

AVANÇOS RECENTES NO MANEJO CLÍNICO DO MELANOMA: DIAGNÓSTICO, BIOMARCADORES E IMUNOTERAPIA

RECENT ADVANCES IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF MELANOMA: DIAGNOSIS, BIOMARKERS, AND IMMUNOTHERAPY

AVANCES RECIENTES EN EL MANEJO CLÍNICO DEL MELANOMA: DIAGNÓSTICO, BIOMARCADORES E INMUNOTERAPIA

Guilherme Santini Barbieri¹
Marjory Duarte Cardoso²
Beatriz Lopez do Prado Wanderley³
Victor Borges Kojima de Lima⁴
João Victor Mendes Brescia⁵
Lucas Thadeu Silva de Ferreira Morais⁶

RESUMO: O melanoma é uma neoplasia maligna dos melanócitos, marcada por elevada letalidade e potencial metastático precoce. Embora represente pequena fração dos cânceres de pele, responde pela maioria das mortes relacionadas a esses tumores. Esta revisão narrativa sintetizou os principais avanços recentes no diagnóstico, prognóstico e tratamento, além de destacar lacunas ainda presentes. A busca foi realizada na base PubMed/MEDLINE, abrangendo publicações entre 1998 e 2024. Doze artigos foram incluídos, contemplando estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e relatos de caso. Os achados evidenciaram a utilidade de marcadores imunohistoquímicos e moleculares, bem como do PET/CT na avaliação metabólica. Entre os biomarcadores, destacaram-se a atividade inibitória de melanoma (MIA), o LDH sérico, a polarização de macrófagos e a expressão de Ki-67, ainda sem validação para uso rotineiro. Nos subtipos acral e amelanótico, manteve-se a dificuldade diagnóstica, frequentemente associada a atraso terapêutico. No campo terapêutico, a introdução das terapias-alvo e da imunoterapia com inibidores de checkpoint transformou o prognóstico, embora a resistência primária e adquirida permaneça como desafio. Em síntese, avanços significativos foram alcançados, mas a detecção precoce, a validação de biomarcadores e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas continuam como prioridades.

1491

Palavras-chave: Melanoma. Neoplasias Cutâneas. Imunoterapia. Biomarcadores.

¹Graduado em Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG.

²Graduada em Medicina, Universidade de Vila Velha - UVV.

³Graduada em Medicina, Centro Universitário Zarns - Salvador - ZARNS SALVADOR.

⁴Graduado em Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG.

⁵Graduado em Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG.

⁶Advogado, Especialista em Direito Empresarial, Mestrando em Inovação Tecnológica, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

ABSTRACT: Melanoma is a malignant neoplasm of melanocytes, characterized by high mortality and early metastatic potential. Although it represents a small fraction of skin cancers, it accounts for the majority of deaths related to these tumors. This narrative review summarized the main recent advances in diagnosis, prognosis, and treatment, while also highlighting remaining gaps. The search was conducted in the PubMed/MEDLINE database, covering publications from 1998 to 2024. Twelve articles were included, including observational studies, clinical trials, systematic reviews, and case reports. The findings highlighted the usefulness of immunohistochemical and molecular markers, as well as PET/CT, in metabolic assessment. Among the biomarkers, melanoma inhibitory activity (MIA), serum LDH, macrophage polarization, and Ki-67 expression stood out, although they have not yet been validated for routine use. In the acral and amelanotic subtypes, diagnostic difficulty remained, often associated with therapeutic delays. In the therapeutic field, the introduction of targeted therapies and immunotherapy with checkpoint inhibitors has transformed the prognosis, although primary and acquired resistance remain a challenge. In summary, significant advances have been achieved, but early detection, biomarker validation, and the development of new therapeutic strategies remain priorities.

Keywords: Melanoma. Skin Neoplasms. Immunotherapy. Biomarkers.

