

Epidemiologia e manejo clínico do câncer de pele melanoma: uma revisão narrativa

Epidemiology and clinical management of melanoma skin cancer: a systematic narrative

Epidemiología y manejo clínico del cáncer de piel melanoma: una revisión narrativo

DOI: 10.5281/zenodo.17473590

Recebido: 15 dez 2024

Aprovado: 21 dez 2024

Lucas Prestes Delgado

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (Uninove)

Endereço (institucional): São Paulo, São Paulo, Brasil

Manuella do Nascimento Regis

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (Uninove)

Endereço (institucional): São Paulo, São Paulo, Brasil

Daniel Caldas

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

Endereço (institucional): Araguaína, Tocantins, Brasil

Santiago Vanderlei Ribeiro

Graduando em Medicina

Instituição: FESAR - AFYA

Endereço (institucional): Conceição do Araguaia, Pará, Brasil

Izabela Carvalho Reis

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins

Endereço (institucional): Araguaína, Tocantins, Brasil

Davi Maxwell Brunetta D'Albuquerque Lima Barreiros

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC)

Endereço (institucional): Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil

Gizlayne Olivia Silva Ramos

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas - Santa Inês (AFYA)

Endereço (institucional): Santa Inês, Maranhão, Brasil

RESUMO

O melanoma cutâneo é um tumor de pele altamente agressivo, caracterizado por sua heterogeneidade, propensão à disseminação metastática e resistência a tratamentos citotóxicos. Embora menos comum que outros tipos de câncer de pele, sua alta capacidade invasiva e mortalidade têm despertado maior atenção. A incidência da doença tem

crescido significativamente, particularmente em populações ocidentais, devido à exposição à radiação ultravioleta e outros fatores de risco como idade avançada, fototipo claro e histórico de nevos displásicos. Avanços no diagnóstico precoce e na introdução de imunoterapias e terapias-alvo têm melhorado os desfechos clínicos, mas desafios como resistência terapêutica e falta de biomarcadores confiáveis ainda limitam o manejo da doença. Este estudo busca sintetizar o conhecimento sobre a epidemiologia, diagnóstico e manejo do melanoma, contribuindo para o desenvolvimento de práticas clínicas mais eficazes e personalizadas. Esta revisão narrativa analisou publicações das últimas duas décadas sobre o melanoma cutâneo, enfocando a epidemiologia, manifestações clínicas e estratégias terapêuticas. Foram selecionados artigos indexados nas bases PubMed, LILACS e Scielo, utilizando termos relacionados a "melanoma cutâneo", "epidemiologia", "imunoterapia" e "estratégias terapêuticas". Os critérios de inclusão abrangeram estudos sobre pacientes diagnosticados com melanoma, desde os estágios iniciais até os avançados, que abordassem fatores de risco, diagnóstico, tratamentos e desfechos clínicos. Apenas artigos publicados em português, inglês e espanhol foram aceitos. Estudos com mais de 10 anos, que não apresentassem dados clínicos consistentes ou não diferenciavam os subtipos de melanoma, foram excluídos. Os dados foram analisados com o objetivo de identificar tendências no manejo clínico e lacunas na literatura, avaliando a eficácia das terapias disponíveis e destacando a importância de abordagens multidisciplinares. Foram identificados 100 artigos, dos quais 50 passaram por análise completa. Apenas 6 estudos foram selecionados para a revisão final, alinhados aos objetivos deste trabalho. Os artigos abordaram avanços como a introdução de inibidores de checkpoint imunológico e terapias-alvo, que aumentaram a sobrevida em casos avançados. Estratégias emergentes, como nanopartículas terapêuticas, também mostraram potencial para otimizar o tratamento. As imunoterapias, como os inibidores de PD-1, destacaram-se por melhorar a sobrevida livre de progressão e global, especialmente em casos metastáticos. Já as terapias direcionadas, como os inibidores de BRAF e MEK, mostraram resultados promissores em pacientes com mutações específicas. Apesar desses avanços, desafios como toxicidade, resistência terapêutica e a necessidade de biomarcadores preditivos mais eficazes foram apontados. Além disso, estratégias adjuvantes, como o uso de imunoterapias após ressecção cirúrgica, demonstraram redução significativa de recorrências, especialmente em estágios iniciais de alto risco. No entanto, a aplicação de técnicas emergentes, como terapia fotodinâmica e combinações terapêuticas, requer mais investigações para validar sua eficácia e segurança. Os avanços terapêuticos no manejo do melanoma cutâneo têm transformado a doença em uma condição potencialmente gerenciável, especialmente com a introdução de imunoterapias e terapias-alvo. No entanto, lacunas permanecem, como a necessidade de terapias mais seguras, estratégias para superar a resistência e biomarcadores preditivos mais precisos. Futuras pesquisas devem explorar novas combinações terapêuticas e tecnologias emergentes para otimizar o diagnóstico e personalizar os tratamentos. Além disso, a ampliação de ensaios clínicos e o foco em prevenção e diagnóstico precoce são essenciais para reduzir o impacto global do melanoma e melhorar os desfechos clínicos.

