

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

EDUARDO SALES LOUREIRO
LUNA VASCONCELOS FELIPPE

MELANOMA MUCOSO ANORRETAL:

Revisão da literatura e suas perspectivas

VITÓRIA
2023

Comentado [RM1]: Não seria negrito? Confirmar

EDUARDO SALES LOUREIRO
LUNA VASCONCELOS FELIPPE

MELANOMA MUCOSO ANORRETAL:

Revisão da literatura e suas perspectivas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como
requisito parcial para obtenção do grau de
medicina.

Orientadora: Prof.^a Dra. Quézia Anders

VITÓRIA
2023

EDUARDO SALES LOUREIRO
LUNA VASCONCELOS FELIPPE

MELANOMA MUCOSO ANORRETAL: BREVE REVISÃO DA LITERATURA E
SUAS PERSPECTIVAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovado em 12 de Junho de 2023

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Quezia Anders

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

VITOR FIORIN DE VASCONCELLOS: 12033446786

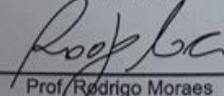
Assinado de forma digital
por VITOR FIORIN DE
VASCONCELLOS: 120334467
Data: 2023.06.19 10:34:37
+03'00'

Orientador

Prof. Dr. Vitor Fiorin de Vasconcellos

Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

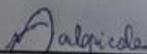
Co-orientador



Prof. Rodrigo Moraes

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Banca Interna



Dra. Mônica Coelho Dalapicola

Instituto Pele – Vitória ES

Banca Externa

Não apenas este trabalho, mas também tudo que ele simboliza e viabiliza, é dedicado a quem começou tudo, imaginando uma vida melhor para os próximos. Vovô Ernani, sinto saudade todos os dias.

Para além do clichê, agradeço em primeiro lugar à minha mãe Eliane, que desde o dia 01 acreditou que valia me salvar todos os dias, muitas vezes de forma mais literal do que outros. Mesmo quando você não percebeu, você não estava sozinha, assim como a recíproca também é verdadeira.

Em nome dos dias bons, mas também dos dias ruins, obrigada por entender o timing diferente para realizar nossos sonhos, Stella. Você não sabe como estou ansiosa e orgulhosa de poder assistir e ajudar minha irmã ter a vez dela de fazer sonhos virarem realidade.

Vovó e tia Ita, obrigada não só pelo passado distante, mas por terem sustentado e acreditado na aposta que fizeram em mim, nos últimos 7 anos, mesmo com alguns capítulos da história não sendo do gosto de vocês.

RESUMO

Introdução: O Melanoma Mucoso Anorretal (MMA) é uma neoplasia maligna rara que acomete principalmente brancos, mulheres e idosos entre a sexta e a oitava décadas de vida. O quadro clínico da doença é, em grande parte, composto por sintomas inespecíficos como mudança do hábito intestinal, hematoquezia, massa anal, sendo frequentemente confundido com outras doenças benignas anorretais. Tal fato atrasa o diagnóstico e compromete o prognóstico dos pacientes. Evidências indicam grande variação genética entre Melanomas Cutâneos e o MMA. Por ser uma neoplasia maligna rara, existem poucos estudos robustos sobre o tema, desse modo, cabe avaliar a evidência vigente nos últimos 5 anos as quais abordaram o MMA. **Método:** Esta é uma revisão narrativa de literatura que tem como objetivo avaliar o que há na literatura entre 2018 e 2022 sobre o tema MMA. De modo a averiguar as evidências acerca da epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia, características moleculares, avaliação de diagnósticos diferenciais, apresentação clínica, tratamento, prognóstico, seguimento clínico e taxa de sobrevida nos 37 artigos selecionados. **Resultados e discussão:** A literatura acerca do MMA advém, majoritariamente, de EUA e China. Foi verificado que todas as publicações têm baixo nível de evidência, por serem ou relatos de caso, ou revisões narrativas ou coortes retrospectivos. Mesmo a meta-análise selecionada sobre o tema se alicerça sobre artigos com alto risco de viés, não tendo, portanto, o mesmo nível de evidência de meta-análises sobre ensaios clínicos randomizados. Quando avaliadas a epidemiologia e quadro clínico dos pacientes no estudo, foram observadas semelhanças notórias entre os dados apresentados e evidências já consolidadas sobre o tema. Nas abordagens terapêuticas, contudo, foram observadas grandes disparidades de tratamento cirúrgico, variando desde técnicas mais radicais, como a ressecção abdominoperineal, até abordagens mais conservadoras como a excisão local com margens amplas. Cabe ressaltar que as técnicas menos agressivas estão tomando espaço, devido a semelhança de resultados entre as duas abordagens. Além disso, dentre as terapias adjuvantes, o uso de imunoterapia está em evidência, participando de vários esquemas terapêuticos, tanto em monoterapia como em terapias combinadas. **Conclusão:** O MMA é altamente letal, com diversos estudos sobre abordagens terapêuticas. Entretanto, todos retrospectivos com baixo nível de evidência. Portanto, são necessários estudos prospectivos para melhor avaliação terapêutica e prognóstica.

Comentado [RM2]: Texto corrido ou esses itens aparecem em negrito no meio do resumo? Conferir

Palavras-chave: anorretal mucosal melanoma. anorectal melanoma. anorectum melanoma. rectal melanoma. anorectal malignant melanoma.

ABSTRACT

Introduction: Mucosal Anorectal Melanoma (MAM) is a rare malignant neoplasm that primarily affects Caucasians, women, and elderly individuals between the sixth and eighth decades of life. The clinical presentation of the disease is largely composed of nonspecific symptoms such as changes in bowel habits, hematochezia, anal mass, often leading to confusion with other benign anorectal conditions. This delay in diagnosis hampers patient prognosis. Evidence suggests significant genetic variation between Cutaneous Melanoma and MAM. Due to its rarity, there is a scarcity of robust studies on the subject, thus warranting an evaluation of the current evidence from the past five years pertaining to MAM. **Method:** This is a narrative literature review aimed at assessing the literature from 2018 to 2022 on the topic of MAM. The review examines the evidence regarding epidemiology, diagnosis, pathophysiology, molecular characteristics, differential diagnosis evaluation, clinical presentation, treatment, prognosis, clinical follow-up, and survival rates across 37 selected articles.

Results and discussion: The literature on MAM is predominantly derived from the USA and China. It was found that all publications have a low level of evidence, consisting of case reports, narrative reviews, or retrospective cohorts. Even the selected meta-analysis on the subject is based on articles with a high risk of bias, thus lacking the same level of evidence as meta-analyses on randomized clinical trials. When evaluating the epidemiology and clinical presentation of patients in the study, notable similarities were observed between the presented data and already established evidence on the topic. However, significant disparities in surgical treatment approaches were noted, ranging from more radical techniques such as abdominoperineal resection to more conservative approaches like wide-margin local excision. It is worth mentioning that less aggressive techniques are gaining ground due to similar outcomes compared to the two approaches. Additionally, among adjuvant therapies, the use of immunotherapy is prominent, being involved in various therapeutic regimens, both as monotherapy and in combination therapies.

Conclusion: MAM is highly lethal, with numerous studies on therapeutic approaches. However, all studies are retrospective with a low level of evidence. Therefore, prospective studies are needed for a better evaluation of therapeutic and prognostic aspects.

Keywords: anorectal mucosal melanoma. anorectal melanoma. anorectum melanoma. rectal melanoma. anorectal malignant melanoma.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	MÉTODOS	10
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	13
3.1	QUANTO AO PERFIL DOS ARTIGOS INCLUÍDOS: METODOLOGIAS, NACIONALIDADES E QUALIDADE	13
3.2	PERFIL DEMOGRÁFICO DOS PACIENTES ENVOLVIDOS NOS ESTUDOS SELECIONADOS	18
3.3	FOCO DE ABORDAGEM DOS ESTUDOS	20
3.4	QUANTO A APRESENTAÇÃO CLÍNICA DOS PARTICIPANTES.....	21
3.5	QUANTO AO DIAGNÓSTICO: TEMPO E PERCURSO DENTRO DO SISTEMA MÉDICO ATÉ O DIAGNÓSTICO	23
3.6	QUANTO AO DIAGNÓSTICO: AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS CRITÉRIOS USADOS PARA CARACTERIZAÇÃO DOS TUMORES.....	25
3.7	QUANTO A CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR E IMUNO-HISTOQUÍMICA DOS TUMORES: FREQUÊNCIA, RELEVÂNCIA DESTES INDICADORES E SEUS TESTES.....	27
3.8	QUANTO A DISSEMINAÇÃO METASTÁTICA: IMPLICAÇÕES, CRITÉRIOS RELEVANTES E ESTADIAMENTO.....	33
3.9	QUANTO ÀS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS UTILIZADAS.....	37
4	CONCLUSÃO.....	41
5	REFERÊNCIAS.....	43

Comentado [RM3]: Os números do sumário devem ficar alinhados à direita. Letras não devem ficar mais à direita do que os números.

1 INTRODUÇÃO

Melanoma Mucoso Anorretal (MMA) é um tumor maligno raro com incidência estimada de 4,8 casos/milhão de habitantes por ano (JUTTEN et al., 2021). Representando 0,4 a 1,6 % dos melanomas e 0,5% dos cânceres anorretais, o MMA afeta principalmente idosos, entre a sexta e oitava década de vida, brancos e mulheres (DE MEIRA JÚNIOR et al., 2021). Quanto ao prognóstico oncológico, os Melanomas Mucosos (MM) no Brasil levam à morte precoce de 28,3 % dos pacientes e, no entanto, individualmente o MMA apresenta taxa de mortalidade equivalente a 35,3 % dos casos (COHEN GOLDEMBERG et al., 2020).

O quadro clínico dos pacientes com MMA ao diagnóstico se dá majoritariamente por sintomas inespecíficos como dor ou massa anal, além de constipação, contribuindo para demora no diagnóstico e, conseqüentemente, pior prognóstico. O MMA pode ser comumente confundido com hemorroidas ou outras patologias anorretais benignas (BLEICHER et al., 2021) justamente por não ter características patognomônicas observáveis no exame médico de rotina.

É importante salientar que os melanomas de origem mucosa, em todas as suas apresentações (oral, paranasal, vulvovaginal e anal), são entidades de comportamento biológico distintas dos melanomas cutâneos - muito mais prevalentes na população. Apesar de ser de fato uma neoplasia originária de células melanocíticas, estudos demonstram que MM não teriam características em comum com Melanomas Cutâneos, para serem considerados sinônimos, ou parte da mesma variante (ELDER et al., 2020). O principal achado que sustenta essa divisão, seriam as diferentes mutações genéticas observadas comparando tumores caracterizados como Melanoma Cutâneo versus tumores classificados como Melanomas Mucosos (FURNEY et al., 2013). Os resultados são opostos quanto a incidência de mutações nos genes BRAF e KIT, considerados os principais referenciais genéticos para classificação de melanomas (MOTTOLESE et al., 1994).

