



## ARTIGO ORIGINAL

# Infiltrado inflamatório tumoral não prediz metástases em melanomas cutâneos primários finos<sup>☆,☆☆</sup>



Mariele Bevilaqua <sup>ID</sup> <sup>a,b,\*</sup>, Maria Carolina Widholzer Rey <sup>ID</sup> <sup>c</sup>,  
 Gian Carlo Antonini Cappellini <sup>ID</sup> <sup>d</sup>, Felice Riccardi <sup>ID</sup> <sup>e</sup>, Cristina Fortes <sup>ID</sup> <sup>f</sup>,  
 Adriana Vial Roehe <sup>ID</sup> <sup>g</sup> e Renan Rangel Bonamigo <sup>ID</sup> <sup>e,h</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>d</sup> Departamento de Oncologia, Hospital Sandro Pertini, Roma, Itália

<sup>e</sup> Departamento de Cirurgia Oncológica, Hospital Santa Rita, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>f</sup> Departamento de Epidemiologia, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma, Itália

<sup>g</sup> Departamento de Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>h</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 7 de junho de 2022; aceito em 18 de setembro de 2022

## PALAVRAS-CHAVE

Biomarcadores;  
 Linfócitos do  
 interstício tumoral;  
 Melanoma;  
 Metástase neoplásica;  
 Prognóstico

## Resumo

**Fundamentos:** Nos melanomas cutâneos em geral, o infiltrado inflamatório tumoral (IIT) pode proteger de metástases a distância, mas não há consenso quando apenas os melanomas cutâneo primários finos (MCPFs) são considerados.

**Objetivo:** Investigar a presença do IIT nos MCPFs e a relação entre o IIT e a ocorrência de metástases.

**Métodos:** Estudo caso-controle que incluiu 50 pacientes com MCPF, dos quais 22 eram metastáticos (grupo CM) e 28 não metastáticos (grupo CNM). A presença do IIT foi avaliada e, se presente, qualificada em leve, moderada ou acentuada.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.011>

☆ Como citar este artigo: Bevilaqua M, Rey MCW, Cappellini GCA, Riccardi F, Fortes C, Roehe AV, et al. Tumoral inflammatory infiltrate does not predict metastases in thin primary cutaneous melanomas. An Bras Dermatol. 2023;98:794–9.

☆☆ Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil; Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma, Itália.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [dramariebevilaqua@gmail.com](mailto:dramariebevilaqua@gmail.com), [mariele.bevilaqua@ulbra.br](mailto:mariele.bevilaqua@ulbra.br) (M. Bevilaqua).

**Resultados:** A idade média foi de 50,7 anos no CM e de 56,2 anos no CNM ( $p=0,234$ ), e o sexo masculino predominou no CM (63,6%). A espessura média segundo Breslow foi maior no CM quando comparada à observada no CNM (respectivamente 0,8 vs. 0,6 mm,  $p=0,012$ ). Houve ulceração em 22,7% do CM e em 17,9% do CNM ( $p=0,732$ ). O IIT esteve presente em todos os 50 MCPFs, sendo acentuado e moderado em 67,9% do CNM e em 54,5% do CM ( $p=0,503$ ). Na análise multivariada, a presença de IIT moderado e acentuado apresentou *odds ratio* (OR) de 0,57 (intervalo de confiança [IC] de 95% de 0,18-1,8) e OR ajustado de 0,68 (95% IC 0,13-3,99).