Palavras-chave: melanoma cutâneo, imunoterapia, terapias-alvo, epidemiologia.

ABSTRACT

Cutaneous melanoma is a highly aggressive skin tumor characterized by its heterogeneity, propensity for metastatic spread, and resistance to cytotoxic treatments. Although less common than other types of skin cancer, its high invasive capacity and mortality have drawn significant attention. The incidence of the disease has increased considerably, particularly in Western populations, due to ultraviolet radiation exposure and other risk factors such as advanced age, light skin phototype, and a history of dysplastic nevi. Advances in early diagnosis and the introduction of immunotherapies and targeted therapies have improved clinical outcomes, but challenges such as therapeutic resistance and the lack of reliable biomarkers still limit disease management. This study aims to synthesize knowledge on the epidemiology, diagnosis, and management of melanoma, contributing to the development of more effective and personalized clinical practices. This systematic review analyzed publications from the last two decades on cutaneous melanoma, focusing on epidemiology, clinical manifestations, and therapeutic strategies. Articles indexed in PubMed, LILACS, and Scielo databases using terms related to "cutaneous melanoma," "epidemiology," "immunotherapy," and "therapeutic strategies" were selected. Inclusion criteria encompassed studies on patients diagnosed with melanoma, from early to advanced stages, addressing risk factors, diagnosis, treatments, and clinical outcomes. Only articles published in Portuguese, English, and Spanish were accepted. Studies older than ten years, lacking consistent clinical data, or failing to differentiate melanoma subtypes were excluded. Data were analyzed to identify trends in clinical management and gaps in the literature, assessing the effectiveness of available therapies

and emphasizing the importance of multidisciplinary approaches. A total of 100 articles were identified, 50 of which underwent full analysis. Only six studies were selected for the final review, aligned with the objectives of this work. The articles discussed advances such as the introduction of immune checkpoint inhibitors and targeted therapies, which improved survival in advanced cases. Emerging strategies, such as therapeutic nanoparticles, also showed potential for optimizing treatment. Immunotherapies, like PD-1 inhibitors, stood out for improving progression-free and overall survival, especially in metastatic cases. Targeted therapies, such as BRAF and MEK inhibitors, showed promising results in patients with specific mutations. Despite these advances, challenges such as toxicity, therapeutic resistance, and the need for more effective predictive biomarkers were highlighted. Furthermore, adjuvant strategies, such as the use of immunotherapies after surgical resection, demonstrated significant recurrence reduction, particularly in early high-risk stages. However, the application of emerging techniques, such as photodynamic therapy and therapeutic combinations, requires further research to validate their efficacy and safety. Therapeutic advances in managing cutaneous melanoma have transformed the disease into a potentially manageable condition, especially with the introduction of immunotherapies and targeted therapies. However, gaps remain, such as the need for safer therapies, strategies to overcome resistance, and more precise predictive biomarkers. Future research should explore new therapeutic combinations and emerging technologies to optimize diagnosis and personalize treatments. Additionally, expanding clinical trials and focusing on prevention and early diagnosis are essential to reduce the global impact of melanoma and improve clinical outcomes.