O gene BRAF, presente no cromossomo 7, é responsável pela transcrição da proteína B-RAF e referido também como “proto-oncogene B-RAF” em alguns trabalhos (HUSSAIN et al., 2015a). Este gene determina o funcionamento da via de sinalização molecular das MAP quinases, que será alterada devido um tipo de mutação que viabiliza a proliferação neoplásica, já considerada como um indicador de melanomas malignos quando presente em células de origem melanocíticas (GIOVANNI et al., 2014). O gene KIT, também um proto-onco gene, está presente no cromossomo 4 e é um codificador de receptor de proteína quinase do tipo III (CARVAJAL et al., 2011). Tal classificação pode ser transmitida de forma mais direta ao mencionar que o gene KIT é o responsável pela codificação do receptor de membrana CD117 (*Cluster of Differentiation 117*), que sofrerá mutações diante de um processo neoplásico (DELYON et al., 2020). A mutação poderá determinar ganho ou perda de função a depender da sua localização na estrutura do gene (CURTIN et al., 2005).

De forma geral, mutações no gene BRAF seriam mais prevalentes nos Melanomas Cutâneos, causados ou não por dano dos raios ultravioletas, e menos prevalentes nos Melanomas Mucosos (CURTIN et al., 2005), enquanto para mutações no gene KIT, a correlação seria o inverso, considerando a prevalência apenas das mutações ativadoras (PRACHT et al., 2015). Logo, encontra-se uma menor prevalência de tais mutações quando analisando Melanomas Cutâneos, cerca de 2 a 6%, contrastada por uma prevalência maior das mesmas, considerando Melanomas Mucosos, estimada em 15 a 20% dos tumores (FURNEY et al., 2013).

Até o presente momento, não existem protocolos padronizados com [determinação](#) do padrão ouro de tratamento do MMA, gerando grande variedade de condutas entre os especialistas. A medida terapêutica mais adotada mundialmente é a ressecção cirúrgica oncológica com margens negativas (MAYMONE et al., 2019). No entanto, dentro desta opção de intervenção ainda há divergência sobre qual abordagem seria superior a outra, se tratando da ressecção abdominoperineal ou excisão com margens amplas como opções mais adotadas (BLEICHER et al., 2021; DE MEIRA JÚNIOR et al., 2021).

Concomitantemente, é também uma discussão na comunidade acadêmica a necessidade de evidências relativas a medidas conservadoras, para além da excisão com margens amplas, serem consolidadas e implantadas. O principal motivo desta demanda seria baseado na predominância de diagnóstico já tardio, atrelado à presença de invasão linfonodal e metástases. Recentemente surgem-se evidências mais robustas quanto à eficácia principalmente da imunoterapia, terapia alvo e radioterapia (KANAAAN et al., 2012; KAYA et al., 2018).

A maior parte dos pacientes com MMA têm expectativa de vida limitada, associada também a grande redução da qualidade de vida após diagnóstico e intervenções, principalmente as invasivas (JUTTEN et al., 2021). Diante desta realidade, realizou-se uma revisão narrativa da literatura para que sejam analisados os trabalhos mais recentes relacionados ao MMA. Os principais objetivos são o levantamento de evidências relevantes sobre o tema, bem como processos fundamentais para a prática clínica e melhor diagnóstico, manejo e prognósticos dos pacientes acometidos pelo melanoma mucoso anorretal.

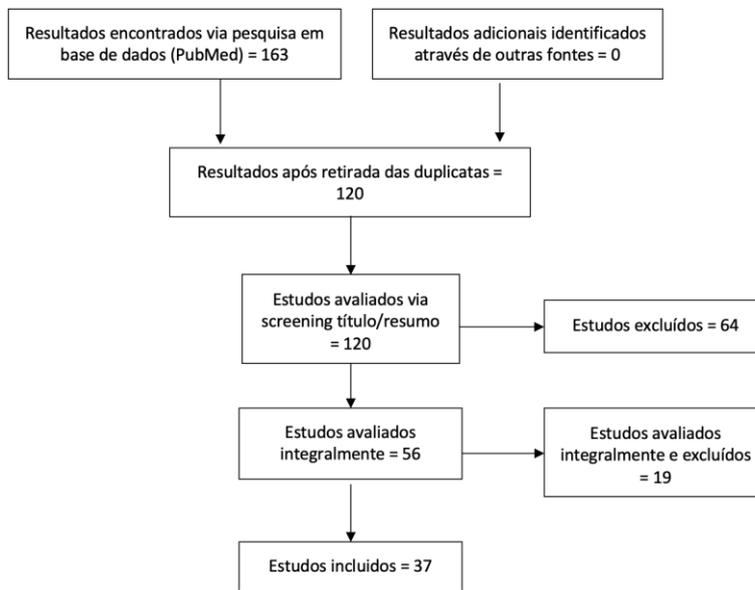
2 MÉTODOS

Revisão narrativa da literatura usando a base de dados PubMed, com buscas direcionadas para produções científicas publicadas nos últimos 5 anos (2018 – 2023), sendo, portanto, referente a literatura de 2018 a 2023. Os filtros "*Free Full Text*", "*English Language*", "*Portuguese Language*" e "*Human Studies*" foram estabelecidos como padrão para todo o projeto. Essa padronização se deu com a finalidade de garantir compreensão e livre acesso a todos os manuscritos a serem considerados como parte integrante do presente estudo.

Foram realizadas múltiplas buscas independentes, sempre dentro dos filtros de pesquisa já mencionados, na plataforma. Os termos para pesquisa foram os definidos como os mais prevalentes, ou seus sinônimos, no meio acadêmico. Os critérios foram estabelecidos durante o primeiro contato dos autores com o tema durante o planejamento metodológico. Palavras-chave utilizadas: "*anorectal mucosal melanoma*", "*anorectal melanoma*", "*anorectum melanoma*", "*rectal melanoma*", "*anorectal malignant melanoma*".

O detalhamento da abordagem aos resultados e subsequente seleção para integrar banco de referências para o presente projeto será detalhado na Figura 1, referente ao PRISMA Flow Diagram do processo, para melhor compreensão.

Figura 1: *PRISMA Flow Diagram* referente ao processo de avaliação e inclusão dos artigos



Após a busca, foram selecionados 37 artigos para compor o banco de referências relevantes do tema. Foram incluídos trabalhos com diferentes delineamentos e metodologias: relatos de casos, coortes, revisões narrativas da literatura, e, por fim, uma meta análise. A proposta é que esse conjunto de publicações seja então usado para realização da presente revisão narrativa e análise da literatura. Em paralelo, foi montada também um banco de referências de suporte ao tema, onde foram contemplados artigos de temas adjacentes ao principal, que serão mencionados de forma secundária a fim de contribuir com as discussões.

O presente trabalho visa reunir as principais publicações referente ao tema de Melanoma Mucoso do tipo Anorretal e então analisá-las de forma quantitativa e, brevemente, qualitativa. Além disso, propõe-se uma análise e definição quanto aos direcionamentos no meio acadêmico quando se trata desta patologia nos últimos cinco anos e, além disso, formular principais carências dentro do tema, que possam ser contempladas nas futuras adições à literatura.

Foram analisadas evidências acerca da epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia, características moleculares, avaliação de diagnósticos diferenciais, apresentação clínica, tratamento, prognóstico, seguimento clínico e taxa de sobrevida do Melanoma Mucoso Anorretal. As análises serão feitas de forma independente em cada subtópico e posteriormente, via comparação direta, entre os artigos classificados dentro dos mesmos subgrupos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. QUANTO AO PERFIL DOS ARTIGOS INCLUÍDOS: METODOLOGIAS, NACIONALIDADES E QUALIDADE DE EVIDÊNCIAS.

Dentre os 37 artigos selecionados para a formação do banco de referências através da seleção já detalhada anteriormente, estes foram subdivididos de acordo com a metodologia utilizada em cada um deles. O resultado da divisão pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação dos artigos selecionados de acordo com a metodologia adotada em cada publicação

Tipo de Publicação	Número de Artigos Incluídos	
Relato de Caso	24	<i>Destes, 20 apenas relato de caso</i>
Revisão Narrativa da Literatura	8	<i>Destes, 4 associados a relatos de caso</i>
Coorte	10	
Meta-análise	1	

Fonte: próprio autor.

Ao analisarmos a origem dos artigos selecionados, observamos que nossa seleção engloba trabalhos de 18 países. Os principais contribuintes para a literatura nos últimos 5 anos foram China, com 8 publicações, e Estados Unidos da América com 6 publicações. Notamos então que a produção de conteúdo científico neste período é compatível com os parâmetros da economia global, gerando maior disponibilidade de incentivos financeiros voltados para a fomentação da produção científica. Os demais países contemplados durante a seleção de trabalhos serão detalhados na Tabela 2. As informações referentes à China e EUA serão detalhadas separadamente em seguida.

Tabela 2: Detalhamento de acordo com país de origem das publicações selecionadas, com as respectivas metodologias adotadas e focos das publicações

País	Quantidade de artigos	Tipo de publicação	Foco da Publicação
Brasil	1	Relato de Caso com Revisão da Literatura	Apresentação Clínica
Bulgária	1	Relato de Caso com Revisão da Literatura	Fisiopatologia
Espanha	3	Relato de Caso	Apresentação Clínica (2) e Diagnóstico (1)
França	1	Relato de Caso	Abordagem Terapêutica
Holanda	1	Revisão Narrativa da Literatura com Meta-análise	Abordagem Terapêutica
Índia	3	Relato de caso (2) e Coorte (1)	Metástases (1), Abordagem Terapêutica (1) e Diagnóstico Diferencial (1)
Itália	2	Revisão Narrativa da Literatura	Prognóstico (1) e Abordagem Terapêutica (1)
Japão	1	Relato de Caso	Abordagem Terapêutica
Malásia	1	Relato de Caso	Apresentação Clínica
Quênia	1	Relato de Caso	Epidemiologia
Reino Unido	2	Relato de Caso	Apresentação Clínica
República da Coreia	1	Coorte	Prognóstico
Suíça	1	Relato de Caso	Seguimento Clínico

Taiwan	1	Relato de Caso	Metástases
Turquia	2	Coorte	Molecular (1) e Abordagem Terapêutica (1)
Romênia	1	Relato de Caso com Revisão da Literatura	Diagnóstico

Fonte: próprio autor.