RESUMEN: El melanoma es una neoplasia maligna de los melanocitos, caracterizada por una alta mortalidad y un potencial metastásico temprano. Si bien representa una pequeña fracción de los cánceres de piel, causa la mayoría de las muertes relacionadas con estos tumores. Esta revisión narrativa resumió los principales avances recientes en diagnóstico, pronóstico y tratamiento, a la vez que destacó las deficiencias restantes. La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed/MEDLINE, abarcando publicaciones de 1998 a 2024. Se incluyeron doce artículos, incluyendo estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas e informes de casos. Los hallazgos destacaron la utilidad de los marcadores inmunohistoquímicos y moleculares, así como la PET/CT, en la evaluación metabólica. Entre los biomarcadores, destacaron la actividad inhibidora del melanoma (MIA), la LDH sérica, la polarización de macrófagos y la expresión de Ki-67, aunque aún no se han validado para su uso rutinario. En los subtipos acral y amelanótico, persistieron las dificultades diagnósticas, a menudo asociadas con retrasos terapéuticos. En el ámbito terapéutico, la introducción de terapias dirigidas e inmunoterapia con inhibidores de puntos de control ha transformado el pronóstico, aunque la resistencia primaria y adquirida sigue siendo un desafío. En resumen, se han logrado avances significativos, pero la detección temprana, la validación de biomarcadores y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas siguen siendo prioridades.

1492

Palabras clave: Melanoma. Neoplasias cutáneas. Inmunoterapia. Biomarcadores.

INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia maligna originada dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina. Embora represente apenas 1 a 2% de todos os cânceres de pele, é responsável por mais de 80% das mortes relacionadas a esses tumores, devido ao seu comportamento altamente agressivo e à propensão para metástases precoces (Globocan, 2020; Inca, 2023). Estima-se que, globalmente, mais de 325 mil novos casos sejam diagnosticados anualmente, com cerca de 57 mil óbitos, configurando um problema de saúde pública de relevância crescente (Globocan, 2020). No Brasil, a incidência tem aumentado progressivamente, especialmente em regiões de maior exposição solar, refletindo mudanças demográficas e ambientais (Inca, 2023).

O conhecimento acumulado nas últimas décadas demonstrou que o melanoma não é uma entidade única, mas sim um conjunto heterogêneo de doenças, variando conforme localização anatômica, perfil genético e características clínicas. Subtipos como o melanoma acral e o amelanótico permanecem um desafio diagnóstico, frequentemente confundidos com lesões benignas ou outras neoplasias cutâneas, resultando em atrasos terapêuticos e pior prognóstico (Cassalia et al., 2024). Além disso, a variabilidade genética entre populações e a ocorrência de formas familiares, associadas a mutações como *CDKN2A*, reforçam a complexidade do manejo clínico e a necessidade de estratégias personalizadas (Boşoteanu et al., 2023).

No campo do diagnóstico, avanços significativos ocorreram com a introdução de marcadores imunohistoquímicos e técnicas de biologia molecular, assim como com o uso de métodos de imagem funcional, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT), associada à expressão de *GLUT1* e *GLUT3* (Cazzato et al., 2021). Essas ferramentas têm permitido maior precisão na identificação de micrometástases e na avaliação prognóstica. Paralelamente, o desenvolvimento de biomarcadores séricos e teciduais, ainda em fase de validação, surge como alternativa promissora para estratificação de risco e monitoramento terapêutico (López-Janeiro et al., 2020).

1493

O tratamento do melanoma avançou de forma marcante com a introdução das terapias-alvo, voltadas especialmente para mutações em *BRAF* e *MEK*, e da imunoterapia com inibidores de checkpoint imune, que transformaram o prognóstico de pacientes com doença metastática (Curti et al., 2021; Goose et al., 2022). No entanto, nem todos os indivíduos respondem de forma satisfatória, e os mecanismos de resistência primária ou adquirida permanecem como barreiras ao sucesso terapêutico (Hernando-Calvo et al., 2024).

