

BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PELE - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BIOMARKERS FOR SKIN CANCER DIAGNOSIS - BIBLIOGRAPHIC REVIEW

REGINA MATIELLO ALBARA¹, NATIELI FLORES², LAURA FOSCHERA², JOSIELI TISCHER², LIZIARA FRAPORTI²

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades –UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

² Docente do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades – UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

RESUMO

O câncer de pele é a neoplasia mais prevalente na população mundial, frequentemente associado à exposição excessiva à radiação ultravioleta, configurando-se como um relevante problema de saúde pública. Este trabalho teve como objetivo abordar os principais tipos de biomarcadores utilizados na detecção precoce e no diagnóstico do câncer de pele, com ênfase para mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento e à progressão dessa neoplasia. A metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica ancorada nos recortes temporais de 2014 a 2025, adotado para as pesquisas as seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD). Dentre os biomarcadores estudados, destacam-se os genes *CDKN2A*, *TP53*, *P14^{ARF}*, *P16^{INK4A}*, *BRAF* e *RAS*, cuja expressão ou mutação podem estar relacionadas à desregulação do ciclo celular, falhas no DNA e ativação de via de sinalização associadas à proliferação celular. Essas alterações afetam mecanismos de controle celular favorecendo o crescimento tumoral. A detecção dessas mutações, podem ser por técnicas como PCR, sequenciamento genético e imuno-histoquímica. Os resultados evidenciam que esses biomarcadores são promissores no diagnóstico precoce e no monitoramento do câncer de pele, pois permitem identificar alterações antes do surgimento de lesões clínicas. Apesar do potencial, seu uso clínico ainda enfrenta desafios, como alto custo, falta de padronização e necessidade de validação em larga escala. Dessa forma, o estudo contribui para aprofundar o entendimento do papel dos biomarcadores moleculares na prática clínica, no avanço das estratégias terapêuticas mais eficazes e melhores prognósticos.

Palavras-chave: Câncer de pele; diagnóstico precoce; biomarcadores; mutações genéticas.

ABSTRACT

Skin cancer is the most prevalent neoplasm in the global population, often associated with excessive exposure to ultraviolet radiation, making it a significant public health issue. This study aimed to address the main types of biomarkers used in the early detection and diagnosis of skin cancer, with an emphasis on the molecular mechanisms associated with the development and progression of this neoplasm. The methodology employed was a literature review covering the period from 2014 to 2025, using the following databases for research: PubMed, Scielo, Google Scholar, and the Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD). Among the biomarkers studied, the genes *CDKN2A*, *TP53*, *P14^{ARF}*, *P16^{INK4A}*, *BRAF*, and *RAS* stand out, whose expression or mutation may be related to cell cycle deregulation, DNA damage, and

activation of signaling pathways associated with cell proliferation. These alterations affect cellular control mechanisms, promoting tumor growth. The detection of these mutations can be performed using techniques such as PCR, genetic sequencing, and immunohistochemistry. The results show that these biomarkers are promising for the early diagnosis and monitoring of skin cancer, as they enable the identification of alterations before the appearance of clinical lesions. Despite their potential, clinical application still faces challenges such as high cost, lack of standardization, and the need for large-scale validation. Therefore, this study contributes to deepening the understanding of the role of molecular biomarkers in clinical practice, advancing more effective therapeutic strategies and improving prognostic outcomes.

Keywords: Skin cancer; early diagnosis; biomarkers; genetic mutations.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele é considerado a neoplasia de maior incidência no Brasil. Segundo o Instituto Nacional do Câncer essa neoplasia corresponde a 30% dos tumores malignos registrados no país, representando um importante problema de saúde pública. Caracterizando-se por uma proliferação autônoma, anormal e descontrolada das células da pele, podendo afetar diferentes camadas e estruturas cutâneas 1,2,3.

Clinicamente, o câncer de pele é dividido em dois grupos: melanomas e não melanomas. Os melanomas são menos frequentes, porém mais agressivos, com alta probabilidade de metástase e maior taxa de letalidade. Já os cânceres de pele não melanoma são mais comuns e geralmente apresentam comportamento menos agressivo⁴.

Diversos fatores estão associados ao desenvolvimento do câncer de pele, resultando em uma complexa interação entre aspectos ambientais, genéticos e comportamentais. Entre os principais fatores de risco, destacam-se a exposição excessiva e desprotegida à radiação ultravioleta (UV), predisposição genética, envelhecimento da pele e a presença de lesões cutâneas pré-existent^{3,5}.

O rastreamento regular do câncer de pele desempenha um papel fundamental na detecção precoce e no tratamento oportuno da doença. A identificação em estágios iniciais ou mesmo em lesões pré-malignas, como as queratoses actínicas e os nevos melanocíticos displásicos, contribui significativamente para um melhor prognóstico. O tratamento precoce nesses casos aumenta consideravelmente as chances de cura, além de reduzir o risco de complicações e sequelas^{2,5}.

A identificação nos estágios iniciais do câncer com um diagnóstico precoce e preciso pode auxiliar na redução das taxas de morbidade e mortalidade. Portanto, o uso dos biomarcadores tumorais na identificação das neoplasias cutâneas são benéficos para detecção prévia, auxiliando na investigação antes que as lesões se tornem aparentes. Além disso os biomarcadores, são menos invasivos quando comparados a biópsia; e são mais específicos e sensíveis.

Diante deste cenário, este trabalho pode contribuir de forma significativa para a ampliação do conhecimento sobre o câncer de pele, abordando seus mecanismos moleculares, fatores de riscos, formas de diagnóstico e estratégias de prevenção. Além disso, a relevância da utilização dos biomarcadores tumorais representando uma estratégia promissora no diagnóstico precoce dos carcinomas cutâneos, contribuindo para a detecção nos estágios iniciais da doença, aumento das chances de cura e permitindo um gerenciamento eficaz do tratamento.

Portanto, o objetivo deste trabalho é descrever através de uma revisão bibliográfica os biomarcadores utilizados para o diagnóstico precoce do câncer de pele. Além disso, questiona-se se esses marcadores biológicos apresentam maior eficácia diagnóstica quando comparados a abordagens convencionais, como exames clínicos e biópsias. Por fim, é importante considerar se os biomarcadores também podem ser úteis no acompanhamento da evolução do câncer de pele, fornecendo informações sobre a resposta ao tratamento e a progressão da doença ao longo do tempo.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de natureza teórico-bibliográfica de caráter exploratório com busca de conhecimentos específicos sobre o assunto abordado, em referências de documentos e autores nacionais e estrangeiros. Segundo Cavalcante, os estudos de revisão bibliográfica caracterizam-se pelo uso e análise de documentos de domínio científico, tais como livros, teses, dissertações e artigos científicos; sem recorrer diretamente aos fatos empíricos. Portanto, a pesquisa bibliográfica utiliza-se de fontes secundárias, ou seja, das contribuições de autores sobre determinado tema⁶.