Ao classificarmos os 8 artigos de origem chinesa quanto a metodologia das referidas publicações, foram encontrados 4 relatos de caso, 3 coortes retrospectivos e 1 relato de caso associado à revisão narrativa da literatura. Fica evidente como a produção científica chinesa vem produzindo um leque abrangente de abordagens metodológicas, mesmo se tratando de uma patologia rara. Na análise comparativa geral, a China se consolida como o país que mais realizou coortes na história recente de contribuições à literatura desta neoplasia. Esse fato se torna digno de nota, ao reconhecermos que estudos do tipo coorte são responsáveis por gerar os resultados com maior nível de evidência dentre os que compõem nossos referenciais selecionados. Quanto ao tema central das publicações, a análise dos trabalhos se traduz em 2 artigos de foco molecular, 1 artigo de foco em metástases, 1 artigo de foco taxa de sobrevivência no MMA, 2 artigos de foco nas abordagens terapêuticas e, por fim, 1 artigo focado na melhor definição de diagnósticos diferenciais.

Se tratando dos artigos de origem norte-americana, a classificação de acordo com a metodologia resultou em 3 relatos de caso e 3 coortes. Estes 6 artigos apresentam os focos mais abrangentes quando comparados entre si, e os demais países. Quatro dos artigos americanos selecionados foram direcionados à abordagem terapêutica do Melanoma Mucoso Anorretal. Sendo esta, portanto, a maior fonte de atualizações terapêuticas para esta neoplasia. Os demais artigos tiveram como temática as variações de apresentações clínicas e avaliações de prognóstico desta condição.

Diante de tais ponderações, nota-se que a literatura referente ao tema ainda é reduzida, não apenas do ponto de vista quantitativo, mas também reduzida quanto à qualidade das evidências publicadas.

Lidamos aqui, com publicações majoritariamente do tipo relato de caso, que sabidamente não é capaz de gerar evidências significativas sobre o tópico relatado, e sim, apontar variações nas manifestações e abordagens da condição em questão. Além disso, relatos de caso tem a capacidade de fomentar a discussão científica, o que pode gerar maior interesse da comunidade e, por consequência, maiores investimentos a serem revertidos na criação de trabalhos científicos que gerem evidências de maior confiabilidade.

Quanto às demais referências incluídas no presente trabalho, não foram identificados protocolos, estudos preliminares, ou demais modelos de publicações que apresentassem estudos do tipo caso-controle, cross-over ou estudos clínicos randomizados. A única metodologia clínica elaborada encontrada foram os coortes, sendo que, todos foram realizados a partir do ponto retrospectivo apenas. Tais premissas tornam as publicações selecionadas suscetíveis a importantes vieses de publicação, a serem discutidas posteriormente.

Para além dos estudos com participantes clínicos, foram incluídas 8 revisões de literatura, associadas ou não, a relatos de casos. Infelizmente, esta metodologia é considerada como limitada e fonte de evidências com baixo nível de relevância.

Para que os dados evidenciados nestes trabalhos se tornem relevantes e confiáveis, são necessárias revisões do tipo sistemática e, para consolidação da evidência, meta-análises. Nossa seleção foi abrangente o suficiente para incluir uma meta-análise sobre o tema. No entanto, como a qualidade dos dados produzidos por esta são frutos de trabalhos com metodologias limitadas, como discutido anteriormente, seus dados reportados também apresentam baixa evidência científica.

Ao considerar, portanto, a qualidade, limitações e vieses dos componentes do presente estudo, reconhecemos que nosso trabalho também é suscetível, e fatalmente vítima, de tais barreiras. Consideramos relevante classificar os estudos aqui incluídos de acordo com a ferramenta Cochrane's Risk of Bias, a fim de detalharmos também esse aspecto. Conclui-se que 32,3% dos artigos selecionados seriam selecionados como tendo alto e sério risco (*"very high risk"*), a maior categoria que pode ser apontada pela ferramenta, de apresentar vieses importantes. Em contrapartida, 26,4% dos trabalhos foram classificados como baixo risco (*"low risk"*), enquanto os demais foram classificados ao longo do espectro de risco considerado como relevante para vieses (COCHRANE LIBRARY, 2019).

Em nossa análise também elencamos os principais vieses que os trabalhos estariam suscetíveis. O Viés de Confusão se destaca quando lidamos com nosso atual grupo de trabalhos, pois não é possível garantir se houve ou não interações entre as variáveis ou se o grupo considerado controle pode ser considerado como de fato válido, já que se trata de artigos retrospectivos. Pode ser citado também o Viés de Aferição, uma vez que a coleta de dados, e seguimento, se deu de forma heterogênea em todos os estudos, fato que se traduz como não sendo uma fonte adequada para uma análise eficaz. Por fim, mencionamos o Viés de Memória, que são tradicionais de estudos retrospectivos, uma vez que a depender do que o paciente é questionado, ele pode apenas não se lembrar da resposta, portanto, sua resposta incorreta ou nula, interferiria no trabalho (KAZI; CHATTERJEE; SAKLANI, 2022a, b, a; NAIR, 2019).

3.2 PERFIL DEMOGRÁFICO DOS PACIENTES ENVOLVIDOS NOS ESTUDOS SELECIONADOS

Dentre os artigos selecionados, optamos por fazer uma avaliação conjunta do perfil dos pacientes participantes dos artigos selecionados, que tenham sido diagnosticados com Melanoma Mucoso Anorretal Como objetivo, verificar se a prevalência do perfil demográfico previamente conhecido se mantém como verídica. Ademais, também, avaliar o padrão de inclusão, ou não, de certos dados e informações em cada tipo de publicação.

Conclui-se que na presente revisão 1162 pacientes, no total, estiveram envolvidos. Destes, 24 através de relatos de casos individuais, de acordo com suas próprias abordagens. Os demais 1138 pacientes foram incluídos através de estudos do tipo coorte. É interessante reportar que a média de participantes diagnosticados com MMA foi de 23 participantes dentre os estudos do tipo coorte. Apenas dois trabalhos foram considerados fora do padrão, e excluídos desta média, por terem grupos de 160 e 795 pacientes.

Além do total de participantes, foram extraídos também dados referentes ao sexo dos mesmos. Todos os 34 artigos envolvendo pacientes reportaram este dado, sendo então a única informação em comum disponível entre os trabalhos. Dentre os 1162 pacientes, 699 foram do sexo feminino e 463 do sexo masculino. Este resultado pode ser traduzido como uma ligeira predominância de casos no sexo feminino (55,38%) dos pacientes oncológicos com diagnóstico primário de Melanoma Mucoso Anorretal participantes de inclusões na literatura acadêmica nos últimos 5 anos.

Comentado [RM4]: Um gráfico ficaria muito interessante neste tópico. Excel possui funcionalidade para isso. É bem fácil fazer <https://support.microsoft.com/pt-br/office/criar-um-gr%C3%A1fico-de-mapas-em-excel-f2cfed55-d622-42cd-8ec9-ec8a358b593b>

Comentado [RM5]: <https://www.youtube.com/watch?v=KpurUO1JlDE>

Considerando que um dos poucos indicadores epidemiológicos referentes ao Melanoma Mucoso seria a maior incidência ser em indivíduos caucasianos, considera-se relevante analisar como este tópico tem sido reportado nos últimos 5 anos (KANAAAN et al., 2012; MIHAJLOVIC et al., 2012). Foram encontradas informações referentes à etnia dos pacientes em apenas 8 estudos, sendo eles 5 relatos de caso e 3 coortes. Somando os resultados, agrupando nomenclaturas consideradas sinônimos para melhor unificação dos dados, conclui-se que estão envolvidos 694 pacientes caucasianos, 54 negros, 93 asiáticos e 133 hispânicos/latinos em nosso conjunto de referências. Logo, dentre os 974 pacientes com etnia informada, 13,65% se identificaram como latinos, 9,54% como asiáticos e apenas 5,54% como negros. Nota-se, além da prevalência absoluta de pacientes caucasianos dentre os reportados, um número considerável de pacientes hispânicos/latinos estando envolvidos em trabalhos científicos.

Ao buscarmos informações referentes ao passado médico dos pacientes, notamos que apenas uma pequena quantidade de estudos fez referência a este tópico. Dentre os 7 que abordaram o tópico, todos relatos de caso, foi descrita ao menos uma condição crônica ou de existência concomitante ao MMA, sendo que devido à pequena amostra não foi possível chegar a definições significantes quanto o perfil das comorbidades e/ou histórico dos pacientes envolvidos. Dentre os que não fizeram referência ao histórico médico do paciente, temos os demais 12 relatos de caso e todos os 9 cortes incluídos. Estes achados e fato de os 4 trabalhos ainda não mencionados serem relatos de casos que mencionaram, porém negaram a existência de um passado médico relevante, indica que este tópico não tem sido um fator relevante para a literatura dos últimos 5 anos quando consideramos o tema central do presente trabalho.

3.3 FOCO DE ABORDAGEM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os 37 artigos selecionados também foram extensivamente avaliados e agrupados de acordo com os focos abordados em cada um deles. Os subgrupos foram montados conforme classificação já detalhada na seção de Metodologia. Apesar da variedade de temas que podem ser abordados em um mesmo manuscrito, foi considerado apenas um foco principal para cada item analisado, a fim de direcionar as análises. O resultado da divisão de acordo com temas abordados pode ser visto na Tabela 3.

Tabela 3: Classificação dos artigos selecionados de acordo com o foco principal abordado em cada publicação

Foco da Publicação	Número de Artigos Selecionados
Apresentação Clínica	8
Diagnóstico	1
Diagnóstico Diferencial	2
Epidemiologia	1
Seguimento Clínico	1
Metástases	3
Molecular	3
Fisiopatologia	1
Prognóstico	3
Taxa de Sobrevivência	1
Abordagem Terapêutica	12

Fonte: próprio autor.

3.4 QUANTO A APRESENTAÇÃO CLÍNICA DOS PARTICIPANTES

Analizamos de forma independente os relatos de caso e coortes que continham informações sobre os sintomas apresentados pelos pacientes antes do diagnóstico de Melanoma Mucoso Anorretal. Dentre os relatos de caso, todos os 24 trabalhos incluíram as tais informações referentes à apresentação clínica dos pacientes. Já dentre os coortes, esse tópico foi contemplado em apenas 30% dos trabalhos aqui incluídos.

O sintoma de maior prevalência dentre os relatos de caso foi o sangramento retal, presente em 18 dos 24 pacientes. Em seguida, tenesmo foi relatado em 8 dos 24 trabalhos. Visando facilitar o alinhamento das informações, o termo "tenesmo", aqui representa as diversas formas de manifestação do quadro, quando relatadas nos estudos. Abaixo, na Tabela 4, estão detalhados todos os sintomas extraídos dos relatos de caso e a quantidade de pacientes acometidos.

Tabela 4: detalhamento dos sintomas referidos e quantificação das suas respectivas menções

Sintomas relatados	Frequência de menção nos artigos	%
Sangramento retal	18	42.8
Tenesmo	8	19
Incontinência fecal	4	9.5
Dor anal	3	7.1
Dor abdominal	3	7.1
Anemia	2	4.7
Perda de peso	2	4.7
Náuseas e/ou vômitos	1	2.4
Fadiga	1	2.4

Fonte: próprio autor.