Keywords: cutaneous melanoma, immunotherapy, targeted therapies, epidemiology.

RESUMEN

El melanoma cutáneo es un tumor de piel altamente agresivo, caracterizado por su heterogeneidad, propensión a la diseminación metastásica y resistencia a los tratamientos citotóxicos. Aunque menos común que otros tipos de cáncer de piel, su alta capacidad invasiva y mortalidad han llamado una atención significativa. La incidencia de la enfermedad ha aumentado considerablemente, particularmente en las poblaciones occidentales, debido a la exposición a la radiación ultravioleta y otros factores de riesgo, como la edad avanzada, el fototipo claro y un historial de nevos displásicos. Los avances en el diagnóstico temprano y la introducción de inmunoterapias y terapias dirigidas han mejorado los resultados clínicos, pero desafíos como la resistencia terapéutica y la falta de biomarcadores confiables aún limitan el manejo de la enfermedad. Este estudio tiene como objetivo sintetizar el conocimiento sobre la epidemiología, diagnóstico y manejo del melanoma, contribuyendo al desarrollo de prácticas clínicas más efectivas y personalizadas. Esta revisión narrativa analizó publicaciones de las últimas dos décadas sobre el melanoma cutáneo, enfocándose en la epidemiología, manifestaciones clínicas y estrategias terapéuticas. Se seleccionaron artículos indexados en las bases de datos PubMed, LILACS y Scielo, utilizando términos relacionados con "melanoma cutáneo", "epidemiología", "inmunoterapia" y "estrategias terapéuticas". Los criterios de inclusión abarcaron estudios sobre pacientes diagnosticados con melanoma, desde etapas iniciales hasta avanzadas, que abordaran factores de riesgo, diagnóstico, tratamientos y resultados clínicos. Solo se aceptaron artículos publicados en portugués, inglés y español. Se excluyeron estudios de más de 10 años, que carecían de datos clínicos consistentes o no diferenciaban los subtipos de melanoma. Se analizaron los datos con el objetivo de identificar tendencias en el manejo clínico y brechas en la literatura, evaluando la eficacia de las terapias disponibles y destacando la importancia de enfoques multidisciplinarios. Se identificaron 100 artículos, de los cuales 50 se sometieron a un análisis completo. Solo seis estudios fueron seleccionados para la revisión final, alineados con los objetivos de este trabajo. Los artículos discutieron avances como la introducción de inhibidores de puntos de control inmunológico y terapias dirigidas, que mejoraron la supervivencia en casos avanzados. Estrategias emergentes, como nanopartículas terapéuticas, también mostraron potencial para optimizar el tratamiento. Las inmunoterapias, como los inhibidores de PD-1, se destacaron por mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general, especialmente en casos metastásicos. Las terapias dirigidas, como los inhibidores de BRAF y MEK, mostraron resultados prometedores en pacientes con mutaciones específicas. A pesar de estos avances, se destacaron desafíos como la toxicidad, la resistencia terapéutica y la necesidad de biomarcadores predictivos más efectivos. Además, las estrategias adyuvantes, como el uso de inmunoterapias después de la resección quirúrgica, demostraron una reducción significativa de las recurrencias, particularmente en etapas iniciales de alto riesgo. Sin embargo, la aplicación de técnicas emergentes, como la terapia fotodinámica y combinaciones terapéuticas, requiere más investigaciones para validar su eficacia y seguridad. Los avances terapéuticos en el manejo del melanoma cutáneo han transformado la enfermedad en una condición

potencialmente manejable, especialmente con la introducción de inmunoterapias y terapias dirigidas. Sin embargo, persisten brechas, como la necesidad de terapias más seguras, estrategias para superar la resistencia y biomarcadores predictivos más precisos. Las investigaciones futuras deberían explorar nuevas combinaciones terapéuticas y tecnologías emergentes para optimizar el diagnóstico y personalizar los tratamientos. Además, la ampliación de los ensayos clínicos y el enfoque en la prevención y el diagnóstico temprano son esenciales para reducir el impacto global del melanoma y mejorar los resultados clínicos.