**Limitações do estudo:** Reduzido valor amostral.

**Conclusões:** O IIT esteve presente em todos os MCPFs (com e sem metástases), e não foi possível comprovar efeito protetor do IIT para o surgimento de metástases.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

O melanoma cutâneo primário é a forma mais letal de câncer de pele, correspondendo a aproximadamente 90% das mortes relacionadas a tumores cutâneos.<sup>1</sup> A incidência dessa neoplasia maligna continua em ascensão, com cerca de 232.000 novos casos por ano em todo o mundo, representando 7% de todos os cânceres malignos diagnosticados, exceto câncer de pele não melanoma.<sup>1</sup>

Melanomas cutâneos primários finos (MCPFs) são aqueles com espessura de Breslow  $\leq 1$  mm.<sup>2</sup> Estudos mostram que as avaliações dermatológicas periódicas e o uso cada vez mais acurado do dermatoscópio favoreceram a detecção mais precoce de MCPFs e de melanomas *in situ*.<sup>3-6</sup>

O índice de mortalidade causado por melanoma é conhecido por estar fortemente associado à espessura da lesão primária (índice de Breslow).<sup>2</sup> Atualmente, a maioria dos novos casos de melanoma cutâneo é diagnosticada como MCPFs; aproximadamente 90% são diagnosticados como tumores primários sem evidência de metástases, na abordagem inicial, de acordo com Aitken et al.<sup>3</sup> De fato, há diversidade de dados estatísticos quanto à presença de metástases no acompanhamento de MCPFs. Estudos relatam incidências de 3% a 5% e de até 20% de doença a distância em MCPFs.<sup>7-9</sup>

Esse comportamento biológico ocasiona, consequentemente, cenários com prognósticos desfavoráveis.<sup>10,11</sup> Gimotty et al.<sup>2</sup> indicam que 15% das mortes por melanoma resultam de metástases de lesões finas. Os fatores específicos para a identificação de pacientes com MCPF em risco para metástases ainda não foram completamente elucidados.<sup>12</sup> Muitos detalhes do comportamento biológico e da apresentação histopatológica dos MCPFs metastáticos são parcialmente desconhecidos.

Linfócitos e células mononucleares associados ao câncer humano são descritos há mais de um século.<sup>13</sup> Wallace Clark usou o termo “infiltração linfocitária tumoral” para se referir às células imunes presentes no infiltrado inflamatório como parte da resposta do hospedeiro ao câncer.<sup>14</sup> Quando se trata de melanoma cutâneo, acredita-se que a presença dos linfócitos infiltrantes esteja associada a um desfecho favorável ao paciente, embora isso seja um tópico controverso.

Pesquisas sobre a influência da infiltração linfocitária, especificamente nos MCPFs, são escassas, e o fenômeno é

incipientemente compreendido. Assim, este estudo investigou a presença do infiltrado inflamatório tumoral (IIT) em MCPFs e a relação entre o IIT e a ocorrência de metástases.

## Métodos

### População e desenho experimental

Este estudo caso-controle retrospectivo foi realizado em dois centros (um na Itália e outro na região Sul do Brasil), a partir de dados encontrados nos registros dos serviços de patologia do Istituto Dermopatico dell’Immacolata (Roma, Itália) e da Irmandade Santa Casa de Misericórdia (Porto Alegre, Brasil), no período de dois anos (2017-2019). A avaliação histopatológica foi conduzida pelo serviço de patologia dos dois centros. Todas as lâminas histopatológicas foram novamente avaliadas por um terceiro especialista em patologia (AVH) da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, que definiu o diagnóstico histopatológico final.

As seguintes variáveis clínicas e histopatológicas foram observadas: sexo, topografia do melanoma, sítio de metástases, tempo entre o diagnóstico do melanoma e a detecção de metástases, subtipo de melanoma, índice de Breslow, fase de crescimento, presença de ulceração, regressão tumoral e presença de IIT.

A interpretação do IIT seguiu definições usadas por Fortes et al.:<sup>15</sup>

- Grau 1 (leve): poucos linfócitos infiltram o tumor focalmente ou multifocalmente ao longo ou na base do componente dérmico ( $\leq 30\%$  do componente estava infiltrado por linfócitos);
- Grau 2 (moderado): quantidades moderadas de linfócitos infiltram o tumor focalmente ou multifocalmente, mas não ao longo de toda a base do componente dérmico (31% a 64% do componente estava infiltrado por linfócitos);
- Grau 3 (marcado): uma banda contínua de linfócitos estava presente na base ou ao longo do componente dérmico de melanoma ( $\geq 65\%$  do componente estava infiltrado por linfócitos).