Para o desenvolvimento dessa pesquisa foram consultadas as seguintes

bases de dados: *PubMed*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e *Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)*. Essas plataformas foram selecionadas devido à sua abrangência e relevância na área de pesquisa médica e científica.

Foram utilizados os termos de busca câncer de pele, melanoma, não melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular combinados com os conectores lógicos “*and*” e “*or*”, juntamente com seus correspondentes descritores em inglês. A seleção de estudos para esta revisão bibliográfica englobou publicações entre 2015 e 2025, sendo considerados os estudos que correspondem diretamente ao tema de pesquisa, que possuem texto completo disponível e de acesso público, e cuja relevância é confirmada pelo título e resumo. Foram excluídas publicações que não se adequaram ao tema de estudo, aquelas sem acesso ao texto completo, as publicadas antes de 2015 e as duplicadas nas bases de dados, mantendo apenas uma versão de cada estudo.

Inicialmente, a identificação dos estudos com as palavras-chave resultou em 80 artigos. Destes, 10 foram excluídos por apresentarem duplicidade nas bases de dados utilizadas e 15 por não se enquadrarem no corte temporal. Dos 55 artigos relevantes, 21 foram excluídos por não estarem ligados ao tema proposto. Por fim, 34 artigos foram selecionados de acordo com o objetivo desta pesquisa.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CÂNCER DE PELE

Os autores Hanahan e Weinberg, descreveram no ano de 2000 os marcos característicos do câncer, conceito chamado de “*Hallmarks of Cancer*”, descrevendo os principais processos biológicos e características que as células tumorais desenvolvem para tornarem-se malignas⁷.

Os autores propuseram que a formação do câncer é um processo de múltiplas etapas, impulsionado por alterações genéticas progressivas, que transformam células humanas normais em células altamente malignas. Nesse quesito, foram identificadas seis alterações fundamentais na fisiologia celular, essenciais para a transformação tumoral, sendo elas, auto suficiência em sinais de crescimento, insensibilidade de sinais inibitórios de crescimento, evasão da morte celular programada, potencial

replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e metástase tecidual⁷.

Complementando esse conceito, o Instituto Nacional do Câncer descreve o câncer como um conjunto de mais de cem doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo metastizar-se. Dividindo-se rapidamente, tais células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, gerando a formação de tumores ou neoplasias malignas. Dentro desse contexto, o câncer de pele é caracterizado pela proliferação anormal das células na camada superficial da pele¹.

O câncer de pele, que é classificado em dois principais tipos, melanoma e não melanoma, se desenvolve na camada epiderme, ambos surgem devido à proliferação autônoma, anormal e descontrolada das células que o compõem³.

Conforme a autora Mariana Azevedo, “o câncer é uma doença de etiologia multifatorial, resultante, principalmente, de alterações genéticas, fatores ambientais e do estilo de vida. As radiações ultravioletas A e B são juntas os principais fatores carcinogênicos para a pele. O câncer de pele, especificamente, acomete mais a população de pele clara, do fototipo que queima e não bronzeia”⁸. Esses fototipos são classificados segundo a escala de Fitzpatrick, conforme demonstrado na tabela a seguir.

Tabela 1- Classificação dos fototipos de pele de acordo com a escala de Fitzpatrick

Fototipo	Sensibilidade ao sol	Característica
I- pele branca	Sempre queima, nunca bronzeia	Muito sensível ao sol
II- pele branca	Sempre queima, bronzeia muito pouco	Sensível ao sol

III- pele morena clara	Queima e bronzeia moderadamente	Bronzeia moderadamente
IV- pele morena moderada	Queima pouco, sempre bronzeia	Sensibilidade normal ao sol
V- pele morena escura	Queima raramente, sempre bronzeia	Pouco sensível ao sol
VI- pele negra	Queima raramente, totalmente pigmentada	Minimamente sensível ao sol

Fonte: Adaptado da Sociedade Brasileira de Dermatologia (s.d.)

Legenda: Tabela sobre a Classificação dos fototipos de pele de acordo com a escala de Fitzpatrick

3.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PELE

Considerando o ponto de vista epidemiológico, pressupõe-se, que entre os anos de 2023 e 2025, para o câncer de pele não melanoma são estimados 220.490 novos casos e, para o câncer de pele melanoma são previstos 8.980 casos. Desse modo, o câncer de pele não melanoma corresponde a 30% dos tumores malignos registrados no Brasil e o melanoma representa apenas 4% das neoplasias malignas desse órgão¹.

Associando a isso, Dantas, afirma que o melanoma é um dos tipos de câncer de pele com maior potencial letal, e sua incidência global tem aumentado significativamente nas últimas décadas. Estimativas recentes indicam que aproximadamente 325.000 novos casos de melanoma são diagnosticados anualmente em todo o mundo, com mais de 57.000 mortes atribuídas à doença a cada ano⁹.

Dantas destaca que “a prevalência do melanoma varia significativamente entre as diferentes regiões do mundo, sendo mais elevada em países com populações predominantemente caucasianas e com alta exposição à radiação solar”⁹. Complementando essa perspectiva, observa-se que indivíduos de pele clara apresentam maior predisposição ao desenvolvimento desse tipo de câncer. Isso é evidenciado pelos índices de ocorrência, que são menores entre pessoas negras, pardas, indígenas e amarelas, quando comparados aos registrados entre pessoas brancas⁸.

Alguns estudos de Correia demonstram que o melanoma tem uma maior incidência em homens do que em mulheres, a partir dos 24 anos. No entanto, antes dos 24 anos a incidência é maior nas mulheres do que nos homens, apesar das mulheres assumirem um prognóstico mais favorável. Isto deve-se a razões comportamentais e biológicas, uma vez que, em termos biológicos, os homens são mais suscetíveis a mutações ligadas à divisão celular e para além disso, o estrogênio aumenta a atividade do sistema imunitário e a testosterona atenua-o, conferindo assim ao sexo masculino uma capacidade inferior de reparo de mutações induzidas pela radiação UV¹⁰.

3.3 FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DE PELE

A fisiopatologia do câncer de pele é complexa e multifacetada, envolvendo uma interação entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e comportamentais, idade, número de novos melanócitos e a exposição crônica à radiação UV que é o principal fator de risco conhecido, desencadeando uma cascata de eventos moleculares que levam ao desenvolvimento de mutações genéticas e danos ao DNA das células da pele. Esses danos cumulativos ao longo do tempo podem resultar no surgimento de lesões cancerosas^{5,12}.