Comentado [RM6]: Acho muito pertinente o uso de tabelas, esquemas e gráficos para compilar/organizar as informações. Se acharem pertinente podem lançar mão dessa estratégia para os outros tópicos abaixo.

Além dos sintomas descritos, 4 casos que apresentaram o que consideramos ser "sintomas únicos". Em um dos relatos é descrito como principal queixa da paciente um quadro de Dermatite Vulvar recorrente e resistente ao tratamento (LI, Z. et al., 2020). Esta foi a única paciente encaminhada via ginecologista, que solicitou investigação do quadro de incontinência fecal como possível causa. Em 2020, no *Annals of the Royal College of Surgeons of England* foi descrito o caso de um paciente que apresentava o que concluímos ser o sintoma mais frequente do MMA, o sangramento retal, no entanto havia simultaneamente a presença de uma massa anal, de tamanho relevante e comportamento distinto. Esta massa, mediante o esforço defecatório, assumia o comportamento protrusão, fazendo-a receber a classificação como de um prolapso retal evidente ao exame físico. Há no relato a informação de que tal fenômeno apresentava retração total e espontânea após um curto período de tempo (COYNE; O'BYRNE, 2020).

Um grupo multidisciplinar da Malásia publicou, também em 2020, sobre uma paciente que inicialmente apresentou apenas um acentuado aumento de hemorroidas preexistentes, sendo então a terapêutica voltada apenas para essa queixa, no entanto, apenas após falha terapêutica, progressão e surgimento de sintomas mais sugestivos que a paciente foi então avaliada, e diagnosticada, como tendo um tumor maligno do tipo Melanoma Mucoso Anorretal (BOHAN et al., 2020). Por fim, o último trabalho a ser mencionado sob esta ótica, se trata na verdade de uma constelação de sintomas oftalmológicos (NARAYANAN et al., 2020). Foi concluído, após extensa propedêutica, que o quadro era decorrente de uma invasão metastática a distância. Por mais raro que o MMA seja, a paciente só apresentava como possível foco primário uma massa identificada na região retal, que até então não havia se manifestado.

Por se tratar de uma neoplasia rara, de difícil manejo e grande tendência a refratariedade, informamos que 3 dos relatos de caso acima selecionados para detalhamento, referiam-se a casos no qual o paciente já havia sido diagnosticado previamente, tratado e considerado em remissão momentaneamente. Estes tumores, chamados especificamente de Melanoma Mucoso Anal Recorrente, causaram apenas 01 relato de sangramento retal dentre todos os pacientes acometidos que apresentaram recidiva. A maior parte das manifestações, tendo um tumor recorrente como referencial, se deram através de outros sintomas, aqui caracterizados como "como menos frequentes".

A minoria dos Coortes, 30%, considerou a apresentação clínica pré-diagnóstico como um fator relevante a ser analisado. O sangramento retal foi referido 70% e 74% dos pacientes, dentre relatos de caso e coortes respectivamente. A dor em região perianal foi relatado nos três coortes identificados, porém presente em quantidade consideravelmente menor de pacientes, cerca de 10-16%. Por fim, a última sintomatologia relatada, por apenas dois dos coortes, foi alterações dos hábitos intestinais, acometendo 40% e 13% dos participantes. Conclui-se que, dentre os trabalhos que optaram por descrever estes dados, os resultados condizentes com os obtidos dentre os relatos de casos.

3.5 QUANTO AO DIAGNÓSTICO: TEMPO E PERCURSO DENTRO DO SISTEMA MÉDICO ATÉ A DEFINIÇÃO

O Melanoma Mucoso Anorretal, por ser uma patologia rara, não possui sinais ou sintomas considerados como patognomônicos até o presente momento (KOBAKOVA et al., 2018). Com isso, consideramos relevante analisar o intervalo temporal em que os pacientes apresentaram sintomas, do que posteriormente veio a ser diagnosticado como MMA. Consideramos também como variável o percurso até o contato com os profissionais responsáveis pelo diagnóstico de tal neoplasia, permitindo então a definição do plano terapêutico. Mais uma vez, a análise se deu individualmente, dentre relatos de casos e coortes.

Durante a extração de dados, dos relatos de caso, observamos que 18 dos 24 artigos mencionam o tempo de existência dos sintomas, equivalente a 75% desse tipo de publicação dentre as selecionadas. Para obter um resultado médio, não foram incluídos dois trabalhos que relataram o período de um ano e dois meses de sintomatologia, diferindo de forma acentuada dos demais relatos. Sendo assim, considerando os demais 16 trabalhos, concluiu-se que, em média, os pacientes passaram cerca 3,26 meses, ou 13 semanas com sintomas causados por esta neoplasia. Dentre os coortes, apenas um deles faz menção deste tópico (KAYA et al., 2018). Os autores relatam a média de tempo calculada e, também, a variação de tempo absoluta. O resultado, também considerando o momento de início dos sintomas até o diagnóstico, foi de 11,1 meses, variando entre 3 e 24 meses.

Finalmente, verificamos também os dados referentes ao processo de busca por serviços de saúde até o diagnóstico. Nossa análise resultou em dois grupos distintos, grupo onde os pacientes no primeiro contato com profissionais foram submetidos à propedêutica e eventual diagnóstico correto versus o grupo de pacientes que receberam ao menos um diagnóstico incorreto, antes de, finalmente, obterem o diagnóstico correto e definitivo. Consideramos também as informações disponíveis quanto a tais diagnósticos iniciais, definidos como incorretos apenas após falha terapêutica e avanço dos sintomas.

Dados necessários para esta análise foram encontrados apenas dentre os relatos de caso e, isoladamente, em um coorte. Dentre o total dos 18 artigos que relatam informações sobre a condição do paciente antes do diagnóstico, observamos que em 13 deles, o primeiro contato com serviços médicos já resultou na realização da propedêutica adequada e na obtenção do diagnóstico definitivo. Esta informação se traduz como em 72,22% dos melanomas mucosos anorretais descritos na literatura dos últimos 5 anos, o diagnóstico adequado adveio da conduta profissional adequada desde o primeiro momento de atendimento.

Em contrapartida, os demais artigos, representando 27,7% dos trabalhos analisados, referem-se a pacientes inicialmente diagnosticados com condições benignas que se mostraram como incorretos. Em quatro deles, o diagnóstico alternativo, e mais frequente, foi hemorroidas. Os relatos referentes a tais pacientes incluem que, infelizmente, a falha terapêutica e iminente necessidade de reavaliação do diagnóstico, só ocorreu após completar as condutas terapêuticas clínicas, e em alguns casos, cirúrgica. Há relatos onde afirmam que a evolução e consequente piora dos sintomas iniciais, com o passar do tempo, foi o principal motivador para a busca por nova avaliação, dentre os pacientes diagnosticados inicialmente com doenças benignas.

3.6 QUANTO AO DIAGNÓSTICO: AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS CRITÉRIOS USADOS PARA caracterização dos tumores

Diante de uma patologia com informações ainda não padronizadas, buscamos avaliar quais foram as informações mais frequentes utilizadas para descrição e caracterização dos tumores dentre os artigos selecionados no presente trabalho. Inicialmente, trataremos de forma qualitativa apenas os indicadores de cada categoria a ser discutida. Graças às opções, quase que irrestritas, para formulação de relatos de casos e dos diversos critérios para publicação em cada veículo científico, não encontramos nenhuma característica sobre os tumores de MMA que tenha sido descrita de forma unânime dentre os artigos incluídos. Ressalta-se que a análise ocorreu separadamente para relatos de caso e coortes.

Avaliando o primeiro grupo, notou-se que, as características com maiores frequências de inclusão nas publicações foram quanto a análise imuno-histoquímica e as características histológicas das amostras obtidas. Ambas foram descritas em 83,3% dos relatos de casos, seguindo o formato de transmissão da informação desejado pelos autores. Outro par de características que se mostraram como destaques nas descrições de tumores foram a "Localização" e "Tamanho" dos mesmos. Presentes em, respectivamente, 79% e 75% dos trabalhos, apresentam grande variabilidade da forma e critério de inclusão das informações, mesmo se tratando de um mesmo subtópico. Há relatos apresentando medidas reais dos tumores, juntamente à localização anatômica precisa, enquanto concomitantemente, outros trabalhos optam apenas por relatar informações iniciais obtidas por estimativas macroscópicas.

Por fim, a última característica com alta frequência de inclusão nos trabalhos foi a menção da presença, ou não, de metástases à distância. Este tópico foi mais reportado do que as metástases regionais, precursoras das demais e presentes nos estágios iniciais da doença (FARES et al., 2020). Informações referentes a este tipo de metástases foram disponibilizadas em 70,83% dos relatos.

No primeiro contato com as informações extraídas dos coortes, nota-se uma grande variabilidade tanto de informações reportadas, como do formato utilizado. Utilizando nomenclaturas abrangentes, porém bem delineadas, como as utilizadas nos relatos de caso, estabelecemos uma análise capaz de traduzir os dados desejados de forma mais uniforme. Com isso, identificamos apenas um trabalho, dentre os coortes, que apresentou 4 das 5 categorias consideradas como fundamentais para avaliação da caracterização de tumores, estabelecida previamente neste estudo (ADILEH et al., 2021).

Ao considerarmos informações referentes ao "Tamanho" dos tumores, encontramos alguma forma de descrição deste tópico em 80% dos coortes. A presença, ou não, de "Invasão Linfonodal" também esteve presente em 80% dos artigos. É interessante contrastar o fato deste tipo de disseminação ter sido extremamente relevante para publicação das análises em grupo, enquanto dentre os relatos de caso, ela não recebeu o mesmo destaque. Outra diferença se dá ao fato de classificações quanto à presença, ou não, de metástases a distância terem sido tão relevantes dentre os relatos de caso e, aqui, nas análises coletivas, nem mesmo foi considerada como uma informação relevante por se repetir nos manuscritos.

As informações quanto à "Localização" dos tumores puderam ser encontradas em 70% dos artigos. Assim como nos relatos de caso, a falta de padronização para transmissão de informações dificulta a realização de comparações diretas. Ademais, os últimos caracterizadores identificados como frequentes dentre os coortes seriam "Infiltração" e "Ulceração". Ambos os tópicos foram relatados em 50% dos estudos. Cabe ressaltar, entretanto, que tais relatos não foram detalhados suficientemente para a realização de análises no atual estudo.

3.7 QUANTO A CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR E IMUNO-HISTOQUÍMICA DOS TUMORES: FREQUÊNCIA, RELEVÂNCIA DESTES INDICADORES E SEUS TESTES

É inegável a importância das técnicas e resultados obtidos graças as diferentes modalidades de avaliação molecular disponíveis atualmente (CHEN, 2012). Isso se deve ao avanço extremo da Biologia Molecular, que como a conhecemos hoje, surgiu apenas no final do século XX (AHMED; KALSOOM, 2022; AMIT et al., 2018). A habilidade manipular genes, selecioná-los de forma artificial, e identificar os marcadores genéticos desejados, hoje é parte fundamental da ciência como um todo.