Palabras clave: melanoma cutáneo, inmunoterapia, terapias dirigidas, epidemiología.

1. INTRODUÇÃO

O melanoma maligno humano é um tumor de pele altamente agressivo que é caracterizado por sua extraordinária heterogeneidade, propensão para disseminação para órgãos distantes e resistência a agentes citotóxicos (ALAMODI et al., 2016).

Embora o melanoma seja menos comum em comparação com outros cânceres de pele, ele tem atraído maior atenção devido às suas características altamente invasivas e metastáticas. Trata-se de um distúrbio multietiológico com incidência crescente, originado dos melanócitos situados na base da epiderme (ZHAO et al., 2023).

Os fatores de risco para melanoma maligno cutâneo incluem radiação ultravioleta da exposição ao sol, tipo de pele Fitzpatrick I ou II, histórico de nevos displásicos, bronzamento artificial, idade avançada e histórico pessoal ou familiar de melanoma (LAUTERS, BROWN, HARRINGTON, 2024).

Em populações ocidentais, a incidência de melanoma cutâneo aumentou significativamente ao longo das décadas, passando de cerca de um caso por 100.000 habitantes por ano na década de 1950 para 30-50 casos atualmente. Entre 90% e 95% desse crescimento é atribuído à exposição à radiação ultravioleta (UV). Nas últimas décadas, melanomas finos, com espessura tumoral de até 1 mm, têm sido diagnosticados com maior frequência. Atualmente, em países da Europa Ocidental e nos Estados Unidos, 60% a 70% dos melanomas recém-diagnosticados apresentam espessura tumoral igual ou inferior a 1 mm. Não há um limite de espessura abaixo do qual a metástase não possa ocorrer, e devido à alta prevalência de melanomas finos, mais pacientes morrem de tumores T1 do que de tumores T4 em números absolutos (GARBE et al., 2022).

A imunoterapia, por sua vez, revolucionou o tratamento e o prognóstico do melanoma cutâneo. Antes da aprovação da interleucina-2 em alta dose (HD IL-2) pela FDA, em 1998, para tratar melanoma metastático, a quimioterapia padrão oferecia apenas benefícios de sobrevida de curto prazo para poucos pacientes em estágio avançado, e a maioria dos casos ressecáveis apresentava recidiva após a cirurgia. Embora a HD IL-2 tenha proporcionado sobrevida prolongada para uma pequena parcela de pacientes, sua toxicidade e os desafios logísticos restringiram seu uso a centros especializados. A introdução dos inibidores

de checkpoint imunológico (ICIs), administráveis em regime ambulatorial, trouxe melhorias significativas na sobrevida global de pacientes com melanoma avançado (PAVLICK et al., 2023).

O melanoma cutâneo é uma das formas mais agressivas de câncer de pele, com crescente incidência global e alto potencial metastático. Apesar dos avanços terapêuticos, como imunoterapias e terapias-alvo, desafios como toxicidade, resistência e falta de biomarcadores preditivos eficazes ainda limitam os resultados clínicos. Este estudo justifica-se pela necessidade de integrar conhecimentos sobre a epidemiologia e manejo do melanoma, destacando tendências, lacunas e oportunidades para melhorar o diagnóstico, tratamento e qualidade de vida dos pacientes. A revisão narrativa visa orientar práticas clínicas e pesquisas futuras, contribuindo para intervenções mais eficazes e personalizadas.

2. METODOLOGIA

Esta revisão narrativa tem como objetivo investigar a epidemiologia, as manifestações clínicas e as estratégias de manejo do melanoma cutâneo, com ênfase nas atualizações terapêuticas e no impacto dessas abordagens na evolução clínica e prognóstico dos pacientes. A revisão abrange publicações das últimas duas décadas, buscando evidenciar como a identificação precoce, o diagnóstico preciso e os avanços nos tratamentos têm contribuído para a melhoria da sobrevida, a redução de recorrências e a qualidade de vida dos pacientes.