O melanoma é uma malignidade dos melanócitos, células produtoras de melanina na camada basal da epiderme. Os melanócitos são originários da crista neural e, portanto, expressam muitas moléculas de sinalização e fatores que promovem a migração e a metástase após a transformação maligna¹¹. De acordo com Dantas, “o processo de produção de melanina, a melanogênese, pelos melanócitos, está relacionada à fisiopatologia do melanoma, quando há acúmulo excessivo de exposição solar pode haver alterações na função dos melanócitos, promovendo sua transformação em células malignas”⁹.

Com exposição permanente ou intermitente à radiação solar, os melanócitos libertam os melanossomas por exocitose, sendo posteriormente fagocitados pelos queratinócitos. Estes dispõem os melanossomas sobre o seu núcleo, de modo a proteger o seu DNA dos raios solares e evitar mais danos no DNA dos queratinócitos.

Se houver uma acumulação de danos no DNA, o TP53 desencadeará a apoptose do queratinócito que aumenta o risco de queimaduras solares, descamação da pele e conseqüentemente desenvolvimento do melanoma¹⁰. Como caracteriza Correia, “o melanoma é um tumor associado a uma alta carga mutacional. A maioria dos melanomas forma-se a partir de mutações somáticas adquiridas. Estas mutações afetam os genes, BRAF, NRAS e NF1, PTEN e KIT ,TP53, CDKN2A e TERT que controlam o processo celular”¹⁰.

Além das mutações somáticas adquiridas, a hereditariedade também desempenha um papel importante no desenvolvimento do melanoma. Embora em menor proporção, existem casos de melanomas hereditários, que estão frequentemente associados à presença de numerosos nevos atípicos e ao histórico familiar da doença. A mutação mais comum nesses casos hereditários ocorre no gene CDKN2A, que está envolvido no controle do ciclo celular e na supressão tumoral¹⁰.

O crescimento dos melanomas é favorecido pela ativação de vias de

sinalização celular específicas. Como exemplos, a via de sinalização MAPK, é utilizada em 90% dos casos de melanoma. Segundo Correia¹⁰, “a via é responsável pela proliferação, diferenciação e sobrevivência celular normal” por isso quando há o desenvolvimento de mutações malignas “ocorre a proliferação celular descontrolada com desregulação do ciclo celular e inibição da apoptose”.

Outra via relevante é a P13/AKT/mTOR, via que está envolvida em processos moleculares de proliferação, migração, progressão do ciclo celular e outros mecanismos de sobrevivência. Quando essa via é ativada há a diminuição da apoptose e proliferação celular descontrolada, contribuindo para a progressão tumoral. Sendo reconhecida como o principal agente envolvido na resistência à terapia-alvo. E a proteína mTOR, segundo Lopes, et al, “tem papel relevante por atuar como hub de vias responsáveis pela angiogênese, crescimento, proliferação, sobrevivência celular, síntese protéica, transcrição e autofagia”^{4,10}.

Destaca-se também a via CDKN2A, onde ocorrem mutações ou deleções somáticas que resultam na proliferação celular descontrolada. Esse gene está localizado no cromossomo 9 e codifica os genes supressores de tumores, p16, inibidor do ciclo celular e o p14, que previne a degradação do Tp53, gene supressor tumoral. Em casos de melanoma hereditário, o CDKN2A é alterado¹⁰.

O melanoma caracteriza-se por dois planos de crescimento do tumor, o crescimento radial ou horizontal, quando a proliferação melanocítica restringe-se a epiderme até a derme papilar com pequenos ninhos e no crescimento vertical, o melanoma se estende da derme até camadas mais profundas, por meio de ninhos ou nódulos de melanócitos¹³.

3.4 TIPOS DE CÂNCER DE PELE

Os cânceres de pele são classificados em melanoma e não melanoma. Dentro do grupo de cânceres não melanoma, destacam-se duas principais subdivisões: o Carcinoma Basocelular (CBC) e o Carcinoma Espinocelular (CEC). E o grupo melanoma é categorizado em, extensivo superficial, nodular, lentiginoso acral e lentigo maligno melanoma e seus estágios são classificados de 0 a 4, sendo o estágio 0 denominado “*in situ*”, quando o tumor está restrito à epiderme. À medida que os estágios avançam, do 1 ao 4, o melanoma se torna progressivamente mais agressivo,

com maior profundidade de invasão e risco de metástase^{1,3}.

O melanoma cutâneo se distingue do câncer de pele não melanoma por sua maior agressividade e elevado potencial metastático. Enquanto os tumores não melanoma apresentam crescimento geralmente localizado e baixa taxa de metástase, o melanoma pode se disseminar rapidamente para outros órgãos do corpo⁵.

O carcinoma basocelular (figura 1) é o tipo mais comum entre os não melanomas e geralmente se desenvolve nas camadas mais profundas da epiderme. Embora possa ser invasivo e causar danos locais significativos se não tratado precocemente, raramente se espalha para outras partes do corpo, apresentando uma taxa de letalidade baixa. Já o carcinoma espinocelular se origina nas células escamosas da epiderme e é mais propenso a se espalhar para tecidos adjacentes e linfonodos, especialmente se não for detectado e tratado precocemente⁵.

Figura 1 - Carcinoma Basocelular



Fonte: Correia, 2024

Conforme cita Silva, o carcinoma espinocelular é o segundo câncer mais frequente em humanos, no entanto, é tipicamente benigno, ainda que, em situações não detectadas precocemente, ocorra progressão para formas invasivas e com metástases. Originando-se nos queratinócitos localizados na epiderme ou em estruturas anexiais, o desenvolvimento desse tipo de carcinoma geralmente ocorre a partir da progressão de lesões precursoras, não invasivas e pré-malignas. Tendo como fatores de risco para o desenvolvimento a exposição à radiação ultravioleta,

sexo masculino, tabagismo, fatores genéticos, como pele clara e síndrome genética e imunossupressão¹⁴.

O carcinoma espinocelular (CEC) costuma se manifestar clinicamente em regiões como a face, orelhas, nariz, pescoço, dorso das mãos e mucosas oral e genital. A lesão apresenta-se, geralmente, como uma mancha persistente, avermelhada, escamosa, com bordas irregulares e propensão a sangramentos¹⁵ (figura 2).

Figura 2 - Carcinoma Espinocelular



Fonte: Correia, 2024

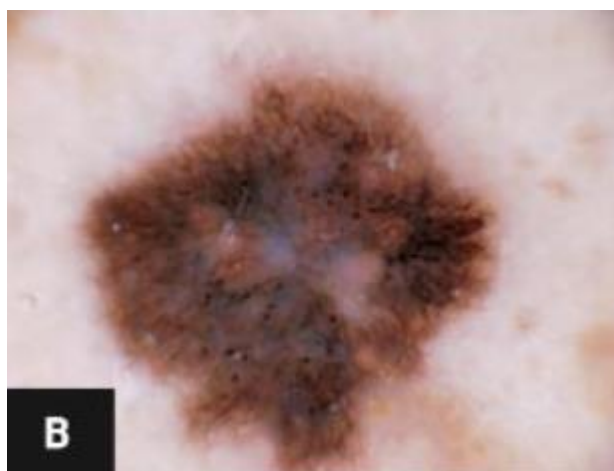
Entre os aspectos moleculares do CEC, destaca-se a alta carga mutacional, consequência da exposição crônica à radiação ultravioleta. Na progressão desse câncer, a Proteína Supressora de Tumor p53 (TP53) sofre uma inativação seguida por um acúmulo de mutações induzidas pela RUV¹⁴.