Para fins de análise, foram somados os casos de IIT moderado e marcado, que foram então comparados aos casos de IIT leve.

**Tabela 1** Perfil da amostra de pacientes com melanoma cutâneo primário fino (n = 50)

Variáveis clínicas e histológicas	Metastáticos (n = 22)	Não metastáticos (n = 28)	p
Sexo masculino, n (%)	14 (63,6)	13 (46,4)	0,354
Idade ao diagnóstico (média ± DP)	50,7 ± 18,6	56,2 ± 11,4	0,234
Sítio tumoral inicial, n (%)			
Cabeça	0/21 (0)	4/28 (14,3)	0,187
Tronco	14/21 (66,7)	15/28 (53,6)	
Membros	07/21 (33,3)	09/28 (32,1)	
Sítio metastático, n (%)			
Hematogênico	13 (56,5)		
Linfático	5 (21,7)		
Ambos	5 (21,7)		
Subtipo de melanoma			
Espalhamento superficial	19 (86,4)	26 (92,9)	0,499
Acral	02 (9,1)	02 (7,1)	
Outros	01 (4,5)	0 (0)	
Índice de Breslow (mm)	0,8 (0,2-1)	0,6 (0,2-1)	0,012
Fase de crescimento vertical, n (%)	12/15 (80) <sup>a</sup>	14/28 (50)	0,012
Ulceração, n (%)	05 (22,7)	05 (17,9)	0,732
Regressão, n (%)	09/20 (45)	8/28 (28,6)	0,386

<sup>a</sup> Fase de crescimento não avaliável em sete casos.

**Tabela 2** Relação entre infiltrado inflamatório tumoral (ITT) e ocorrência de metástases em melanoma cutâneo primário fino (MCPF)

Característica	MCPF metastático (n = 22)	MCPF não metastático (n = 28)	Odds ratio (95% IC)
IIT marcado a moderado	12 (54,5%)	19 (67,9%)	0,57 (0,18-1,80); p=0,338 0,68 (0,13-3,99); p=0,669 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ajustado por análise multivariada para índice de Breslow, sexo, idade do paciente e fase de crescimento tumoral.

## Aspectos éticos

O estudo seguiu os protocolos determinados pelo Comitê de Ética da instituição e foi aprovado sob o número 12447213.8.0000.5345. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado foi obtido dos pacientes ou de seus responsáveis legais. Os autores assinaram um documento concordando em preservar a anonimidade do paciente em relação ao uso de seus dados.

## Análise estatística

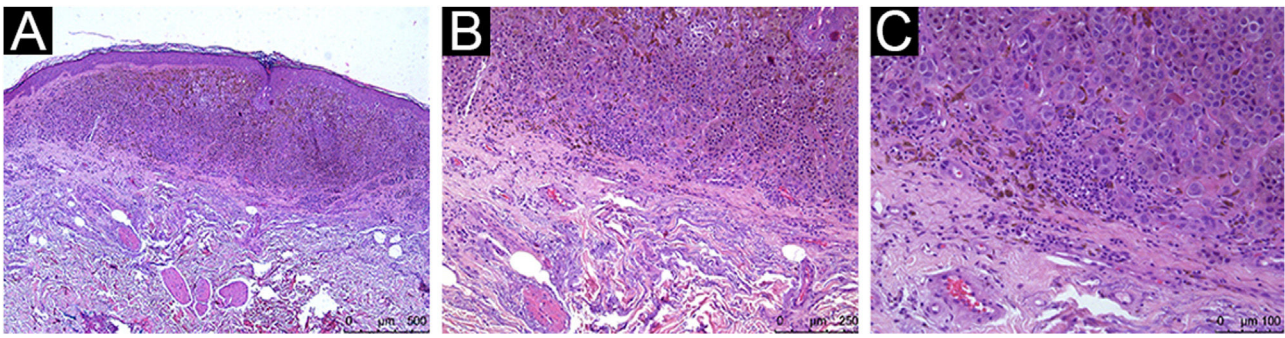
Os dados quantitativos foram apresentados como média e desvio padrão. Na presença de assimetria de dados, foi usada a mediana com valores mínimos e máximos. As variáveis categóricas foram contadas e transformadas em porcentagens. O teste *t* de Student ou seu correspondente não paramétrico (teste de Mann-Whitney) foi usado para comparação de dados quantitativos. O teste do Qui-Quadrado ou o teste exato de Fischer foi usado para as proporções, quando necessário. Os ajustes para possíveis efeitos confundidores foram conduzidos por regressão logística. O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados no SPSS, versão 22.0.