A Oncologia Clínica se mostra mais integrada com as informações moleculares a cada dia, por ter se tornado indispensável ao manejo das neoplasias. Atualmente há uma extensa literatura referente as características genéticas dos Melanomas Cutâneos disponível, dada a sua importância clínica e maior prevalência, que possibilita condutas clínicas com embasamentos teóricos robustos (NAIK, 2021). Nos Melanomas Mucosos a análise genotípica consolidou que este é o grupo de tumores de origem melanocítica com mais divergências entre as regiões mutadas e a quantidade de ampliações existentes, comparado a apresentação cutânea (CURTIN et al., 2005; MIHAJLOVIC et al., 2012). Para além desta constatação, mais uma vez, não há um consenso formal do que seria observado em uma análise genética de MMA, apenas resultados que foram sendo correlacionados entre si ao longo da literatura, gerando um entendimento quanto suas incidências e indicadores que poderiam ser correlacionados (FURNEY et al., 2013).

Dentre os artigos selecionados, foram identificados 11 relatos de análise molecular. Todos, buscaram, de forma consoante, por mutações nos genes mais associados a evidências científicas quanto a determinação do tipo de neoplasia sendo avaliado. Os principais genes avaliados foram BRAF, KIT e NRAS. Estes genes, a serem detalhados a seguir, já são usados na propedêutica clínica ativamente, quando disponível. Ademais, pontuamos dois trabalhos que buscaram por mutações em genes adicionais em suas análises.

É postulado na literatura atual que para que haja uma neoplasia, deve ocorrer uma mutação com alteração de função, seja via ganho ou inibição, de ao menos um proto-onco gene, os controladores dos processos de replicação celular, sendo esta a importância da realização de análise molecular em processos neoplásicos (PEYSSONNAUX; EYCHÈNE, 2001). O gene BRAF, presente no cromossomo 7, é responsável pela transcrição da proteína B-RAF e referido também como “proto-oncogene B-RAF” em alguns trabalhos (HUSSAIN et al., 2015b). Este gene determina o funcionamento da via de sinalização molecular MEK/PAK, logo, mutações vão gerar variações no funcionamento de toda esta via (DAVIES et al., 2002; RAJAGOPALAN et al., 2002). Identificou-se que em 50-66% dos Melanomas Malignos há alguma forma de mutação somática no gene BRAF (CHAPPELL et al., 2011; WANG et al., 2020).

Mutações neste gene não são exclusivas de neoplasias advindas de melanócitos, porém passam a ter importância direcionada para esse tipo de malignidade pois, mesmo que as alterações/substituições moleculares envolvam diferentes nucleotídeos, todas as mutações no gene BRAF quando encontradas em Melanomas Malignos ocorrem sempre no mesmo local, o domínio da tirosina quinase (DAVIES et al., 2002).

Esse grupo de mutações gera uma maior ativação da via celular controlada pelo gene e transformação da proteína mutante resultante em um tipo de célula que só é produzido nestas condições específicas, não sendo identificado em outras linhagens neoplásicas e identificada como V600E (FORSCHNER et al., 2020; VREDEVELD et al., 2012). Este fato, associado a alta prevalência deste grupo de mutações no mesmo local e com mesmo desfecho, justifica por que o gene BRAF é usado clinicamente como marcador de Melanomas Malignos. Como mencionado, esta característica é fruto de estudo de Melanomas Cutâneos, devido sua maior prevalência.

Quando analisados os Melanomas Mucosos especificamente, nota-se uma menor prevalência de mutações no gene BRAF, porém, em todos os tumores dentro desta subclassificação que apresentaram mutação no dito gene, possuíam a mutação tida como característica e exclusiva de neoplasias originárias de células melanocíticas (DAVIES et al., 2002; HUSSAIN et al., 2015b). Dada a especificidade e importância da mutação V600E, verificamos que em 45,4% dos trabalhos onde houve avaliação molecular, foi realizada uma análise direcionada e com menção específica dentre tais manuscritos.

Sabe-se que as considerações referentes ao gene BRAF são frutos de um maior volume trabalhos acadêmicos, conferindo notoriedade no meio acadêmico e clínico. No entanto, o gene KIT, oncogene presente no cromossomo 4, é considerado como como o oncogene com maior especificidade para determinação de Melanomas Mucosos, mesmo com menor volume de produção científica (PRACHT et al., 2015). O gene KIT é um codificador de receptor de proteína quinase do tipo III (BABAEI et al., 2016). Tal classificação pode ser transmitida de forma mais direta ao que o gene KIT é o responsável pela codificação do receptor de membrana CD117 (*Cluster of Differentiation 117*), que sofrerá mutações diante de um processo neoplásico (ALBANESI et al., 1996).

A consequência de cada mutação será determinada por sua localização no gene e se causará ganho ou perda de função do gene (ADILEH et al., 2021). Nos melanomas cutâneos, mutações ativadoras apresentaram uma baixa prevalência, cerca de 2-6%, enquanto nos Melanomas Mucosos a prevalência identificada foi maior, equivalente a 15-20% dos tumores analisados, e em Melanomas Metastáticos foi encontrada uma prevalência ainda mais significativa deste tipo de mutação no gene KIT (CARVAJAL et al., 2011; CURTIN et al., 2005). Se tratando de mutações promotoras de ganho de função, a mutação L576P no éxon 11 é tida como a principal indutora de alterações celulares com potencial neoplásico nos melanócitos (LIN et al., 2004). A análise do gene KIT foi realizada em 54% dos trabalhos avaliados, sendo que foram de fato identificadas mutações em 27,3% deles. Apenas um dos artigos, equivalente a 9% do conjunto, não publicou seus resultados.

O gene NRAS apresenta mutações em cerca de 15% dos tumores malignos (DOWNWARD, 2003). Assim como os demais membros da família de genes RAS, este foi evidenciado em diferentes linhagens neoplásicas, sendo que especificamente dentre os Melanomas Malignos demonstrou-se prevalência de 20% de mutações (MUÑOZ-COUSELO et al., 2017). Os códonos mais afetados seriam o 12 ou 61, gerando as mutações ativadoras identificadas como Q61, G12 e G13 (DAUD; BASTIAN, 2012; MALUMBRES; BARBACID, 2003). A mutação pontual do tipo Q61 causa desregulação na via MEK-EPK, através da instauração da ativação constitucional da proteína RAS, induzindo a desregulação do ciclo celular, ativação das vias com atividade pró sobrevivência e maior proliferação celular (FEDORENKO;

GIBNEY; SMALLEY, 2013). Aqui, o produto proteico do gene NRAS apresentará mecanismos semelhantes aos dos promotores de alterações nos processos de sinalização intracelular devido mutações no gene BRAF, em níveis também semelhantes (DROSTEN et al., 2010; MUÑOZ-COUSELO et al., 2017).

Sabendo que cerca de 50% de todos os tumores malignos da classe dos melanomas não apresentam mutações no gene BRAF, temos então o gene NRAS como alternativa de indicador para análise e definição molecular de um possível melanoma maligno, pois evidenciou-se uma maior prevalência de mutações no gene NRAS neste subgrupo, cerca de 20%, quando comparado aos tumores que possuíam mutações no gene BRAF concomitantemente (MUÑOZ-COUSELO et al., 2017). A presença de mutações no gene NRAS imediatamente confere um pior fator prognóstico ao caso, por gerarem melanomas malignos que apresentam maior agressividade, maior profundidade das lesões e maiores taxas de metástases linfonodais (CHARBEL et al., 2014; PLATZ et al., 2008). Na literatura há autores que defendem que avaliação do gene NRAS deva ser feita rotineiramente, quando diante de um tumor com ausência de mutações no gene BRAF, comprovadamente, por se consagrar então como outro recurso determinação molecular de um Melanoma Maligno (KHADDOUR et al., 2021).

Notamos que este gene não foi avaliado em busca de mutações de forma unânime dentre os trabalhos aqui referidos, no entanto, 90% dos artigos que usaram este recurso de identificação molecular consideraram o gene NRAS como fator relevante para determinação do Melanoma Mucoso avaliado. Concomitantemente aos avanços moleculares, foram desenvolvidas ferramentas capazes de verificar a presença, ou não, de determinados antígenos de membrana das células em investigação. Este teste recebe o nome de Imuno-histoquímica por propositalmente utilizar a fisiologia do sistema imune para gerar conclusões quanto o tipo, ou linhagem, da célula estudada.

A principal utilização desta abordagem no meio científico é relacionada com a identificação de células neoplásicas (CURTIN et al., 2005). São utilizados anticorpos modulados e específicos para os antígenos de interesse, sendo então chamados de marcadores (MOTTOLESE et al., 1994). Dentro da temática em questão, notamos um referenciamento importante a tal técnica, mesmo sem a existência de uma diretriz específica quanto a utilização desta propedêutica na suspeita de Melanoma Mucoso Anorretal (CURTIN et al., 2005; KAHN et al., 1982). Identificamos que 59,54% dos trabalhos incluídos no presente trabalho fizeram referência ao uso da imuno-histoquímica. Este percentual é traduzido como 20 relatos de casos e, apenas, 2 coortes.

Estes trabalhos avaliaram resultados de certos marcadores, tidos como marcadores referentes a variedade mucosa dos melanomas (GAYNOR et al., 1981). O estabelecimento destes antígenos, como parte da linhagem melanocítica se deu através de inúmeras experimentações (CURTIN et al., 2005). Como esperado, estas e diversas outras constatações, foram geradas a partir de estudos com Melanomas Cutâneos, devido sua maior incidência (MIHAJLOVIC et al., 2012). No entanto, ao contrário da avaliação genética destas neoplasias, os resultados não são opostos, e sim, congruentes.

Os artigos que relatam a realização da avaliação imuno-histoquímica, informam quanto a positividade, ou não, dos antígenos avaliados. Dentre estes, destacaram-se 3 marcadores. Ambos os estudos do tipo coorte referem avaliação quanto a presença dos antígenos S-100 e HMB-45. Infelizmente, um deles não incluiu os resultados em sua publicação, pois esta análise é entendida apenas como um pré-requisito para o início da propedêutica oncológica em sua instituição de origem (KAYA et al., 2018). Dentre relatos de caso, 70% deles relataram a positividade dos antígenos S-100 e HMB-45 em suas superfícies celulares, após avaliação.