Por outro lado, o carcinoma basocelular, é uma neoplasia cutânea que se origina de células basais epiteliais imaturas pluripotentes, que perderam sua capacidade de diferenciação e queratinização normais e dos anexos cutâneos. Essas lesões são comumente localizadas na face, devido à constante exposição dessa região à radiação solar¹⁵.

Clinicamente, o carcinoma basocelular caracteriza-se por pápulas peroladas com telangiectasias, podendo apresentar ulceração e tendência ao sangramento¹⁵. O CBC geralmente apresenta crescimento lento, baixa agressividade e a ocorrência de metástases é considerada rara¹⁶.

Pertencente à categoria do melanoma, o tipo extensivo superficial (figura 3) é o subtipo mais frequente. Inicialmente, a lesão apresenta-se plana, formato irregular e heterocromático. Com o passar dos meses, pode evoluir para nódulos com ocorrência de sangramento. Em mulheres, a região inferior do corpo é mais acometida, enquanto que nos homens é na região do dorso¹³.

Figura 3 - Carcinoma Extensivo superficial



Fonte: Correia, 2024

O subtipo nodular (figura 4) corresponde a aproximadamente 15 a 30% dos casos e afeta predominantemente indivíduos com idade superior a cinquenta anos. As lesões apresentam aspecto papuloso, com elevação e coloração que podem variar entre castanho, preto ou azulada. Ulceração e o sangramento são manifestações clínicas frequentes nesse tipo de lesão. As regiões comumente acometidas são tronco, cabeça e pescoço¹³.

Figura 4 - Carcinoma Nodular



Fonte: Correia, 202

O lentiginoso acral (figura 5), por outro lado, é o subtipo raro de melanoma, com manifestações predominantes em indivíduos não-caucasiano. Sua manifestação clínica ocorre nas regiões da pele glabra e ungueal. O melanoma acral caracteriza-se pela ausência de histórico familiar, ocorrência em áreas protegidas da exposição solar e maior incidência entre indivíduos de origem negra e asiática^{13,17}.

Figura 5 - Carcinoma Lentiginoso acral



Fonte: Garcia, 2021

No caso do lentigo maligno melanoma (figura 6), manifesta-se como mácula pigmentada, de coloração acastanhada a enegrecida, localizada em áreas de fotoexposição crônica. Entretanto, formas melanóticas, desprovidas de pigmento, também podem ocorrer¹³.

Figura 6 - Carcinoma Lentigo maligno

Fonte: Correia, 2024

A Tabela 2 apresenta de forma resumida as principais características clínicas dos tipos mais frequentes de câncer de pele, incluindo aspectos como características da lesão, manifestações clínicas e a ocorrência de metástase.

Tabela 2 - Características Clínicas dos Principais Tipos de Câncer de Pele

Tipo	Características da lesão	Manifestações clínicas	Ocorrência de metástase
Carcinoma Espinocelular	Mancha avermelhada, escamosa e com bordas irregulares, propensa a sangramento	Regiões como a face, pescoço, dorso das mãos, mucosa oral e genital	Suscetível
Carcinoma Basocelular	Pápulas peroladas com telangiectasias, podendo apresentar ulceração e sangramento	Comumente localizadas na face	Raramente
Carcinoma Extensivo Superficial	Lesão plana, com formato irregular e heterocromática	Região inferior e dorso do corpo	Raramente
Carcinoma Nodular	Aspecto papuloso, com elevação e coloração que varia entre castanho, preto e azulado	Regiões como tronco, cabeça e pescoço	Suscetível
Carcinoma Lentiginoso Acral	Lesão com pigmentação escura e bordas irregulares	Regiões da pele glabra e ungueal	Suscetível
Carcinoma Lentigo Maligno	Mácula pigmentada, de coloração acastanhada a enegrecida	Áreas de fotoexposição crônica	Suscetível

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Legenda: Tabela com características clínicas dos principais tipos de câncer de pele

3.5 FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DO MELANOMA

O surgimento do melanoma cutâneo é causado por uma combinação de fatores, podendo ser de origem endógena como alterações genéticas, características fenotípicas e histórico familiar, e de origem exógena, como fatores ambientais¹⁰.

Segundo Bühring, “um dos principais contribuintes para o câncer de pele é a exposição à radiação UV, principalmente a emitida pelo sol e pelas câmaras de bronzamento, pois tem efeito destrutivo nos genes e DNA celular”³. Em complemento a isso, Caetano, acrescenta que “tanto a radiação UV solar quanto a artificial são fatores responsáveis por provocar bronzamento na pele, queimaduras solares, alterações imunológicas, ceratoses actínicas, carcinomas e melanomas”¹³.

Existem três tipos de radiação ultravioleta, os raios UVC com ondas mais curtas e filtrados pela camada de ozônio. Os raios UVB, que são energéticos causando o câncer de pele e queimaduras solares, e o UVA, que possuem maior absorção pela pele, podendo atingir os melanócitos, causando envelhecimento, mudanças na pigmentação, bronzamento e rugas precoces. Sendo as radiações UVA e UVB as mais patogênicas³.

Bühring, também complementa que “o bronzamento artificial também representa alto risco em relação aos cânceres de pele, uma vez que esses procedimentos funcionam a base de luzes artificiais, as quais emitem raios ultravioletas do tipo UVA em doses superiores às emitidas naturalmente pelo sol”³.

Ademais, características fenotípicas, como cabelo ruivo ou loiro, olhos azuis ou esverdeados, pele clara e tendência a desenvolver sardas e queimaduras solares, albinismo, e presença de manchas estão associados também a fatores de riscos para o desenvolvimento do câncer de pele¹⁰.

A nível de alterações genéticas, há a mutação nos genes CDKN2A, CDK4 e TERT, mutações nesses genes supressores de tumores conferem alta suscetibilidade ao melanoma. Especialmente quando interagem com outros fatores de risco, como fatores fenotípicos e ambientais¹⁸.