## Resultados

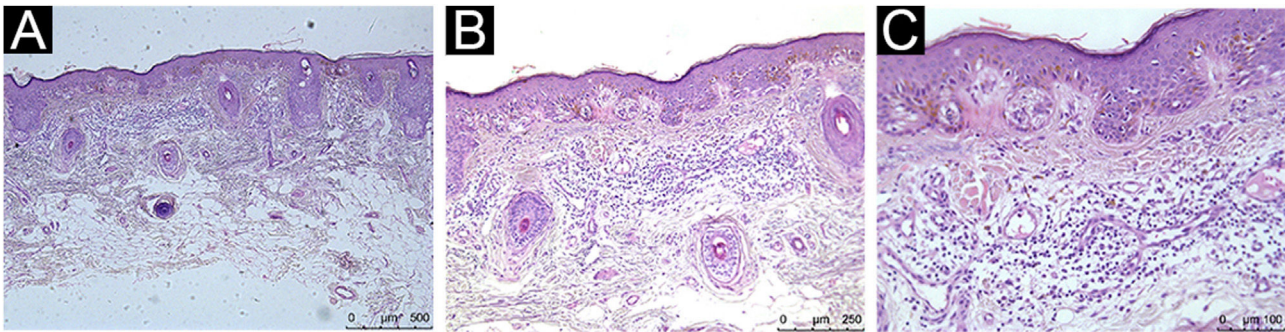
Este estudo incluiu 50 pacientes, dos quais 22 pacientes apresentavam MCPF metastático (grupo cutâneo metastático, CM) e 28 pacientes tinham MCPF não metastático (grupo cutâneo não metastático, CNM). A média de idade foi de 50,7 anos no grupo CM e de 56,2 anos no grupo CNM ( $p=0,234$ ). Homens predominaram no CM, enquanto no CNM o predomínio foi de mulheres (63,6% e 53,6%, respectivamente;  $p=0,354$ ). O tronco foi o sítio tumoral principal do tumor primário em ambos os grupos ( $p=0,187$ ), e o sítio principal de metástases foi o hematogênico, acometendo o pulmão em nove casos (39,1%) no CM.

O principal subtipo tumoral foi o espalhamento superficial, observado em 86,4% do CM e em 92,9% do CNM ( $p=0,499$ ). A espessura média de Breslow foi de 0,8 mm e 0,6 mm, respectivamente para CM e CNM ( $p=0,012$ ), e a presença de ulceração foi evidente em 22,7% do CM e em 17,9% do CNM ( $p=0,732$ ). Regressão histológica foi observada em 45% do CM e em 28,6% do CNM ( $p=0,386$ ). A **tabela 1** apresenta os dados gerais da amostra.