Sabe-se que a proteína S-100 é estudada há algumas décadas, inicialmente como indicador de maturação cerebral de mamíferos, pois acreditava-se ser uma proteína restrita às células de origem neural, incluindo seus tumores (GAYNOR et al., 1981). No entanto, ainda na década de 80, foi constatada a presença de S-100 em tumores não derivados das células cerebrais. O principal tumor identificado como apresentando disponibilidade significativa desta proteína, ao ser comparado com a vasta maioria dos tumores de origem epitelial e demais tumores (ou células) do sistema nervoso central, foram os melanomas (MOTTOLESE et al., 1994). Graças a essa desproporcionalidade, esta proteína foi capaz de quebrar o paradigma estabelecido até então (GAYNOR et al., 1981; KAHN et al., 1982) e evoluiu para se tornar um dos principais determinantes para lesões de melanomas em mucosas. No entanto, é importante ressaltar que a presença de tal marcador em uma lesão indefinida, não significa um diagnóstico automático de MM (MOTTOLESE et al., 1994).

3.8 QUANTO A DISSEMINAÇÃO METASTÁTICA: IMPLICAÇÕES, CRITÉRIOS RELEVANTES E ESTADIAMENTO

Melanoma Mucoso Anorretal é tradicionalmente um tumor associado a um mau prognóstico (MIHAJLOVIC et al., 2012). Sabe-se que tal constatação se dá, em parte, pela alta prevalência de metástases no momento do diagnóstico, que é usualmente tardio, devido fatores aqui já detalhados (ZIVOT; KANAT, 1989). Estima-se que cerca de 70% dos pacientes, já apresentam metástases no momento do diagnóstico de MMA (BISWAS et al., 2023).

Além de prolongar o processo de diagnóstico, que por si só já é laborioso devido aos achados inespecíficos, a disseminação metastática, quando presente, se torna parte do estadiamento do tumor em questão (AMIN et al., 2017). No caso do MMA, este fator é por si só um contribuinte para a demora da identificação da malignidade a ser averiguada, pois além da ausência de sintomas específicos, também não há um sistema de estadiamento padrão específico para uso desta topografia (MIHAJLOVIC et al., 2012). Normalmente são usados os critérios referentes à melanomas cutâneos ou tumores anorretais. A referência formal mais próxima desta apresentação neoplásica seria a determinação do uso do Sistema TNM de Estadiamento nos Melanomas Mucosos originários na cabeça e pescoço, como estabelecido no manual de estadiamento de câncer em 2010 e AJCC 8ª edição (EDGE; COMPTON, 2010).

Ao avaliarmos os 37 artigos selecionados, somos recebidos por, mais uma vez, uma grande variedade de dados. Ao buscarmos padronizar as informações em categorias, estabelecemos portanto, divisões quanto seu comportamento de infiltração para além da mucosa anorretal, relatos quanto ao estadiamento dos tumores e sobre a presença de invasões linfonodais, hematogênicas ou perineurais. Neste momento, os tumores classificados como recorrentes não são considerados como parte da avaliação.

Dentre os relatos de casos, isolamos os 4 trabalhos referentes a MMA recorrentes. Dos 20 trabalhos restantes, 14 mencionam informações quanto ao grau de infiltração dos tumores avaliados. São descritos apenas 3 tumores como restritos à apenas a mucosa, portanto, podemos afirmar que 78,57% dos pacientes apresentavam já algum nível de comprometimento local ao serem diagnosticados. Buscando informações equivalentes dentre os coortes, encontramos que 70% destes avaliaram e publicaram informações quanto ao nível de invasão da parede anal e retal. Esta análise demonstra como o grau de infiltração é relevante para caracterização dos tumores e parte da justificativa do alto grau de agressividade desta neoplasia.

A disseminação metastática pode ocorrer via disseminação direta, disseminação hematogênica ou disseminação linfática (DANTAS et al., 2015). Os linfonodos responsáveis pelas regiões onde se desenvolveu lesão neoplásica, quando acometidos, passam a indicar a ocorrência de disseminação regional (FARES et al., 2020). Caso haja acometimento de linfonodos pertencentes a outras cadeias independentes, ou também, de outros órgãos, o tumor passa a ser classificado como tendo metástases a distância (AMIN et al., 2017). Notamos que 55% dos relatos de caso consideraram relevante informar o status de acometimento dos linfonodos, mesmo quando ausente. Analisando os estudos coortes, é possível afirmar que este tópico de caracterização tumoral teve maior importância nestes manuscritos, pois em 90% deles há informações quanto a situação dos linfonodos dentre os pacientes diagnosticados.

Ao extrairmos dados quanto a disseminação hematogênica e a presença de invasões perineurais, notamos uma divergência entre nossos dois subgrupos metodológicos quanto a disponibilidade de dados referentes a estes tópicos. Considerando que 20% de todos os artigos informam quanto as disseminações vasculares, relatos de caso descrevendo o tópico equivalem a 6,7% do total de artigos e a 20% dos trabalhos deste subgrupo. Ainda dentro dos 20% de menções dentre todos os estudos, percebe-se que os coortes com tais informações reportadas, representam 13,4% de todos os estudos e 40% dentre os de mesma metodologia.

Invasões perineurais são definidas como achados histológicos que representam a invasão neoplásica de nervos, ou seja, a disseminação do tumor maligno para componentes do sistema nervoso periférico (DANTAS et al., 2015). Descritas desde meados de 1800, porém sem muitos estudos ao longo da história, é considerada por alguns autores, como uma quarta via de disseminação neoplásica (LIEBIG et al., 2009). Atualmente, é tida como um fator de pior prognóstico e sobrevida em malignidades de algumas regiões corporais, dentre elas, as doenças malignas que acometem a região retal e anal (LAW; CHU, 2004). Este achado foi relatado em 16,7% dos trabalhos selecionados, abordado de forma proporcional às invasões vasculares.

Dentre os que referem tal invasão, temos apenas 01 relato de caso, equivalendo a 5% dos artigos incluídos com tal metodologia. Dentre os coortes, o relato desta invasão extra nodal foi descrito em 40% destes trabalhos. Em números absolutos, 16,7% dos estudos clínicos que reportam a presença de invasão perineural, relatos de caso representam 3,4% destes e, ademais, coortes equivaleriam a 13,4% deste seletivo grupo delineado para análise de tal tópico.

Por fim, a última análise proposta é referente aos relatos de estadiamento dos tumores. Como mencionado anteriormente, não existem critérios definidos a serem usados no estadiamento de um MMA (BISWAS et al., 2023). Autores costumam recorrer aos critérios para estadiamento de melanomas cutâneos ou critérios de estadiamento dos tumores de região anorretal (LEE; BERMAN, 2020). A opção também disponível, e mais recente, seria usar critérios específicos para melanomas mucosos malignos originados na região de cabeça e pescoço, pois esta é a única apresentação de melanoma mucoso que possui um sistema TNM personalizado (EDGE; COMPTON, 2010).

Avaliando todos os trabalhos clínicos incluídos, constatamos que exatamente 50% dos artigos informa sobre o estadiamento dos tumores envolvidos. Como esperado, por ser uma publicação com poucas restrições ou determinações, os pacientes mencionados em relatos de caso tiveram o menor índice de menções (41,7%) sobre o estágio de cada neoplasia. Visando especificamente os diferentes tipos e sistemas de estadiamento, observamos que todos os relatos de caso optaram pelo estadiamento clínico, através do sistema TNM. Destes, apenas um dos relatos trás dois referenciais de estágio final, diferenciando entre os critérios anorretais e os critérios de melanomas cutâneos (FAURE et al., 2018).

Em paralelo, os coortes realizados apresentaram informações quanto ao estágio da doença maligna afetando os participantes em 70% de seus artigos. Destes, 3 artigos (30%) optaram por usar o estadiamento clínico, que se traduz como caracterizando o tumor como “local”, “regional” ou “disseminado”. Curiosamente, os 3 artigos que utilizaram esta ferramenta, reportaram maior prevalência de neoplasias ainda tidas como “local”, ou seja, iniciais (BLEICHER et al., 2021; LEI et al., 2022; NAGARAJAN et al., 2020). Os demais artigos utilizaram estadiamentos patológicos, seguindo o sistema TNM, porém, nenhum deles detalhou o critério de base escolhidos para uso desta ferramenta. Sem indicadores de que as variáveis seriam incongruentes, optamos por quantificar a quantidade de casos classificados como estágio 1. Foram, por tanto, classificados como tumores ainda iniciais, sem metástases ou invasões críticas, a neoplasia de 71 pacientes (61%), dentre os que foram reportados sob mesmo sistema.

3.9 QUANTO ÀS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS UTILIZADAS

Durante a análise terapêutica dos artigos, o objetivo foi mapear a frequência das terapias realizadas, e suas peculiaridades, nos pacientes de MMA nos últimos 5 anos. Foram analisados os 34 artigos divididos entre relatos de caso e coortes. Dentre os relatos de caso, 24 pacientes foram analisados de acordo com a abordagem terapêutica realizadas, sendo a seguinte divisão por procedimento cirúrgico, como relatado nos artigos: 8 pacientes realizaram ressecção abdominoperineal (33,3%), 2 realizaram excisão com margens amplas (8,3%), 1 realizou cirurgia paliativa (4,1%), colostomia realizada por 1 (4,1%), proctectomia associada a colostomia realizada por 1 (4,1%), ressecção não especificada realizada por 1 (4,1%), abordagem transanal realizada por 1 paciente (4,1%), e 8 casos sem realização de procedimentos cirúrgicos (33,3%). Ademais, entre os artigos selecionados, houve relato de um paciente que inicialmente fez ressecção R0, entretanto seguido por recidiva do tumor e necessidade de realizar excisão com margens amplas, caso esse que equivale a 4,1% do todo (LI, J.; CHEN; ZHOU, 2020).

Entre os casos de excisão com margens amplas, vale destacar que esse procedimento foi realizado em 3 casos, sendo em 1 deles usado como segunda abordagem, após reincidência. Todos esses casos tiveram a excisão realizada mesmo observado tumor próximo ao esfíncter anal, sendo os tumores localizados a 3 centímetros do esfíncter anal (LV et al., 2021), e protrusão do tumor (DE MEIRA JÚNIOR et al., 2021; LI, J.; CHEN; ZHOU, 2020).

Na avaliação das terapias adjuvantes, observamos a realização de 15 esquemas terapêuticos: Quimioterapia realizada em 7 pacientes (46,6%), RT paliativa em 2 pacientes (13,3%), esquema combinado com Ipilimumab e Nivolumab em 2 pacientes (13,3%), 1 monoterapia com Tropolizumab (6,6%), 1 radioterapia associada a Ipilimumab (6,6%), 1 Nivolumab seguida por ipilimumab (6,6%) e 1 caso de imunoterapia não especificada. Vale salientar que em 1 dos casos em uso de Nivolumab associado a Ipilimumab, após 6 meses de terapia paciente desenvolveu hipofisite e Ipilimumab foi descontinuado (WALLINGTON et al., 2020).