O aumento no número de nevos melanocíticos, assim como a presença de nevos atípicos, é reconhecido como um fator de risco significativo para o

desenvolvimento do melanoma. A existência de múltiplos nevos atípicos apresenta um risco mais elevado de desenvolver a doença, quando comparados àqueles sem tais lesões. No entanto, o risco de transformação maligna de um único nevo é baixa, a maioria permanece estável ao longo do tempo, sem se transformar em melanoma¹⁸. A prevenção do câncer de pele é um dos principais pilares no combate à incidência dessa doença, sendo baseada em ações como, evitar solários e exposição ao sol nas horas de maior incidência e aplicação de protetor solar com SPF adequado e nas quantidades corretas¹⁰.

Em complemento às contribuições de Correia sobre a prevenção ao melanoma, Bühring acrescenta que “roupas protetoras, chapéus, guarda sol, óculos de sol com proteção UV, horários e locais alternativos com sombra”, além de, “realização de exames cutâneos, cuidado sempre com o aparecimento de novas manchas e pintas irregulares” constituem estratégias eficazes para a prevenção do câncer de pele³.

Além disso, Caetano complementa que existem três níveis de prevenção para o câncer de pele. A prevenção primária refere-se à redução do risco de surgimento da doença, por meio de estratégias protetivas. A prevenção secundária consiste no diagnóstico precoce e na identificação de alterações em lesões pré-existentes. Por fim, a prevenção terciária envolve o acompanhamento adequado e especializado de lesões inoperáveis, bem como a adoção de terapias alternativas quando necessário¹².

4. DISCUSSÕES

Nesta seção serão discutidos diagnósticos, tratamentos e aplicabilidade dos biomarcadores moleculares para o câncer de pele.

4.1 DIAGNÓSTICOS CONVENCIONAIS DO CÂNCER DE PELE

Segundo Lima, os diagnósticos convencionais do câncer de pele baseiam-se, primeiramente, no exame visual da pele e análise dos critérios ABCDE (assimetria da lesão, bordas irregulares, variabilidade de cor, diâmetro maior que 5 mm e evolução da lesão)³². Complementando com essa perspectiva, Braga, aponta que o exame

visual, apresenta limitações em relação à acurácia diagnóstica, principalmente em lesões atípicas ou de difícil caracterização²⁰.

Nesse contexto, Lima destaca a dermatoscopia como uma importante forma de diagnóstico, pois permite a visualização de estruturas morfológicas não perceptíveis a olho nu, ampliando significativamente o potencial de diferenciação entre lesões benignas e malignas³². Pontes corrobora essa abordagem, ressaltando que o método se baseia em critérios específicos, como pontos brancos, arborizações vasculares e áreas azul acinzentadas, os quais auxiliam na diferenciação das lesões, fornecendo maior acurácia no diagnóstico²¹.

Braga ressalta que, a dermatoscopia aumenta a acurácia diagnóstica, reduz procedimentos invasivos desnecessários e permite intervenções precoces que impactam diretamente no prognóstico do paciente. No entanto, sua eficácia depende da experiência do examinador, da capacitação profissional e da correta padronização dos critérios de diagnósticos²⁰.

Outro método de diagnóstico é a biópsia, que pode ser realizada por punção, raspagem ou excisão, sendo a técnica selecionada de acordo com as características da lesão, como morfologia, tipo histológico, profundidade, história clínica e preferência do paciente³².

Após a biópsia o material é submetido ao exame anatomopatológico, que descreve informações sobre a lesão, incluindo diagnóstico e subtipo de melanoma, avaliações das margens, crescimento radial ou vertical, espessura tumoral, presença de ulceração, invasão vascular ou perineural, regressão, infiltrado inflamatório e índice mitótico².

Tabela 3 - Critérios ABCDE

Criterios	A	B	C	D	E
Significado	Assimetria da lesão	Bordas irregulares	Variabilidade da cor	Diâmetro maior que 5 mm	Evolução da lesão

Fonte: Elaborado pelo autor (2025) Legenda: Tabela com os

critérios ABCDE para diagnóstico do câncer de pele

4.2 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DO CÂNCER DE PELE

Conforme afirma Santos, a escolha do tratamento para o câncer de pele é

orientada pelas características do tumor, tais como histologia, tamanho, morfologia, localização, a natureza primária ou metastática da lesão e se há acometimento de estruturas além da pele. Além disso, são consideradas variáveis relacionadas ao paciente, como a presença de comorbidade e a faixa etária²².

De acordo com Pontes os avanços científicos e clínicos têm destacado abordagens terapêuticas inovadoras para o tratamento dessa neoplasia, como imunoterapia, técnicas cirúrgicas aprimoradas, terapias tópicas, radioterápicas e sistêmicas que visam um controle e manejo mais efetivos da doença²¹.

Segundo Santos as modalidades terapêuticas cirúrgicas incluem, eletrodissecção seguida de curetagem, excisão cirúrgica e cirurgia com controle das margens, sendo a mais comum a Cirurgia Micrográfica de Mohs e a Excisão com Análise Completa das Margens Circunferencial e Profunda²².

Em relação à cirurgia de Mohs, Pontes e colaboradores, descrevem que ela é indicada para tumores cutâneos de difícil remoção ou localizados em áreas onde a preservação do tecido é crítica, como face, orelhas e regiões genitais. Essa técnica possibilita a remoção progressiva do tumor, examinando cada camada do tecido para garantir completa excisão das células cancerígenas. O procedimento é repetido em múltiplos estágios até que se obtenham margens livres de comprometimento neoplásico, garantindo excisão completa da lesão com máxima preservação do tecido adjacente²¹.

Outras abordagens de tratamento, segundo Junior, incluem a terapia fotodinâmica, na qual usa-se um creme sobre a lesão, que ao ser ativado por uma luz específica produz destruição seletiva das células neoplásicas. Também são citadas a quimioterapia e a imunoterapia tópicas, indicadas para determinados tipos de câncer de pele não melanoma, além da radioterapia, que pode ser empregada tanto como tratamento paliativo como curativo²³.

Diniz menciona a criocirurgia como uma opção de tratamento não cirúrgico. Esse procedimento baseia-se na destruição de tecidos por meio de baixas temperaturas, utilizando gás carbônico ou ácido nitroso. Atualmente, a forma mais utilizada é a criocirurgia com nitrogênio líquido, que atinge 195°C negativos, promovendo a destruição das células espinhosas atípicas²⁴.

Além disso, destaca-se o uso do ácido imiquimode, um imunomodulador que

induz a produção de citocina do tipo TH1, promovendo uma resposta celular imunológica da lesão que induz a apoptose das células comprometidas. Indicado em lesões superficiais na face e no couro cabeludo. E o uso do mebutato de ingenol, que possui duplo mecanismo de ação, causando inicialmente a morte celular, seguido por uma ativação imune. O tratamento induz uma inflamação aguda, manifestando-se como respostas locais na pele. Esse tratamento impede a progressão da ceratose actínica e promove o retardamento da formação de tumores²⁴.