Foram selecionados artigos relevantes publicados nos últimos 10 anos em bases de dados científicas como PubMed, LILACS e Scielo, utilizando termos indexados no DeCS relacionados a “melanoma cutâneo”, “epidemiologia do melanoma”, “imunoterapia” e “estratégias terapêuticas”.

Os critérios de inclusão consideraram estudos envolvendo pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo, desde os estágios iniciais até os avançados. Foram incluídos trabalhos que discutiram aspectos como fatores de risco, manifestações clínicas, intervenções terapêuticas, prognóstico e impacto funcional dos tratamentos. Apenas artigos publicados em português, inglês e espanhol foram aceitos.

Os critérios de exclusão eliminaram estudos publicados há mais de 10 anos, aqueles que não diferenciavam claramente os subtipos de melanoma ou que não apresentavam dados relevantes sobre os desfechos clínicos. Também foram desconsiderados artigos que não exploravam as abordagens terapêuticas ou que careciam de metodologias robustas e dados clínicos consistentes.

Na análise dos dados, o foco foi identificar tendências e padrões no manejo clínico do melanoma, além de lacunas existentes na literatura sobre a eficácia das terapias utilizadas. A revisão também destaca a importância do acompanhamento integral e multidisciplinar para o manejo eficaz do melanoma e para o aprimoramento contínuo das estratégias terapêuticas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de seleção dos estudos para esta revisão sobre o melanoma cutâneo foi conduzido de forma rigorosa e sistemática. Inicialmente, foram identificados 100 artigos que abordavam os aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos do melanoma, com foco em como as estratégias de manejo impactam o curso clínico, a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. A análise priorizou estudos que investigaram o diagnóstico, as intervenções terapêuticas e as abordagens preventivas para reduzir recorrências e melhorar os desfechos clínicos.

A seleção foi realizada em duas etapas. Na primeira fase, houve uma triagem criteriosa dos títulos e resumos, com exclusão de estudos que não atendiam aos critérios de inclusão, como aqueles que não diferenciavam os subtipos de melanoma ou que não forneciam dados clínicos relevantes sobre o manejo da doença. Trabalhos que abordavam outros tipos de câncer de pele não relacionados ao melanoma também foram excluídos.

Na segunda etapa, 50 artigos que passaram pela triagem inicial foram submetidos a uma leitura completa. Destes, apenas 6 estudos foram selecionados para a análise final, por apresentarem maior alinhamento com os objetivos desta revisão. Os artigos incluídos forneceram informações detalhadas sobre o impacto do melanoma no prognóstico, na eficácia do tratamento com imunoterapias, terapias-alvo baseadas em mutações genéticas e estratégias emergentes.

O artigo intitulado "Diretriz de prática clínica da Sociedade de Imunoterapia do Câncer (SITC) sobre imunoterapia para o tratamento do melanoma, versão 3.0", de autoria de Anna C. Pavlick e colaboradores, apresenta um panorama abrangente sobre a transformação do manejo clínico do melanoma cutâneo devido à introdução da imunoterapia. Desde a aprovação inicial dos inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) direcionados ao PD-1 (como nivolumabe e pembrolizumabe), combinados com agentes anti-CTLA-4 (ipilimumabe) ou mais recentemente anti-LAG-3 (relatlimabe), houve progressos substanciais na sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS). Essas abordagens são particularmente impactantes para pacientes com melanoma metastático, com dados sugerindo um potencial de cura para uma proporção significativa de pacientes com doença avançada. No contexto adjuvante, a aplicação dos ICIs após a ressecção cirúrgica demonstrou uma melhora expressiva na sobrevida livre de recorrência (RFS), especialmente em pacientes de alto risco. Estrategicamente, a imunoterapia neoadjuvante – administrada antes da cirurgia – está emergindo como uma ferramenta valiosa, não apenas para melhorar os desfechos, mas também para ajudar na identificação precoce de pacientes que responderão favoravelmente ao tratamento, poupando-os de intervenções cirúrgicas extensas.