Diante desse cenário, ainda que substanciais progressos tenham sido alcançados, persistem lacunas no diagnóstico precoce, na identificação de biomarcadores prognósticos confiáveis e na consolidação de abordagens terapêuticas que ampliem a sobrevida global em diferentes contextos clínicos e epidemiológicos. Assim, o objetivo deste trabalho é revisar criticamente a literatura recente sobre melanoma, destacando os principais avanços diagnósticos, prognósticos e terapêuticos, bem como discutir as limitações atuais e as perspectivas para futuras pesquisas.

MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre melanoma, com foco em aspectos clínicos, diagnósticos, prognósticos e terapêuticos. As fontes de dados incluíram a base PubMed/MEDLINE, utilizando os descritores em inglês “melanoma”, “diagnosis”, “prognosis”, “biomarkers”, “immunotherapy” e “targeted therapy”, combinados por operadores booleanos. Foram considerados artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e relatos de caso relevantes, publicados entre 1998 e 2024, período que contempla desde estudos históricos em imunohistoquímica até os mais recentes avanços em imunoterapia e terapias-alvo.

A seleção dos estudos foi realizada a partir da leitura dos títulos e resumos, priorizando aqueles que apresentavam dados clínicos, análises de biomarcadores, discussão de subtipos especiais ou resultados terapêuticos com impacto prático. Não houve restrição de idioma, desde que os artigos estivessem disponíveis em texto completo. Foram excluídos trabalhos com duplicação de dados, publicações de caráter exclusivamente experimental *in vitro* ou em modelos animais, bem como estudos sem relevância direta para a prática clínica. Dessa forma, a amostra foi composta por doze artigos principais, contemplando diversos delineamentos, de modo a integrar evidências heterogêneas, oferecendo uma visão abrangente sobre os progressos e desafios no manejo do melanoma.

1494

RESULTADOS

A literatura revisada reuniu diferentes delineamentos metodológicos. No âmbito diagnóstico, observou-se a utilização de técnicas de biologia molecular e imunohistoquímica para detecção de micrometástases em linfonodos e para confirmação histológica do melanoma, destacando-se marcadores como MITF, p14 e p16 (Blaheta et al., 1998; O'Reilly et al., 2001; Boşoteanu et al., 2023). Métodos de imagem metabólica, incluindo PET/CT com avaliação da expressão de GLUT1 e GLUT3, também foram descritos como auxiliares na caracterização da doença (Cazzato et al., 2021).

Em relação aos biomarcadores, estudos analisaram a correlação de marcadores séricos, como a atividade inibitória de melanoma (MIA) e a desidrogenase láctica (LDH), com parâmetros prognósticos (Li et al., 2021). Outros trabalhos abordaram a polarização de macrófagos no microambiente tumoral e a presença de linfócitos infiltrantes de tumor, além da

expressão de Ki-67 em melanomas com mutação BRAF (López-Janeiro et al., 2020; Goose et al., 2022).

No campo da genética, relatou-se a associação entre mutações no gene CDKN2A e alterações imunofenotípicas em melanomas múltiplos e familiares, ressaltando a relevância desse marcador em casos hereditários (Boşotanu et al., 2023). Além disso, uma análise multicêntrica investigou características genéticas de melanomas uveais em pacientes jovens, evidenciando diferenças moleculares nesse grupo específico (Van Poppelen et al., 2024).

Quanto aos subtipos clínicos, revisões e relatos descreveram casos de melanoma acral amelanótico e melanoma amelanótico de cavidade oral, ressaltando os desafios diagnósticos dessas apresentações atípicas (Cassalia et al., 2024; Bansal et al., 2022).

No que se refere ao tratamento, ensaios clínicos avaliaram a resposta à imunoterapia com inibidores de checkpoint, como pembrolizumabe, além do uso de combinações com agentes emergentes, incluindo o inibidor de galectina-3 belapectin. Esses estudos reportaram dados preliminares sobre eficácia e segurança em populações específicas de pacientes (Curti et al., 2021; Hernando-Calvo et al., 2024).

DISCUSSÃO

1495

Fica evidente a evolução significativa do conhecimento sobre melanoma, sobretudo nos campos do diagnóstico e do tratamento, mas também a persistência de desafios clínicos relevantes.