4.3 BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE PELE

Segundo Silva, o ciclo celular é um processo responsável pelo crescimento e a manutenção das células, ocorrendo por meio do processo de mitose, gerando duas células-filhas geneticamente idênticas. Esse ciclo é dividido em duas fases principais, a interfase, que se subdivide em G1, S, G2, e a mitose que subdivide-se em prófase, metáfase, anáfase e telófase. A progressão do ciclo celular é regulada por pontos de checagem e a divisão celular só prossegue se forem verificadas condições favoráveis, evitando a propagação de células defeituosas¹⁴.

No ponto de checagem da fase G1 é verificada a integridade do DNA. Caso sejam identificados danos no material genético, o ciclo celular é interrompido e inicia-se a fase de reparação. Sendo esse reparo coordenado por proteínas, como a p53, uma proteína supressora tumoral. No ponto de checagem G2, além da verificação da integridade do DNA, é avaliada se a replicação ocorreu de forma correta. E o terceiro ponto de checagem ocorre na fase anáfase, que analisa o alinhamento dos cromossomos celulares e se houve a separação das cromátides-irmãs¹⁵.

Ottaviano destaca que o ciclo celular é um processo organizado que visa a divisão celular por meio da duplicação da informação genética, e sua atividade é anormal em células tumorais, sendo uma característica marcante do câncer humano²⁵.

Nesse contexto, a identificação dos principais biomarcadores associados ao melanoma torna-se essencial. Segundo Freitas os marcadores tumorais emergiram como ferramentas cruciais no manejo do câncer, oferecendo informações que auxiliam em diversas etapas da intervenção clínica dessa doença. Com os avanços

das tecnologias moleculares a identificação e o uso de marcadores tumorais específicos têm aprimorado significativamente a assertividade das abordagens terapêuticas²⁶.

Tais marcadores consistem em substâncias ou células liberadas pelo tumor, que podem ser detectadas em tecidos ou em fluidos corporais, como sangue, urina ou líquidos biológicos. Essas substâncias incluem, entre outras, proteínas, enzimas, hormônios e antígenos de superfície, e funcionam como indicadores de presença, progressão ou regressão tumoral²⁷.

A Tabela 3 apresenta de forma resumida os principais biomarcadores no diagnóstico do câncer de pele e suas funções.

Tabela 4 - Biomarcadores no diagnóstico do Câncer de Pele e suas funções

Tipo	Função
<i>CDKN2A</i>	Supressor tumoral que regula o ciclo celular e previne a proliferação descontrolada
<i>P14^{ARF}</i>	Regula o gene p53, importante no controle da proliferação tumoral
<i>P16^{ARF}</i>	Inibidor das quinases dependentes de
	ciclina <i>CDKN2A</i> e <i>CDK6</i>
<i>TP53</i>	Supressor tumoral que regula o ciclo celular, repara o DNA e realiza apoptose
<i>BRAF</i>	Regula processos celulares como crescimento, diferenciação, proliferação e apoptose
<i>RAS</i>	Controle do crescimento celular

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Legenda: Tabela com os principais biomarcadores do câncer de pele

No contexto genético do desenvolvimento do melanoma, destaca-se a relevância de genes supressores tumorais, como o *CDKN2A*. Arnaut apresenta que o gene *CDKN2A*, localizado no braço curto do cromossomo 9, na região p21, como um importante gene supressor tumoral, associado em 20% a 40% de deleções ou mutações em casos de melanomas. Esse gene é responsável por codificar as proteínas: *p16^{INK4a}* e *p14^{ARF}* ambas com funções fundamentais na regulação do ciclo celular e na inibição da proliferação celular descontrolada²⁸.

A proteína *p14^{ARF}* é responsável pelo controle da proliferação celular, por meio da estabilização da proteína *p53*, enquanto a proteína *p16^{INK4a}* atua inibindo a formação do complexo ativo CDK-ciclina D, essencial para a fosforilação da proteína

do retinoblastoma (pRb). Esse processo ocorre no ponto de checagem da fase G1 para S, e sua inibição leva à parada do ciclo celular¹⁵. De acordo com Arnaut a perda de função da *p16^{INK4a}* aumenta a atividade *CDK4/6 -ciclina D1*, promovendo a hiperfosforilação de pRb que, nesse estado, perde a capacidade de regular pontos de checagem de ciclo celular²⁸.

De acordo com Silva, diante das funções desempenhadas pela *p16^{INK4a}* e das possíveis alterações estruturais ou funcionais que essa proteína pode sofrer, levando ao desenvolvimento de neoplasias, conclui-se que o gene *CDKN2A* desempenha um papel essencial na regulação do ciclo celular¹⁵.

De acordo com testes realizados por Arnaut, o gene *CDKN2A* pode ser avaliado no contexto do aconselhamento genético por meio da amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de sequenciamento genômico. No estudo, os éxons de interesse foram amplificados utilizando pares de primers específicos e reagentes comerciais. As condições da PCR foram previamente otimizadas com amostras de referência, incluindo linhagem celular de melanoma e pool de DNA de doadores saudáveis. Após a amplificação, os produtos foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 2%, e visualizados sob luz UV com o auxílio de um sistema de fotodocumentação²⁸.

Silva também destaca o gene *TP53*, localizado no braço curto do cromossomo 17, na região p13.1, como um importante gene supressor tumoral. Atuando, principalmente, na parada do ciclo celular diante de danos no DNA e na indução da apoptose, em casos que não ocorre o reparo. O autor destaca que o gene tem a capacidade de controlar a integridade do DNA mediante às alterações celulares¹⁵.

Martins reforça esse conceito ao afirmar que o *TP53* é capaz de detectar inconformidades gênicas ou desequilíbrios homeostáticos nas células, ativando genes responsáveis por respostas celulares de supressão ao dano, que podem variar desde reparos no DNA até a indução da apoptose²⁹.

Segundo Silva, mutações na proteína p53 podem ser hereditárias ou adquiridas, por exposição a carcinógenos ambientais ou agentes infecciosos. Essas mutações representam condições favoráveis para o desenvolvimento de tumores, como aumento da sobrevivência das células cancerosas¹⁵.

Quando há um dano no genoma, a proteína p53 promove a ativação do gene *Cip1*, que codifica a proteína p21. A p21 se liga a PCNA, bloqueando o ciclo celular,

para a proteína p53 realizar o reparo no DNA. Quando os mecanismos de reparo são ativados e não conseguem reparar o dano, a p53 induz a célula à apoptose, para eliminar a célula danificada¹⁶.

Martins cita que mutações no gene TP53 podem acarretar na tradução da proteína p53 disfuncional e conseqüentemente na perda de regulação do ciclo celular. Assim, células que apresentam instabilidades genômicas não são eliminadas e podem se replicar de forma exponencial, podendo formar tumores que podem ou não ser cancerosos²⁹.