Além disso, novas abordagens terapêuticas, como viroterapia oncolítica e terapias específicas para subtipos raros, como o melanoma uveal e mucoso, estão ganhando relevância. No entanto, o artigo destaca que marcadores tradicionais, como a expressão de PD-L1, TMB e status de reparo de DNA, ainda não são suficientemente preditivos para orientar decisões clínicas robustas. Assim, esforços estão sendo concentrados no desenvolvimento de biomarcadores mais confiáveis, como DNA tumoral circulante (ctDNA), perfis de expressão gênica (GEP) e microbiota intestinal, para personalizar ainda mais o tratamento. Os desafios permanecem significativos, incluindo a toxicidade associada a combinações altamente eficazes, como anti-PD-1 mais anti-CTLA-4, e a necessidade de tratamentos adaptados para populações específicas, como pacientes com sistemas imunológicos alterados ou excluídos de ensaios clínicos. O painel da SITC também enfatizou a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para avaliar pacientes e monitorar respostas ao tratamento.

Por fim, o artigo reforça que, apesar das grandes conquistas, as projeções de aumento na incidência global de melanoma – estimadas em 510.000 novos casos e 96.000 mortes anuais até 2040 – tornam ainda mais crucial a implementação e ampliação dessas estratégias de tratamento em todo o mundo. A diretriz busca não apenas padronizar as melhores práticas, mas também garantir que os avanços terapêuticos sejam acompanhados por cuidados que maximizem a qualidade de vida e o suporte psicológico para os sobreviventes.

O artigo "Melanoma: Diagnóstico e Tratamento", de Rebeca Lauters, Ashley Dianne Brown e Kari-Claudia Allen Harrington, descreve avanços no manejo do melanoma maligno cutâneo, que representa 5% dos diagnósticos de câncer e é o quinto mais comum nos Estados Unidos. Fatores de risco incluem exposição à radiação ultravioleta, tipos de pele Fitzpatrick I e II, histórico de nevos displásicos, bronzeamento artificial, idade avançada e antecedentes pessoais ou familiares de melanoma. Ferramentas como o mnemônico ABCDE, o sinal do "patinho feio" e a dermatoscopia auxiliam no diagnóstico precoce, sendo a biópsia indicada para lesões pigmentadas suspeitas, preferencialmente com técnicas que garantam uma medição precisa da profundidade de Breslow.

O tratamento inicial consiste na excisão local ampla, com margens adequadas realizadas por dermatologistas ou cirurgiões. Lesões finas com profundidade de Breslow inferior a 0,8 mm geralmente não necessitam de tratamentos adicionais e apresentam excelente prognóstico. Já lesões mais profundas (acima de 0,8 mm) podem demandar biópsias de linfonodo sentinela, dissecação linfonodal completa, análise de mutações genéticas e imunoterapia sistêmica. A introdução das imunoterapias, especialmente para os estágios avançados (III e IV), melhorou consideravelmente as taxas de sobrevida em 5 anos: 74,8% para estágio III e 35% para estágio IV, em comparação com 62,6% e 16% no período anterior à imunoterapia

(1975 a 2011). Esses avanços ilustram o impacto significativo de abordagens personalizadas, tanto no diagnóstico quanto no manejo, promovendo melhores desfechos clínicos.

O trabalho "Prognóstico de pacientes com melanoma primário estágio I e II de acordo com o American Joint Committee on Cancer versão 8 validado em duas coortes independentes: implicações para o tratamento adjuvante", de Claus Garbe e colaboradores, investigou a sobrevida específica do melanoma em pacientes classificados nos estágios I e II conforme a classificação AJCC versão 8. O estudo avaliou duas coortes independentes, uma exploratória com 6.725 pacientes e outra confirmatória com 10.819 pacientes, comparando as taxas de sobrevida específicas do melanoma (MSS) em 5 e 10 anos com os dados previamente publicados pelo International Melanoma Database and Discovery Platform (IMDDP). Os resultados revelaram que as taxas de MSS para os estágios IA a IIC nas coortes estudadas foram consistentemente inferiores às do IMDDP. Por exemplo, no estágio IIA, as taxas de MSS em 10 anos foram de 80,7%-83,1% nas coortes alemãs, enquanto os dados do IMDDP relatavam 88%. Diferenças semelhantes foram observadas em todos os outros estágios. Essas discrepâncias destacam a necessidade de ajustes nas estratégias de manejo e maior consideração para tratamentos adjuvantes, especialmente para os estágios IB e IIA, que apresentam riscos relevantes de recidiva.