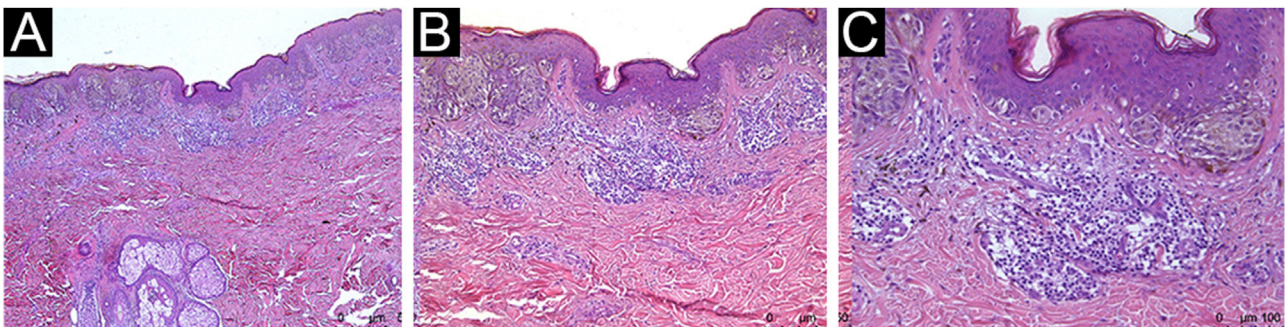
Todos os pacientes avaliados apresentaram IIT, com diferentes classificações quali-quantitativas (**tabela 2**). IIT moderado a marcado esteve presente em 54,5% do CM e



**Figura 1** Histopatológico evidenciando infiltrado inflamatório peritumoral leve. Hematoxilina & eosina. (A), Aumento de 4×. (B), Aumento de 10×. (C), Aumento de 20×



**Figura 2** Histopatológico evidenciando infiltrado inflamatório peritumoral moderado. Hematoxilina & eosina, (A), Aumento de 4×. (B), Aumento de 10×. (C), Aumento de 20×



**Figura 3** Histopatológico evidenciando infiltrado inflamatório tumoral marcado. Hematoxilina & eosina. (A), Aumento de 4×. (B), Aumento de 10×. (C), Aumento de 20×

em 68% do CNM. Para os dados brutos, obteve-se um *odds ratio* (OR) de 0,57 (95% IC 0,18-1,8;  $p=0,338$ ). A análise multivariada com ajustes para índice de Breslow, sexo e idade ao diagnóstico do melanoma foi aplicada, e a presença de IIT moderado a marcado apresentou OR de 0,68 (95% IC 0,13-3,99;  $p=0,669$ ). As **figuras 1, 2 e 3** mostram imagens histopatológicas de IIT leve, moderado e marcado em paciente com MCPF.

## Discussão

O papel da resposta imune no melanoma cutâneo vem ganhando atenção nos últimos anos, particularmente com o advento de terapias imunomoduladoras para a doença

avançada.<sup>16</sup> O IIT compreende um grupo heterogêneo de linfócitos que diferem entre si pela habilidade de potencializar o sistema imune em sua capacidade antitumoral.<sup>14</sup>

Vários estudos correlacionaram melhor sobrevida do melanoma cutâneo com a presença de IIT, em particular os infiltrados densos (marcados). Clark et al.<sup>17</sup> demonstraram que a intensidade do IIT é associada à sobrevida livre de doença, e Clemente et al.<sup>18</sup> encontraram um índice de sobrevida de 77% após cinco anos em pacientes com IIT denso, comparado com 53% naqueles com IIT não denso e 37% em pacientes sem IIT. Tuthill et al.<sup>19</sup> evidenciaram um índice de sobrevida de 100% após cinco anos e 93% após dez anos em pacientes com IIT denso.

No entanto, alguns estudos não revelam associação significativa entre IIT e índice de sobrevida em pacientes com

melanoma.<sup>14,20</sup> Esses resultados podem ser decorrentes da inclusão de dados sobre MCPFs que estão na fase de crescimento radial, visto que, durante essa fase, há pouco embasamento para considerar o IIT um preditor de resultados, ou em virtude da classificação errônea de linfócitos encontrados próximos ao tumor como sendo um IIT.<sup>21</sup>