Além disso, Santana aponta que estudos recentes indicam que a perda da função da proteína p53 pode representar um fator determinante na resistência à quimioterapia, o que levanta a necessidade de explorar estratégias terapêuticas complementares³⁰.

Outro gene frequentemente alterado no câncer de pele é o gene *BRAF*. De acordo com Ottaviano, cerca de 40% a 50% de todos os pacientes com melanoma apresentam mutação nesse gene²⁵. Silva corrobora com essa perspectiva apontando que, o gene *BRAF* está associado com o subtipo histológico de melanoma extensivo superficial e nodular, com presença de mitoses e acarreta predominantemente a população jovem¹⁵.

O gene *BRAF* está localizado no cromossomo 7 e codifica a proteína *BRAF*, uma enzima intracelular composta por aminoácidos. Esse gene está localizado no citoplasma celular e pertence à família da quinases serina-treonina RAF, sendo o mais potente ativador da via *MAPK*, um mecanismo que regula processos celulares como crescimento, diferenciação, proliferação e apoptose^{15,25}.

No melanoma cutâneo, as alterações mais frequentes na sequência do gene *BRAF* são as que afetam o códon V600 no exon 15. Essa mutação consiste na substituição do aminoácido valina por ácido glutâmico na posição 600 da proteína *BRAF*, sendo denominada mutação V600E. Essa alteração leva a uma mudança que mantém a proteína em seu estado cataliticamente ativo, resultando em um aumento de aproximadamente 480 vezes na atividade quinase em relação à forma nativa da proteína^{25,31}.

Mutações no gene *BRAF*, especialmente a mutação V600E, podem levar à ativação constitutiva da via *MAPK*, o que resulta em proliferação celular descontrolada e resistência à morte celular, sendo esse um dos principais mecanismos moleculares

envolvidos no desenvolvimento do melanoma cutâneo²⁵.

Segundo Ottaviano, a detecção de mutações no gene *BRAF* pode ser realizada por meio do teste de imuno-histoquímica, o qual identifica especificamente a mutação p.V600E no éxon 15, apresentando alta sensibilidade e especificidade, mesmo em amostras com baixo conteúdo tumoral. Outra metodologia comumente utilizada é o PCR em tempo real que emprega um conjunto de primers específicos: um voltado à detecção da mutação no gene *BRAF* e outro para a sequência do tipo selvagem, ou seja, a versão não mutada do gene utilizada como controle comparativo²⁵.

Além dos genes supressores tumorais, alterações em proto-oncogenes também desempenham um papel crucial na gênese do melanoma. Urvanegia descreve que a família *RAS* é composta de três proto-oncogenes *KRAS*, *NRAS* e *HRAS*, que codificam proteínas cuja principal função é o controle do crescimento celular. Esses genes atuam como interruptores moleculares do tipo on/off e, quando mutados (permanecendo na posição 'on'), recrutam e ativam proteínas envolvidas na propagação do sinal do receptor, desregulando o crescimento celular. Entre os membros da família *RAS*, as mutações em melanoma ocorrem mais frequentemente no *NRAS*. Nesses tumores, uma das mutações mais prevalentes em *NRAS* é a substituição da glutamina por arginina na posição 61 da proteína³¹.

Nesse cenário, a identificação de biomarcadores específicos torna-se uma ferramenta crucial de diagnóstico. Lima destaca que o uso de marcadores amplia as possibilidades de diagnóstico diferencial, especialmente em melanomas amelanóticos e metastáticos de origem primária desconhecida, contribuindo para uma abordagem precisa³².

Lino ressalta que na oncologia os biomarcadores podem ser aplicados em diversas etapas como na detecção precoce do câncer, na definição do prognóstico, na escolha do tratamento mais adequado e no acompanhamento da eficácia terapêutica ao longo do tempo. Desempenhando um papel fundamental na predição de resposta ao tratamento e no monitoramento da progressão da doença, sendo ferramentas essenciais no manejo oncológico moderno³³.

Contudo, os biomarcadores moleculares, embora promissores, apresentam limitações relevantes em sua aplicação clínica. Por exemplo, embora os biomarcadores com baixo limite de detecção possam facilitar a identificação precoce de tumores com baixa carga tumoral, aqueles com alto LOD podem exigir amostras

em maior quantidade ou métodos de coleta mais invasivos³⁴. Além disso, Silva destaca que apenas uma minoria consiste em marcadores específicos, ou seja, expressos exclusivamente por determinados tipos tumorais. A maioria, é composta por marcadores associados, que podem ser detectados em neoplasias derivadas de um mesmo tipo histológico ou tecido de origem¹⁴.

5. CONCLUSÃO

Dessa maneira, o estudo evidencia que os biomarcadores se destacam como ferramentas promissoras no diagnóstico do câncer de pele, por viabilizarem a detecção precoce e o monitoramento mais preciso da doença. As análises demonstram que esses marcadores têm potencial para superar limitações dos métodos convencionais, ao identificar alterações moleculares anteriores ao aparecimento de lesões visíveis. Assim, seu emprego representa um avanço significativo no rastreamento, na condução clínica e na melhoria do prognóstico dos pacientes acometidos.

Os biomarcadores estudados tais como CDKN2A, TP53, P14, P16, BRAF e RAS atuam em processos fundamentais, incluindo a regulação do ciclo celular, o reparo do DNA e a supressão tumoral, desempenhando, portanto, um papel crucial na prevenção da proliferação descontrolada de células e no desenvolvimento do câncer de pele. Além disso, esses biomarcadores funcionam como indicadores de presença, progressão ou regressão tumoral, contribuindo para o diagnóstico precoce, o monitoramento da doença e a escolha de estratégias terapêuticas.

Embora os biomarcadores apresentem um enorme potencial para o diagnóstico e o monitoramento do câncer de pele, seu uso ainda enfrenta limitações significativas. Entre os principais desafios destacam-se o elevado custo dos testes laboratoriais, a ausência de padronização nos métodos de análise e a necessidade de mais estudos que confirmem sua aplicabilidade clínica em larga escala. Superar essas barreiras é essencial para que os biomarcadores possam ser incorporados de forma efetiva à prática diagnóstica, contribuindo para detecções mais precoces e tratamentos mais direcionados.