O estudo também discutiu o impacto da imunoterapia adjuvante em pacientes de alto risco. Ensaios clínicos recentes, como o Keynote-716, demonstraram que o uso de pembrolizumabe reduziu significativamente o risco de recorrência em melanomas ressecáveis nos estágios IIB e IIC, levando à aprovação pelo FDA em 2021 para esses casos. As descobertas reforçam a importância de estratégias de vigilância mais robustas e a necessidade de ampliar os critérios de inclusão para ensaios clínicos envolvendo estágios iniciais da doença. Além disso, o artigo sugere que a estratificação de risco por meio de biomarcadores emergentes, como perfis de expressão gênica, pode melhorar a precisão no prognóstico e nas decisões terapêuticas. No entanto, limitações do estudo incluem o uso de coortes históricas, que podem não refletir os avanços terapêuticos mais recentes, e possíveis vieses na composição das amostras. Essas observações têm implicações significativas para o desenho de ensaios clínicos futuros e para a personalização das abordagens terapêuticas no manejo do melanoma.

Outro estudo, denominado "Novas estratégias no tratamento do melanoma usando nanopartículas de prata", de Jiuhong Zhao, Nan Gao, Jiaqi Xu, Xiaoguang Zhu, Guixia Ling e Peng Zhang, destaca os avanços no uso de nanopartículas de prata (AgNPs) no tratamento do melanoma. As AgNPs têm ganhado atenção devido às suas propriedades antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatórias e antitumorais, que as tornam promissoras tanto na prevenção quanto no tratamento do melanoma cutâneo. O estudo explora

as aplicações terapêuticas dessas nanopartículas em estratégias como terapia fotodinâmica (PDT), terapia fototérmica (PTT) e quimioterapia.

Os resultados indicam que as AgNPs podem atuar como agentes terapêuticos diretos ou como nanocarreadores de fármacos, promovendo a liberação controlada e direcionada de medicamentos para células tumorais. Além disso, elas podem ser combinadas com outros materiais para potencializar a eficácia dos tratamentos, especialmente na destruição de células tumorais. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que AgNPs são eficazes contra células de melanoma, sendo capazes de suprimir a proliferação tumoral e combater infecções bacterianas associadas. Apesar das propriedades benéficas, o artigo alerta para a necessidade de mais pesquisas sobre a toxicidade a longo prazo, a degradação lenta e os potenciais efeitos adversos das AgNPs. Essas limitações precisam ser abordadas para ampliar sua aplicação clínica e garantir segurança e eficácia no tratamento de pacientes com melanoma. A pesquisa reforça o papel das AgNPs como uma abordagem emergente e versátil, com implicações promissoras para o futuro da oncologia e do manejo do melanoma cutâneo.

O artigo "Novidades em melanoma cutâneo", de C. Longvert e P. Saiag, explora os avanços recentes no tratamento e manejo do melanoma cutâneo. A incidência de melanoma tem aumentado desde a década de 1980, e o tratamento padrão para estágios localizados continua sendo a cirurgia. Entretanto, devido ao alto potencial metastático do melanoma, o prognóstico para casos avançados era historicamente desfavorável. Desde 2011, houve uma revolução terapêutica baseada no avanço do conhecimento sobre os mecanismos moleculares do melanoma e da imunologia tumoral.