No diagnóstico, os estudos analisados confirmam a utilidade de marcadores imunohistoquímicos como MITF, p14 e p16 na caracterização histológica e na detecção de micrometástases linfonodais (Blaheta et al., 1998; O'Reilly et al., 2001; Boşotanu et al., 2023). Ainda que esses achados tenham importância histórica e prática, a literatura mais recente reforça a necessidade de painéis imunohistoquímicos mais abrangentes, incluindo marcadores como SOX10 e Melan-A, capazes de aumentar a sensibilidade diagnóstica. Métodos de imagem funcional, como o PET/CT associado à expressão de GLUT1 e GLUT3, ampliam as possibilidades de avaliação metabólica e estadiamento, embora seu uso permaneça limitado por custos e pela disponibilidade em serviços especializados (Cazzato et al., 2021).

No campo dos biomarcadores, a literatura destaca a correlação entre MIA e LDH séricos e o prognóstico do melanoma, em especial nos subtipos acral e avançado (Li et al., 2021). Contudo, tais parâmetros carecem de validação em larga escala para se consolidarem como rotina clínica. Estudos sobre o microambiente tumoral, incluindo a polarização de macrófagos

e a infiltração linfocitária, sugerem impacto prognóstico, mas ainda não oferecem critérios objetivos aplicáveis na prática (López-Janeiro et al., 2020; Goose et al., 2022). Nesse sentido, a integração entre biomarcadores séricos, teciduais e moleculares desponta como uma linha promissora de investigação.

Os achados relativos a subtipos especiais, como o melanoma acral e o amelanótico de mucosa oral, reforçam uma das maiores limitações atuais: o diagnóstico tardio. A literatura demonstra que tais variantes são frequentemente confundidas com condições benignas, atrasando a definição terapêutica e comprometendo o prognóstico (Bansal et al., 2022; Cassalia et al., 2024). Essa constatação dialoga com estudos populacionais que apontam maior incidência e impacto desses subtipos em populações não caucasianas, evidenciando a necessidade de estratégias diagnósticas mais específicas e adaptadas à realidade epidemiológica brasileira.

Quanto ao tratamento, os ensaios incluídos ilustram o impacto transformador da imunoterapia com inibidores de checkpoint, como o pembrolizumabe, bem como o potencial de combinações com agentes emergentes, como o inibidor de galectina-3 belapectin (Curti et al., 2021; Hernando-Calvo et al., 2024). Apesar dos resultados encorajadores, limitações importantes devem ser consideradas, incluindo o tamanho amostral reduzido e o curto tempo de seguimento, o que restringe a extrapolação para a prática clínica. A literatura internacional mais ampla corrobora o benefício do bloqueio de PD-1 isolado ou em combinação com anti-CTLA-4 ou anti-LAG-3, mas também aponta para os desafios relacionados à resistência primária e adquirida.

1496

No âmbito da genética, a associação de mutações em *CDKN2A* com formas familiares e múltiplas de melanoma reforça a relevância da investigação molecular em casos selecionados, sobretudo em pacientes jovens e com histórico familiar positivo (Boşoteanu et al., 2023). Essa linha de pesquisa sugere a possibilidade de estratégias de rastreamento individualizadas, mas esbarra em limitações como custo, disponibilidade de testes e ausência de protocolos universalmente aceitos (Van Poppel et al., 2024).

De forma geral, as limitações incluem a escassez de trabalhos conduzidos em populações latino-americanas e a predominância de análises retrospectivas. Além disso, a rápida evolução do cenário terapêutico impõe a necessidade de atualização constante, o que restringe a validade temporal de algumas conclusões.

Assim, perspectivas futuras incluem a validação de biomarcadores prognósticos robustos, a incorporação de técnicas de inteligência artificial no diagnóstico precoce, o fortalecimento de estudos que considerem a diversidade étnica e geográfica, e o

desenvolvimento de novas combinações terapêuticas capazes de superar mecanismos de resistência.