No presente estudo, variáveis clínicas e histopatológicas estiveram de acordo com achados de estudos prévios.<sup>7,22,23</sup> Houve alta frequência da fase de crescimento vertical em pacientes com metástases em comparação àqueles livres de disseminação maligna ( $p=0,012$ ), com maior espessura de Breslow naqueles afetados por metástases ( $p=0,012$ ). Com relação à topografia, a maior ocorrência de melanoma foi no tronco, e o subtipo mais frequentemente encontrado foi o melanoma de espalhamento superficial. O sexo masculino foi o mais comum entre os pacientes metastáticos (63,6%). A presença de ulceração não é achado frequente nos MCPFs, mas, quando presente, altera o estadiamento do câncer de T1a a T1b (de acordo com o American Joint Committee on Cancer).<sup>24</sup> Neste estudo, não foi observada diferença na presença de ulceração entre os dois grupos. A regressão tumoral na histopatologia ocorre em 10% a 35% dos melanomas cutâneos.<sup>15,25</sup> Neste estudo, ela esteve mais presente em indivíduos metastáticos (45% vs. 28,6%;  $p=0,386$ ). Um estudo multicêntrico recente<sup>26</sup> relatou que a regressão é altamente relacionada com o IIT, mas apenas o IIT está significativamente associado com metástases linfonodais e sobrevida global em pacientes com melanoma (a regressão, isoladamente, não se associou aos desfechos).

Ainda que se admita a baixa incidência de metástases em pacientes com MCPF, quando comparado aos melanomas invasivos, há controvérsias na literatura quanto aos dados. Essas diferenças podem estar relacionadas à fase de diagnóstico do tumor primário ou a outros fatores do indivíduo e das características bioimunológicas de determinados tumores.<sup>7,8</sup>

Os dados do presente estudo não conseguiram atestar a proteção do IIT para o desenvolvimento de metástases, pois todos os pacientes avaliados, com e sem metástases, apresentavam o infiltrado. Ainda que os pacientes com MCPF não metastático apresentassem mais frequentemente IIT moderado a marcado, quando comparados aos pacientes metastáticos – 67,9% vs. 54,5%; respectivamente – não houve demonstração de significância estatística ( $OR=0,68$ ;  $p=0,669$ ).

A presença de IIT em todos os pacientes com melanomas finos (metastáticos ou não) neste estudo pode revelar que o papel das infiltrações linfocíticas seja o de tentar evitar precocemente que o melanoma progrida para a fase de maior invasão, ainda que não consiga evitar a disseminação metastática de alguns poucos MCPFs.

A limitação deste estudo decorre da pequena frequência de ocorrência de casos metastáticos nos MCPFs, com impacto no número amostral reduzido para a realização da avaliação. Por outro lado, o fato de neste estudo terem sido encontradas variáveis já estabelecidas na literatura quanto à caracterização do melanoma, incluindo fatores prognósticos como a espessura de Breslow e a fase de crescimento vertical, demonstra a adequada qualidade dos dados obtidos.

Estudos sobre o IIT são cada vez mais oportunos dada a importância conhecida do sistema imunológico na determinação do comportamento do câncer e o papel emergente da inibição do controle imunológico no tratamento do melanoma. Para resultados mais consistentes, sugere-se a condução de estudos longitudinais e com maior número amostral. Como perspectiva, a caracterização do imunofenótipo do IIT pode trazer informações relevantes. Por fim, é importante ressaltar que, antes de serem adotados na prática clínica, os biomarcadores tumorais devem ter validação clínica e analítica, além de demonstração de utilidade clínica.<sup>27</sup>

## Conclusão

Todos os pacientes com MCPF apresentaram IIT, e não houve diferenças estatísticas detectáveis entre metastáticos e não metastáticos, ainda que a frequência de IIT marcado a moderado tenha ocorrido, principalmente em MCPF não metastático.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Mariele Bevilaqua: Concepção e desenho do estudo; levantamento de dados; análise ou interpretação dos dados; análise estatística, redação do artigo; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final do manuscrito.

Maria Carolina Rey: Levantamento de dados; análise ou interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Gian Carlo Antonini Cappellini: Levantamento de dados; análise ou interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final do manuscrito.