Atualmente, duas estratégias terapêuticas principais estão disponíveis para casos avançados. A imunoterapia, com inibidores de checkpoint imunológico, tem como objetivo intensificar a resposta imune antitumoral. Já as terapias direcionadas, como os inibidores de BRAF e MEK, são indicadas para melanomas com mutação BRAF V600. Essas abordagens elevaram a sobrevida global de pacientes para dois anos ou mais, com possibilidade de cura em alguns casos. No entanto, os tratamentos ainda apresentam limitações, como taxas de resposta incompletas, toxicidade e possibilidade de resistência.

O artigo também destaca a eficácia dessas terapias no contexto adjuvante, especialmente em melanomas de alto risco, reduzindo o risco de recorrência. Pesquisas em andamento buscam identificar biomarcadores preditivos que possam orientar melhor a escolha terapêutica e otimizar os resultados. Além disso, combinações terapêuticas estão sendo investigadas para melhorar ainda mais as taxas de resposta e mitigar os efeitos adversos.

4. CONCLUSÃO

Os avanços recentes no manejo do melanoma cutâneo refletem uma transformação significativa na abordagem terapêutica da doença, especialmente devido à introdução de imunoterapias e terapias direcionadas. As imunoterapias, como os inibidores de checkpoint imunológico, e os tratamentos direcionados, como os inibidores de BRAF e MEK para pacientes com mutações específicas, têm aumentado de maneira notável a sobrevida global e a chance de cura em casos avançados. Além disso, as nanopartículas de prata emergem como uma abordagem promissora, oferecendo possibilidades terapêuticas e diagnósticas inovadoras. Apesar desses progressos, os desafios ainda são evidentes, incluindo a necessidade de reduzir toxicidades, superar a resistência terapêutica e garantir maior acessibilidade aos tratamentos.

Os estudos também destacam a importância de identificar biomarcadores preditivos mais confiáveis, como DNA tumoral circulante e perfis de expressão gênica, para refinar a escolha das estratégias terapêuticas e promover uma medicina mais personalizada. O uso adjuvante de imunoterapias, especialmente em estágios iniciais de alto risco, tem mostrado eficácia na redução das taxas de recorrência, mas a aplicação de novas técnicas, como a terapia fotodinâmica e a combinação de tratamentos, pode ampliar ainda mais esses benefícios.

No entanto, lacunas permanecem na compreensão dos efeitos a longo prazo de algumas terapias, como nanopartículas, e na adaptação de tratamentos para populações específicas, incluindo idosos e pacientes imunocomprometidos. As altas taxas de mortalidade associadas ao melanoma reforçam a urgência de avanços contínuos, não apenas para melhorar os tratamentos disponíveis, mas também para ampliar as estratégias de prevenção e diagnóstico precoce.

Assim, futuros esforços devem focar no desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras, na expansão de ensaios clínicos para incluir populações diversas e na integração de tecnologias emergentes para monitoramento e personalização do cuidado. Esses passos são essenciais para reduzir o impacto global do melanoma e transformar a doença em uma condição cada vez mais gerenciável.

REFERÊNCIAS

Alamodi, Abdulhadi A et al. "Cancer stem cell as therapeutic target for melanoma treatment." *Histology and histopathology* vol. 31,12 (2016): 1291-301. doi:10.14670/HH-11-791.

Garbe, Claus et al. "Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,32 (2022): 3741-3749. doi:10.1200/JCO.22.00202.

Lauters, Rebecca et al. "Melanoma: Diagnosis and Treatment." *American family physician* vol. 110,4 (2024): 367-377.

Longvert, C, and P Saiag. "Actualités dans le mélanome cutané" [Melanoma update]. *La Revue de medecine interne* vol. 40,3 (2019): 178-183. doi:10.1016/j.revmed.2018.11.005.

Pavlick, Anna C et al. "Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of melanoma, version 3.0." *Journal for immunotherapy of cancer* vol. 11,10 (2023): e006947. doi:10.1136/jitc-2023-006947.

Zhao, JiuHong et al. "Novel strategies in melanoma treatment using silver nanoparticles." *Cancer letters* vol. 561 (2023): 216148. doi:10.1016/j.canlet.2023.216148.