CONCLUSÃO

O melanoma permanece como uma neoplasia cutânea de elevada letalidade, cuja abordagem clínica tem evoluído de forma significativa nas últimas décadas. A incorporação de marcadores imunohistoquímicos e moleculares, aliada ao uso de métodos de imagem funcional, contribuiu para maior acurácia diagnóstica e melhor definição prognóstica. O advento das terapias-alvo e, sobretudo, da imunoterapia com inibidores de checkpoint, representou um marco na história do tratamento, possibilitando ganhos expressivos de sobrevida em pacientes com doença avançada.

Apesar desses progressos, os subtipos acral e amelanótico continuam sendo diagnosticados tardiamente, reforçando a necessidade de estratégias específicas de rastreamento e de educação em saúde. Da mesma forma, os biomarcadores séricos e teciduais ainda não atingiram robustez suficiente para aplicação rotineira, permanecendo como promissora área de pesquisa.

Diante desse cenário, torna-se evidente que o manejo do melanoma exige integração

1497

REFERÊNCIAS

BLAHETA HJ, et al. Lymph node micrometastases of cutaneous melanoma: increased sensitivity of molecular diagnosis in comparison to immunohistochemistry. **International Journal of Cancer**, 1998; 79(4): 318-323. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980821)79:4<318::aid-ijc3>3.0.co;2-y.

BANSAL SP, et al. Oral amelanotic melanoma: a systematic review of case reports and case series. **Head and Neck Pathology**, 2022; 16(2): 513-524. DOI: 10.1007/s12105-021-01366-w.

BOŞOTEANU LA, et al. Immunophenotypic p14 and p16 correlations with CDKN2A mutations in primary multiple and familial melanoma: an observational study. **Medicine (Baltimore)**, 2023; 102(51): e36756. DOI: 10.1097/MD.00000000000036756.

CASSALIA F, et al. Misdiagnosis and clinical insights into acral amelanotic melanoma – a systematic review. **Journal of Personalized Medicine**, 2024; 14(5): 518. DOI:

10.3390/jpm14050518.

CAZZATO G, et al. GLUT₁, GLUT₃ expression and 18FDG-PET/CT in human malignant melanoma: what relationship exists? New insights and perspectives. **Cells**, 2021; 10(11): 3090. DOI: 10.3390/cells10113090.

CURTI BD, et al. Enhancing clinical and immunological effects of anti-PD-1 with belapectin, a galectin-3 inhibitor. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, 2021; 9(4): e002371. DOI: 10.1136/jitc-2021-002371.

GOOSE PB, et al. Theragnostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes and Ki67 in BRAFV600-mutant metastatic melanoma (BRIM-3 trial). **Current Problems in Cancer**, 2022; 46(3): 100862. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2022.100862.

HERNANDO-CALVO A, et al. Combined transcriptome and circulating tumor DNA longitudinal biomarker analysis associates with clinical outcomes in advanced solid tumors treated with pembrolizumab. **JCO Precision Oncology**, 2024; 8: e2400100. DOI: 10.1200/PO.24.00100.

LI C, et al. The value of melanoma inhibitory activity and LDH with melanoma patients in a Chinese population. **Medicine (Baltimore)**, 2021; 100(8): e24840. DOI: 10.1097/MD.00000000000024840.

LÓPEZ-JANEIRO Á, et al. Prognostic value of macrophage polarization markers in epithelial neoplasms and melanoma. A systematic review and meta-analysis. **Modern Pathology**, 2020; 33(8): 1458-1465. DOI: 10.1038/s41379-020-0534-z. 1498

O'REILLY FM, et al. Microphthalmia transcription factor immunohistochemistry: a useful diagnostic marker in the diagnosis and detection of cutaneous melanoma, sentinel lymph node metastases, and extracutaneous melanocytic neoplasms. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2001; 45(3): 414-419. DOI: 10.1067/mjd.2001.117526.

VAN POPPELEN NM, et al. The pediatric and young adult choroidal and ciliary body melanoma genetic study, a survey by the European Ophthalmic Oncology Group. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, 2024; 65(4): 12. DOI: 10.1167/iovs.65.4.12.