Ressalta-se também que os biomarcadores funcionam como estratégias complementares no diagnóstico. A biópsia permanece como padrão-ouro para confirmação histopatológica do diagnóstico, permitindo a análise das características

celulares e estruturais da lesão. Além disso, a dermatoscopia, como método não invasivo, é amplamente utilizada na identificação visual de lesões suspeitas. Dessa forma, a integração dessas estratégias diagnósticas complementares contribui significativamente para uma avaliação mais confiável e abrangente das lesões cutâneas.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Tipos de câncer [Internet]. Rio de Janeiro. INCA; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma>.
2. Carminate CB, Rocha AB, Gomes BP, Nakagawa FNF, Oliveira GL, Vieira JF, Almeida LMR, Ferreira LDT, Andrade PDM, Silva RA. Detecção precoce do câncer de pele na atenção básica. *Acervo da Saúde*. 2021;13(9):e8762. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8762>.
3. Bühring CAZ, Wagner LS, Silva IK, Parisi MM. Subtipos do câncer de pele e os impactos dos fatores de risco. *Rev Int*. 2020;8(1):241-254. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Subtipos+do+c%C3%A2ncer+de+pele+e+os+impactos+dos+fatores+de+risco&btnG=.
4. Lopes BA, Ortelan AG, Faria AVS, Ferreira-Halder CV. Linhagens de células de melanoma: mutações e impacto em via de transdução de sinal. *Braz J Health Rev*. 2020;3(4):10859-10884. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/15326>.
5. Resende BR, Machaalani RM, Souza YA, Bueno SM. Impacto do câncer de pele: uma revisão de literatura. *Revista Corpus Hippocraticum*. 2025;1(1). Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-medicina/article/view/1234>.
6. Cavalcante LTC, Oliveira AAS. Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicologia em Revista*. 2020;26(1):83-102.
7. Hanahan D. Características do câncer: novas dimensões. *AACR*. 2022;12(1):31–46. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
8. Azevedo MLF, Mendonça MA. Estudo epidemiológico do câncer de pele no Brasil de 2009 a 2019. *Rev Ibero Am Humanid Cienc Educ*. 2022;8(6):519-531.
9. Dantas ASM, Ferreira EPA, Oliveira KC, Silva SF. Melanoma: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e avanços terapêuticos. *Braz J Health Rev*. 2024;7(5):01-13.
10. Correia CM. *Fisiopatologia e farmacoterapia do melanoma* [dissertação de mestrado]. Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia; 2024.

11. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of melanoma. *Med Sci*. 2021;9(63).
12. Caetano GTP, Silva CR, Souza GM, Sampaio LHF, Wastowski IJ. Melanoma: fatores de risco, diagnóstico e preventivo. *Anais Congr Ens Pesqui Extens UEG*. 2018;4.
13. Silva TR, Baoro AP, Ribeiro AL, Barcellos ES, Carvalho L, Martins MJ, Oliveira RS, et al. Carcinoma espinocelular cutâneo. *Rev Eletron Acervo Med*. 2023;23(2):e12069.
14. Silva RD, Dias MAI. Incidência do carcinoma basocelular e espinocelular em usuários atendidos em um hospital do câncer. *Rev Fam Ciclos Vida Saúde Contexto Soc*. 2017;5(2):228-234.
15. Silva AB, Paixão CS, Anjos LRB, Reis AAS, Santos RS. Câncer de pele: descrição de marcadores moleculares para prognóstico e diagnóstico do melanoma cutâneo. Universidade Federal de Goiás; 2017.
16. Garcia LC. *Melanoma acral plantar: aspectos epidemiológicos, clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos* [tese de pós-graduação]. Universidade Federal de Minas Gerais; 2021.
17. Soffiati FHF, Martins RRR, Gerolamo ACS, Coelho LC, Santini BB, Campanelli ER, et al. Prevenção e diagnóstico do melanoma cutâneo: uma revisão sistemática. *Lumen*. 2024;15(4):5468-5482.
18. Lima HPA, Campagnaro RMR, Guedes GBS, Pereira MRT, Viana IC, Gomes GTM, Resende H. Câncer de pele: perspectivas sobre incidência e condutas. 3º Congresso Tudo é Ciência. 2024.
19. Braga LCUA, Paula IG, Sady LMR. Utilização da dermatoscopia na detecção precoce de câncer de pele: revisão das evidências. *Arch Hea*. 2025;6(4):01-05.
20. Pontes RRC, Ataides ALS, Silva ABC, Sousa LM, Nascimento BV, Messias NS, et al. Câncer de pele: incidências, diagnóstico e cirurgia de Mohs. *Braz J Imp Hea Sci*. 2023;5(5):6646-6656.
21. Santos RG, Boechat AS, Leite TC, Freitas MB, Carvalho BM, Lopes AB, et al. Tratamento cirúrgico do câncer de pele não-melanoma: revisão narrativa. 2022;42:02-06.
22. Junior IAL, Lisboa AV, Ferreira MGG, Junior AMP, Gomes CJ, Souza JA, et al. Câncer de pele: uma revisão de literatura. *Braz J Imp Hea Sci*. 2024;6(4):2493-2501.
23. Diniz BF, Fonseca FR, Gontijo VCG, Orsolin PC. Abordagem não cirúrgica de lesões de pele pré-cancerígenas e cânceres não melanoma. 2019;4:123-132.
24. Ottaviano M, Giunta EF, Tortora M, Curvietto M, Attademo L, Bosso D, et al. BRAF gene and melanoma: back to the future. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3474.
25. Freitas IL, Miranda BC, Vieira HS, Pereira MAFF, Filho PRS. Avanços em

marcadores tumorais no diagnóstico e tratamento do câncer de mama. *Braz J Imp Hea Sci.* 2024;6(5):2278-2295.

26. Cabral PRF, Junior JCP, Nunes JRS, Nascimento JGN. Uso de marcadores tumorais para o diagnóstico do câncer: uma revisão de literatura. *Res Soc Dev.* 2020;9(11):2525-3409.

27. Arnaut JRMB. *Prevalência das mutações em genes de predisposição ao melanoma hereditário nos pacientes do INCA* [trabalho de graduação]. Instituto Nacional do Câncer; 2022.

28. Martins AP, Casali AK, Martins AAS. Mutações no gene TP53 e suas implicações em processos de tumorigênese. *Braz J Imp Hea Sci.* 2023;5(5):6304-6321.

29. Santana LEP, Silva MAK. Revisão bibliográfica sobre avanços em marcadores histopatológicos para diagnóstico e prognóstico de neoplasias malignas. *Braz J One Health.* 2024;1(2):36-49.

30. Urvanegia ACM. *Análise comparativa do perfil molecular do status mutacional dos genes BRAF, NRAS e C-KIT em melanomas esporádicos primários e metastáticos* [tese de doutorado]. Fundação Antônio Prudente; 2016.

31. Lino LA, Mendes LMC, Neto ESA, Martins NJN, Almeida ZS, Nunes IP, et al. Uso dos biomarcadores na detecção precoce do câncer: uma revisão de literatura. *ResSoc Dev.* 2024;13(8):2525-3409.

32. Azimi A, Fernandez-Peñas P. Molecular classifiers in skin cancers: challenges and promises. *Cancers (Basel).* 2023;15:4463.

33. Silva HCB, Freitas JGA, Vieira TC. Utilização de marcadores tumorais no manejo clínico do câncer. *Rev Mov.* 2016;5(16):252-265.