Analisando os coortes, observa-se um total de 860 pacientes submetidos a algum procedimento cirúrgico. Desse total de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, foram identificadas diversas técnicas empregadas nos pacientes, sendo a ressecção abdominoperineal realizada em 81 pacientes (9,41%), excisão local em 173 pacientes (20,11%), polipectomia em 1 paciente (0,11%), biópsia incisional em 10 pacientes (1,16%), ressecção R0 em 21 pacientes (2,44%), abordagem transanal em 24 pacientes (2,79%). Esses 360 pacientes representam 36% das abordagens observadas nos coortes, sendo a excisão local a principal realizada entre essas. Os outros 64% dos pacientes (550), realizaram algum tipo de procedimento, variando entre cirurgias classificadas como ressecção limitada e ressecção estendida, não podendo identificar qual das abordagens foram usadas (LEI et al., 2022). Cabe dizer, entretanto, que não houve diferença na sobrevida entre as abordagens, favorecendo o uso da técnica mais conservadora.

Dois outros coortes avaliados não tiveram como foco análises pós-cirúrgicas, desse modo não entraram no montante deste tópico. Um deles avaliou a capacidade da ultrassonografia transretal diferenciar MMA de adenocarcinoma de reto (YAN et al., 2022), enquanto o outro não avaliou terapia cirúrgica, mas sim as alterações genéticas de pacientes com MMA (LI, J.; CHEN; ZHOU, 2020).

Avaliando as terapias adjuvantes, diferentes abordagens foram realizadas em um total de 279 pacientes. Dentre essas, divide-se por: radioterapia em 11 pacientes (3,9%), quimioterapia em 111 pacientes (39,7%), quimioterapia e radioterapia em 6 pacientes (2,1%), quimioterapia e imunoterapia em 18 pacientes (6,4%), radioterapia e imunoterapia em 3 pacientes (1%), 3 pacientes com terapias alvo não especificadas e terapias múltiplas em 78 pacientes onde não foram especificadas quais associações foram realizadas (NAGARAJAN et al., 2020). Além dessas, também foi relatado o uso de imunoterapia em 30 pacientes (10,7%), sendo 6 não especificadas (KIM et al., 2021), inibidores de checkpoint em 21 pacientes, e 3 pacientes em uso de inibidores de interferon. Desse modo, vê-se uma ampla gama de abordagens utilizadas de acordo com o perfil dos pacientes.

Logo, é notável a grande variedade de técnicas realizadas, não havendo consenso sobre a melhor. Discussões são feitas sobre se é melhor uma técnica mais agressiva, como no caso da ressecção abdominoperineal, ou de uma técnica menos agressiva, sendo a excisão com margens amplas. Por meio de uma meta-análise que avaliou 34 estudos e 1858 pacientes, não há diferença de sobrevida entre as abordagens, independente do estadió do tumor, de modo a fortalecer o uso da técnica menos invasiva (JUTTEN et al., 2021). Sendo que resultados similares foram encontrados em coortes incluídos na atual pesquisa (BLEICHER et al., 2021; KOTTAKOTA et al., 2021).

Durante a análise das evidências acerca do uso de imunoterapia e terapias-alvo, tornou-se notória a ausência de estudos que abordem de maneira quantitativa o uso dessas abordagens no caso do MMA. Em um dos coortes selecionados, foi avaliado o impacto prognóstico do uso de inibidores de checkpoint em pacientes submetidos a cirurgia. Não encontrando, porém, aumento da sobrevida entre os que usaram (ADILEH et al., 2021).

A associação de Ipilimumab e Nivolumab é realizada por dois relatos de caso desta pesquisa. Esses se baseiam em um estudo de 2017 que comparou o efeito dessa combinação em detrimento da monoterapia com Nivolumab, encontrando aumento da sobrevida e aumento dos efeitos adversos associados ao uso da terapia combinada (D'ANGELO et al., 2017). Anteriormente, avaliou-se a atividade da monoterapia com Ipilimumab em pacientes com MMA metastático como sendo benéfica para pacientes pré-tratados (DEL VECCHIO et al., 2014). Dados esses que são compatíveis com estudo de 2013 que encontrou resposta à imunoterapia nesse perfil de pacientes, embora tenha sido pequena neste caso (POSTOW et al., 2013). É necessário, portanto, mais estudos que explorem os papéis das terapias adjuvantes em monoterapia ou combinadas para melhorar a sobrevida desse perfil de pacientes.

4. CONCLUSÃO

Com base na análise dos artigos selecionados sobre o MMA, os resultados revelaram informações importantes sobre o perfil epidemiológico dos pacientes e as características clínicas e diagnósticas dessa condição. Houve uma predominância de casos do sexo feminino, com pacientes caucasianos representando a maioria étnica. Embora a maior parte dos estudos não tenha abordado o histórico médico dos pacientes, aqueles que o fizeram observaram a presença de condições crônicas ou concomitantes ao MMA.

Em relação às manifestações clínicas mais prevalentes, o sangramento retal foi o sintoma mais frequente, seguido pelo tenesmo e outras manifestações menos comuns. Além disso, foram identificados casos com sintomas únicos, destacando a diversidade de apresentações clínicas dessa neoplasia. A falta de sintomas específicos contribui para o diagnóstico tardio do MMA, o que impacta diretamente na qualidade de vida desses pacientes.

Quanto ao diagnóstico, observou-se que a média de tempo até o diagnóstico variou entre os estudos, com a maioria dos pacientes já apresentando algum nível de comprometimento local no momento do diagnóstico. Houve casos em que o diagnóstico inicial foi incorreto, comumente confundido com hemorroidas, sendo o diagnóstico correto feito apenas após falha terapêutica e piora dos sintomas iniciais. A caracterização dos tumores foi abordada de forma variada, com destaque para a análise imuno-histoquímica, características histológicas, localização e tamanho dos tumores, além da presença de metástases a distância.

A análise molecular desempenha um papel fundamental no diagnóstico e manejo dos melanomas, com os genes BRAF, KIT e NRAS sendo frequentemente avaliados devido às suas mutações associadas ao desenvolvimento dessas neoplasias. A falta de critérios específicos para o estadiamento do MMA tem levado os pesquisadores a recorrer a critérios de melanomas cutâneos ou tumores anorretais, ressaltando a necessidade de desenvolver critérios de estadiamento específicos para melhorar o diagnóstico e prognóstico dos pacientes afetados por essa neoplasia.

No que diz respeito às opções terapêuticas, os procedimentos cirúrgicos foram amplamente relatados, incluindo ressecção abdominoperineal, excisão com margens amplas, cirurgia paliativa, colostomia, proctectomia associada a colostomia e abordagem transanal. Diferentes terapias adjuvantes foram utilizadas, como quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e combinações dessas abordagens. A escolha da técnica cirúrgica e das terapias adjuvantes ainda é motivo de debate, mas a tendência atual é dar preferência a abordagens menos agressivas.

É importante destacar que muitos dos artigos analisados apresentaram erros sistemáticos evitáveis, o que compromete a validade dos resultados encontrados. Portanto, são necessários mais estudos prospectivos terapêuticos e prognósticos para uma melhor avaliação cirúrgica e das terapias adjuvantes no tratamento do MMA. Essas pesquisas contribuirão para a busca da melhor abordagem diagnóstica e terapêutica para essa doença letal.

5 REFERÊNCIAS

ADILEH, M. et al. Anorectal Mucosal Melanoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibition: Should We Change Our Surgical Management Paradigm? **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 64, n. 5, p. 555–562, maio 2021.

AHMED, S. M.; KALSOOM, U. Recent Advancement in Biochemistry and Molecular Biology. **Biochemistry & Molecular Biology Journal**, v. 8, n. 11, p. 1–9, 17 out. 2022. Disponível em: <<https://www.primescholars.com/articles/recent-advancement-in-biochemistry-and-molecular-biology-116426.html>>. Acesso em: 23 abr. 2023.

ALBANESI, C. et al. A cell- and developmental stage-specific promoter drives the expression of a truncated c-kit protein during mouse spermatid elongation. **Development (Cambridge, England)**, v. 122, n. 4, p. 1291–1302, abr. 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8620856/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

AMIN, M. B. et al. **American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual**. [S.l.: s.n.], 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/book/9783319406176>>. Acesso em: 24 abr. 2023.

AMIT, M. et al. Approaches to regional lymph node metastasis in patients with head and neck mucosal melanoma. **Cancer**, v. 124, n. 3, 2018.

BABAEI, M. A. et al. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 10, p. 2443, 1 ago. 2016. Disponível em: <[pmc/articles/PMC4975146/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011111/)>. Acesso em: 21 maio 2023.

BISWAS, J. et al. Challenges in managing anorectal melanoma, a rare malignancy. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 105, p. 108093, 1 abr. 2023. Disponível em: <[pmc/articles/PMC10091022/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40811111/)>. Acesso em: 22 abr. 2023.

BLEICHER, J. et al. Trends in the Management of Anorectal Melanoma: A Multi-

Institutional Retrospective Study and Review of the World Literature. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 3, p. 267–280, jan. 2021.

BOHAN, S. et al. Primary Anorectal Malignant Melanoma: A Clinical, Radiology and Pathology Correlation. **The Malaysian Journal of Pathology**, v. 42, n. 3, p. 461–467, dez. 2020.

CARVAJAL, R. D. et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. **JAMA**, v. 305, n. 22, p. 2327–2334, 8 jun. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642685/>>. Acesso em: 23 abr. 2023.

CHAPPELL, W. H. et al. Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR inhibitors: rationale and importance to inhibiting these pathways in human health. **Oncotarget**, v. 2, n. 3, p. 135–164, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411864/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

CHARBEL, C. et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. **The Journal of investigative dermatology**, v. 134, n. 4, p. 1067–1074, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129063/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

CHEN, M. A. Principles of Genetic Testing. **Textb. Clin. Pediatr.** [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 61–71.

COCHRANE LIBRARY. **Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)**. [S.l.: s.n.], 2019.

COHEN GOLDEMBERG, D. et al. Epidemiological profile of mucosal melanoma in Brazil. **Scientific Reports 2020 10:1**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 16 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-019-57253-6>>. Acesso em: 18 maio 2023.

COYNE, J. D.; O'BYRNE, P. Malignant Melanoma of the Rectum Presenting as Cloacogenic Polyp: A Case Report. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 102, n. 3, p. e67–e69, mar. 2020.

CURTIN, J. A. et al. **Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma**. *n engl j med*. [S.l.: s.n.], 2005. Disponível em: <www.nejm.org>.

D'ANGELO, S. P. et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 35, n. 2, p. 226–235, 10 jan. 2017. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056206/>>. Acesso em: 24 abr. 2023.

DANTAS, A. N. et al. Clinicopathological characteristics and perineural invasion in adenoid cystic carcinoma: A systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 3, p. 329–335, 1 maio 2015.

DAUD, A.; BASTIAN, B. C. Beyond BRAF in melanoma. **Current topics in microbiology and immunology**, v. 355, p. 99–117, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21826607/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

DAVIES, H. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. **Nature**, v. 417, n. 6892, p. 949–954, 27 jun. 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12068308/>>. Acesso em: 23 abr. 2023.