Felice Riccardi: Levantamento de dados; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final do manuscrito.

Cristina Fortes: Levantamento de dados; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final do manuscrito.

Adriana Vial Roehe: Levantamento de dados; análise ou interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final do manuscrito.

Renan Rangel Bonamigo: Concepção e desenho do estudo; redação do artigo; revisão crítica do conteúdo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Tatiane Wittee Neetzow Nunes, ao Dr. Jeferson Kawcyk de Oliveira, à Dra. Helena Andrade e a Cristiane Bundchen pelo interesse neste estudo.

## Referências

- Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392:971–84.
- Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*. 2007;25:1129–34.
- Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer*. 2010;126:450–8.
- Salerni G, Lovatto L, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Melanomas detected in a follow-up program compared with melanomas referred to a melanoma unit. *Arch Dermatol*. 2011;147:549–55.
- Kovalyshyn I, Dusza SW, Siamas K, Halpern AC, Argenziano G, Marghoob AA. The impact of physician screening on melanoma detection. *Arch Dermatol*. 2011;147:1269–75.
- Nufer KL, Raphael AP, Soyer HP. Dermoscopy and overdiagnosis of melanoma in situ. *JAMA Dermatol*. 2018;154:398–9.
- Kalady MF, White RR, Johnson JL, Tyler DS, Seigler HF. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Ann Surg*. 2003;238:528–35.
- Mansson-Brahme E, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlöf B, Ringborg U, Rutqvist LE. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Cancer*. 1994;73:2324–32.
- Mihic-Probst D, Shea C, Duncan L, de la Fouchardiere A, Landman G, Landsberg J, et al. Update on thin melanoma: outcome of an international workshop. *Adv Anat Pathol*. 2016;23:24–9.
- Elder DE. Thin melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:342–6.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201–17.
- Blessing K, McLaren KM, McLean A, Davidson P. Thin malignant melanomas (less than 1.5 mm) with metastasis: a histological study and survival analysis. *Histopathology*. 1990;17:389–95.
- Mihm MC Jr, Mule JJ. Reflections on the histopathology of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma and the host immune response. *Cancer Immunol Res*. 2015;3:827–35.
- Lee N, Zakka LR, Mihm MC Jr, Schatton T. Tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology*. 2016;48:177–87.
- Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Zappala A, Annessi G, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict cutaneous melanoma survival. *Melanoma Res*. 2015;25:306–11.
- Sinnamon AJ, Sharon CE, Song Y, Neuwirth MG, Elder DE, Xu X, et al. The prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for primary melanoma varies by sex. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:245–51.
- Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1893–904.
- Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1996;77:1303–10.
- Tuthill RJ, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Sondak VK, Southwest Oncology G. Risk assessment in localized primary cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study evaluating nine factors and a test of the Clark logistic regression prediction model. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:504–11.
- Pandolfi F, Boyle LA, Trentin L, Kurnick JT, Isselbacher KJ, Gattoni-Celli S. Expression of HLA-A2 antigen in human melanoma cell lines and its role in T-cell recognition. *Cancer Res*. 1991;51:3164–70.
- Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol*. 2004;86:172–8.
- Richetta AG, Valentini V, Marraffa F, Paolino G, Rizzolo P, Silvestri V, et al. Metastases risk in thin cutaneous melanoma: prognostic value of clinical-pathologic characteristics and mutation profile. *Oncotarget*. 2018;9:32173–81.
- Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg*. 1988;208:150–61.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:472–92.
- Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, Piana S, Argenziano G, Longo C. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:2030–7.
- Morrison S, Han G, Elenwa F, Vetto JT, Fowler G, Leong SP, et al. Is there a relationship between TILs and regression in melanoma? *Ann Surg Oncol*. 2022;29:2854–66.
- Wein L, Savas P, Luen SJ, Virassamy B, Salgado R, Loi S. Clinical validity and utility of tumor-infiltrating lymphocytes in routine clinical practice for breast cancer patients: current and future directions. *Front Oncol*. 2017;7:156.