN, A. A., LEE, A. F., FOSHAG, L. J., SIELING, P. A., FARIES, M. B., LEE, D. J. **Insights into local tumor microenvironment immune factors associated with regression of cutaneous melanoma metastases by Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin.** *Cancer Immunol. Immunother.*, Volume 7, capítulo 0, 2007. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615928016&from=export%20U2%20-%20L615928016>>. Acesso em: 27 set. 2025.

ZUGNA, D., SENETTA, R., OSELLA-ABATE, S., FIERRO, M. T., PISACANE, A., ZACCAGNA, A., SAPINO, A., BATAILLE, V., MAURICHI, A., PICCIOTTO, F., CASSONI, P., QUAGLINO, P., RIBERO, S. **Favourable prognostic role of histological regression in stage III positive sentinel lymph node melanoma patients.** *EJCCancer*, Volume 118, capítulo 3, pág. 396-404, 2018. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L6205016448&from=export%20U2%20-%20L6205016448>>. Acesso em: 27 set. 2025.

## APÊNDICE A - Estratégias de busca utilizadas

### Pubmed:

(Melanoma OR “Melanoma”[Mesh] OR “Cutaneous Melanoma” OR “Skin Melanoma” OR “Malignant Melanoma” OR “Amelanotic Melanoma” OR “Lentigo Maligna” OR “Melanoma, Cutaneous Malignant”[MeSH]) AND (“Neoplasm Regression, Spontaneous”[Mesh] OR “Histological Regression” OR “Melanoma Regression” OR “Histologic Regression”) AND (“Neoplasm Metastasis”[MeSH] OR Metastasis OR “Lymphatic Metastasis”[MeSH] OR Metastase OR Metastases OR Metastasis OR “Metastases, Neoplasm” OR “Metastasis, Neoplasm” OR “Neoplasm Metastases” OR “Lymph Node Metastasis” OR “Prognosis”[MeSH] OR Prognosis OR “Overall Survival” OR “Disease-free Survival” OR “Diseasefree Survival”)

### Cochrane e Embase:

(Melanoma OR “Cutaneous Melanoma” OR “Skin Melanoma” OR “Malignant Melanoma” OR “Amelanotic Melanoma” OR “Lentigo Maligna” OR “Melanoma, Cutaneous Malignant”) AND (“Neoplasm Regression, Spontaneous” OR “Histological Regression” OR “Melanoma Regression” OR “Histologic Regression”) AND (“Neoplasm Metastasis” OR Metastasis OR “Lymphatic Metastasis” OR Metastase OR Metastases OR Metastasis OR “Metastases, Neoplasm” OR “Metastasis, Neoplasm” OR “Neoplasm Metastases” OR “Lymph Node Metastasis” OR Prognosis OR “Overall Survival” OR “Disease-free Survival” OR “Diseasefree Survival”)