DE MEIRA JÚNIOR, J. D. et al. Anorectal Mucosal Melanoma: A Case Report and Literature Review. **The American Journal of Case Reports**, v. 22, p. e933032, out. 2021.

DEL VECCHIO, M. et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 50, n. 1, p. 121–127, jan. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100024/>>. Acesso em: 24 abr. 2023.

DELYON, J.; LEBBE, C.; DUMAZ, N. Targeted therapies in melanoma beyond BRAF: Targeting NRAS-mutated and KIT-mutated melanoma. **Current Opinion in Oncology**, v. 32, n. 2, p. 79–84, 1 mar. 2020.

DOWNWARD, J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. **Nature reviews. Cancer**, v. 3, n. 1, p. 11–22, jan. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12509763/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

DROSTEN, M. et al. Genetic analysis of Ras signalling pathways in cell proliferation, migration and survival. **The EMBO journal**, v. 29, n. 6, p. 1091–1104, mar. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20150892/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Annals of surgical oncology**, v. 17, n. 6, p. 1471–1474, jun. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20180029/>>. Acesso em: 23 abr. 2023.

ELDER, D. E. et al. **The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. Archives of Pathology and Laboratory Medicine**. [S.l.: s.n.], 2020

FARES, J. et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. **Signal Transduction and Targeted Therapy 2020 5:1**, v. 5, n. 1, p. 1–17, 12 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41392-020-0134-x>>. Acesso em: 24 abr. 2023.

FAURE, M. et al. Hyperprogressive disease in anorectal melanoma treated by PD-1 inhibitors. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. APR, 2018.

FEDORENKO, I. V.; GIBNEY, G. T.; SMALLEY, K. S. M. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. **Oncogene**, v. 32, n. 25, p. 3009–3018, 20 jun. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23069660/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

FORSCHNER, A. et al. MDM2, MDM4 and EGFR amplifications and hyperprogression in metastatic acral and mucosal melanoma. **Cancers**, v. 12, n. 3, 2020.

FURNEY, S. J. et al. Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. **Journal of Pathology**, v. 230, n. 3, p. 261–269, jul. 2013.

GAYNOR, R. et al. **Preliminary Communication S100 PROTEIN: A MARKER FOR HUMAN MALIGNANT MELANOMAS? Summary S100 protein is a nervous-system-specific cytoplasmic protein which is also present in human malignant melanoma cell lines. To test for its tumour specificity, biopsy.** . Los Angeles: [s.n.], 18 abr. 1981.

GIOVANNI, P. et al. Molecular Targeted Approaches for Advanced BRAF V600, N-RAS, c-KIT, and GNAQ Melanomas. **Disease Markers**, v. 2014, 2014. Disponível em: <[pmc/articles/PMC3925612/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23069660/)>. Acesso em: 24 abr. 2023.

HUSSAIN, M. R. M. et al. BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 22, n. 4, p. 359, 1 jul. 2015a. Disponível em: <[pmc/articles/PMC4486731/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23069660/)>. Acesso em: 19 maio 2023.
_____. BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 22, n. 4, p. 359, 1 jul. 2015b. Disponível em: <[pmc/articles/PMC4486731/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23069660/)>. Acesso em: 21 maio 2023.

JUTTEN, E. et al. Surgical Treatment of Anorectal Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BJS Open**, v. 5, n. 6, nov. 2021.

KAHN, H. J. et al. **Role of Antibody to S100 Protein in Diagnostic Pathology.** . [S.l.: s.n.], 1982. Disponível em: <<http://ajcp.oxfordjournals.org/>>.

KANAAN, Z. et al. **A Systematic Review of Prognosis and Therapy of Anal Malignant Melanoma: A Plea for More Precise Reporting of Location and Thickness.** . [S.l: s.n.], 2012.

KAYA, S. et al. Anal Melanoma: Outcomes of Current Surgical Approaches. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 21, n. 12, p. 1622–1626, dez. 2018.

KAZI, M.; CHATTERJEE, A.; SAKLANI, A. Comment on: Surgical Treatment of Anorectal Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BJS Open**, v. 6, n. 1, jan. 2022a.

_____. Comment on: Surgical treatment of anorectal melanoma: a systematic review and meta-analysis. **BJS Open**, 2022b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac015>>. Acesso em: 22 abr. 2023.

KHADDOUR, K. et al. Melanoma Targeted Therapies beyond BRAF-Mutant Melanoma: Potential Druggable Mutations and Novel Treatment Approaches. **Cancers**, v. 13, n. 22, 1 nov. 2021. Disponível em: <[pmc/articles/PMC8616477/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39861647/)>. Acesso em: 24 abr. 2023.

KIM, S.-W. et al. Distribution Pattern of Tumor Infiltrating Lymphocytes and Tumor Microenvironment Composition as Prognostic Indicators in Anorectal Malignant Melanoma. **Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.**, v. 34, n. 1, p. 141–160, jan. 2021.

KOBAKOVA, I. et al. Anorectal Melanoma - a Histopathological Case Report and a Review of the Literature. **Folia medica**, v. 60, n. 4, 2018.

KOTTAKOTA, V. et al. Clinical and Oncological Outcomes of Surgery in Anorectal Melanoma in Asian Population: A 15 Year Analysis at a Tertiary Cancer Institute. **Cancer Treatment and Research Communications**, v. 28, p. 100415, 2021.

LAW, W. L.; CHU, K. W. Anterior Resection for Rectal Cancer With Mesorectal Excision: A Prospective Evaluation of 622 Patients. **Annals of Surgery**, v. 240, n. 2, p. 260, ago. 2004. Disponível em: </pmc/articles/PMC1356402/>. Acesso em: 24 abr. 2023.

LEE, A. Y.; BERMAN, R. S. Management of Noncutaneous Melanomas. **Surgical Oncology Clinics**, v. 29, n. 3, p. 387–400, 1 jul. 2020. Disponível em: <http://www.surgonc.theclinics.com/article/S1055320720300156/fulltext>. Acesso em: 24 abr. 2023.

LEI, X. et al. Effect of Surgical Treatment for Anorectal Melanoma: A Propensity Score-Matched Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Programme Data. **BMJ Open**, v. 12, n. 4, p. e053339, abr. 2022.

LI, J.; CHEN, X.; ZHOU, J. Internal carotid artery rupture successfully rescued after resection of locally advanced mucosal malignant melanoma of the eustachian tube: a case report. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 10, 2020.

LI, Z. et al. A Rare Case of Recurrent Primary Anorectal Melanoma Emphasizing the Importance of Postoperative Follow-Ups. **BMC Surgery**, v. 20, n. 1, p. 68, abr. 2020.

LIEBIG, C. et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. **Cancer**, v. 115, n. 15, p. 3379–3391, 1 ago. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484787/>. Acesso em: 24 abr. 2023.

LIN, Z. H. et al. A distinct expression pattern and point mutation of c-kit in papillary renal cell carcinomas. **Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 17, n. 6, p. 611–616, jun. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073597/>. Acesso em: 21 maio 2023.

LV, K. et al. **Surgery Combined with Teraplizumab for Anorectal Malignant Melanoma: A Case Report**. **Asian Journal of Surgery**. China: [s.n.], dez. 2021

MALUMBRES, M.; BARBACID, M. RAS oncogenes: the first 30 years. **Nature reviews. Cancer**, v. 3, n. 6, p. 459–465, jun. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12778136/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

MAYMONE, M. B. C. et al. **Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. Journal of the American Academy of Dermatology**. [S.l.]: Mosby Inc. , 1 jul. 2019

MIHAJLOVIC, M. et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 5, n. 8, p. 739–753, 2012. Disponível em: <www.ijcep.com/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

MOTTOLESE, M. et al. Immunocytochemical diagnosis of amelanotic metastatic melanoma using monoclonal antibodies HMB-45 and Ep1-3. **Melanoma Research**, v. 4, p. 53–58, 1994.

MUÑOZ-COUSELO, E. et al. NRAS-mutant melanoma: current challenges and future prospect. **Oncotargets and therapy**, v. 10, p. 3941, 8 ago. 2017. Disponível em: <[pmc/articles/PMC5558581/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35558581/)>. Acesso em: 21 maio 2023.

NAGARAJAN, P. et al. Prognostic model for patient survival in primary anorectal mucosal melanoma: stage at presentation determines relevance of histopathologic features. **Modern Pathology**, v. 33, n. 3, 2020.

NAIK, P. P. Cutaneous Malignant Melanoma: A Review of Early Diagnosis and Management. **World Journal of Oncology**, v. 12, n. 1, p. 7, 1 fev. 2021. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7935621/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3935621/)>. Acesso em: 23 abr. 2023.

NAIR, A. Publication bias - Importance of studies with negative results! **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 63, n. 6, p. 505, 1 jun. 2019. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6573059/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3173059/)>. Acesso em: 23 abr. 2023.

NARAYANAN, N. et al. **Malignant Melanoma of the Rectum Presenting as Orbital Metastasis. Indian Journal of Ophthalmology**. India: [s.n.], nov. 2020

PEYSSONNAUX, C.; EYCHÈNE, A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. **Biology of the cell**, v. 93, n. 1–2, p. 53–62, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11730323/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

PLATZ, A. et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. **Molecular oncology**, v. 1, n. 4, p. 395–405, abr. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19383313/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

POSTOW, M. A. et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. **The oncologist**, v. 18, n. 6, p. 726–732, 1 jun. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716015/>>. Acesso em: 24 abr. 2023.

PRACHT, M. et al. Prognostic and predictive values of oncogenic BRAF, NRAS, c-KIT and MITF in cutaneous and mucous melanoma. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 29, n. 8, p. 1530–1538, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623140/>>. Acesso em: 24 abr. 2023.

RAJAGOPALAN, H. et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. **Nature**, v. 418, n. 6901, p. 934, 29 ago. 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12198537/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

VREDEVELD, L. C. W. et al. Abrogation of BRAFV600E-induced senescence by PI3K pathway activation contributes to melanomagenesis. **Genes & development**, v. 26, n. 10, p. 1055–1069, 15 maio 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549727/>>. Acesso em: 21 maio 2023.

WALLINGTON, D. G. et al. Complete and Durable Response After Radiation Therapy to Primary Tumor Site of a Patient With Metastatic Anorectal Mucosal Melanoma With Oligoprogression on Nivolumab. **Advances in Radiation Oncology**, v. 5, n. 3, 2020.

WANG, T. et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 10-year experience of 36 cases in China. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 16, 2020.

YAN, J. et al. Can Transrectal Ultrasonography Distinguish Anorectal Malignant Melanoma from Low Rectal Adenocarcinoma? A Retrospective Paired Study for Ten Years. **BMC Gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 165, abr. 2022.

ZIVOT, M. L.; KANAT, I. O. Malignant melanoma. A clinical and surgical review. Part II: Diagnosis and treatment. **Journal of the American Podiatric Medical Association**, v. 79, n. 9, p. 421–431, 1989.