



MANEJO DO CÂNCER DE PELE DO TIPO MELANOMA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Natália Vinco Guarnier¹, Ana Carolina Cytrangulo Vieira², Gabrielly Marquêz Gouvêa², Luiza Helena Camacho Lima², Thiago Luiz Lopes Dos Santos²

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

O melanoma é o tipo mais grave de câncer de pele, caracterizado por sua alta agressividade e potencial metastático. A detecção precoce e o manejo adequado são essenciais para melhorar a sobrevida dos pacientes. Esta revisão narrativa aborda os avanços recentes no manejo do melanoma, incluindo técnicas diagnósticas, fatores prognósticos e estratégias terapêuticas. A metodologia incluiu a revisão de artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Medline, BVS, UpToDate e LILACS, resultando em uma análise detalhada de 11 estudos. Os resultados destacam a importância da imunoterapia, o papel dos marcadores moleculares e as abordagens multidisciplinares no tratamento do melanoma metastático e das metástases cutâneas. A revisão enfatiza a necessidade de estratégias personalizadas e combinadas para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Melanoma; Neoplasias Cutâneas; Prognóstico; Tratamento.



MANAGEMENT OF MELANOMA SKIN CANCER: A NARRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Melanoma is the most severe form of skin cancer, characterized by its high aggressiveness and metastatic potential. Early detection and appropriate management are essential to improve patient survival. This narrative review discusses recent advances in melanoma management, including diagnostic techniques, prognostic factors, and therapeutic strategies. The methodology involved reviewing selected articles from PubMed, Medline, BVS, UpToDate, and LILACS databases, resulting in a detailed analysis of 11 studies. The results highlight the importance of immunotherapy, the role of molecular markers, and multidisciplinary approaches in the treatment of metastatic melanoma and cutaneous metastases. The review emphasizes the need for personalized and combined strategies to enhance clinical outcomes and patient quality of life.

Keywords: Melanoma; Skin Neoplasms; Prognosis; Treatment.

Instituição afiliada:

1. Graduando(a) de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS) de Muriaé.
2. Graduado(a) em Medicina pela Faculdade de Minas (FAMINAS) de Muriaé.

Dados da publicação: Artigo recebido em 08 de Maio e publicado em 28 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p2068-2084>

Autor correspondente: Natália Vinco Guarnier

INTRODUÇÃO

O melanoma é a forma mais grave de câncer de pele e o sexto câncer mais comum na América do Norte. Caracteriza-se por sua alta agressividade e potencial de metástase, tornando-se um dos principais desafios da oncologia dermatológica. Nos últimos anos, a incidência de melanoma tem aumentado significativamente em diversas regiões do mundo, especialmente em países com alta exposição à radiação ultravioleta. Esse aumento, aliado à variabilidade clínica e histológica do melanoma, destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar e criteriosa no seu manejo (BERTRAND *et al.*, 2020).

A detecção precoce do melanoma é essencial para melhorar as taxas de sobrevida. O diagnóstico histopatológico preciso e o manejo adequado são fatores-chave para a identificação e tratamento eficaz dessa neoplasia. No entanto, o diagnóstico patológico pode ser desafiador devido à semelhança de alguns melanomas com lesões benignas e à variabilidade na morfologia e arquitetura das células malignas. Esforços para padronizar a terminologia e técnicas adjuvantes, como a imunohistoquímica e a análise molecular, têm sido continuamente refinados para aumentar a precisão diagnóstica (BERTRAND *et al.*, 2020).

Além dos aspectos diagnósticos, o conhecimento dos fatores prognósticos é fundamental para a seleção do tratamento adequado. Fatores como a espessura do tumor primário, a presença de ulceração e a extensão da doença metastática são cruciais para determinar o prognóstico e a estratégia terapêutica. Recentemente, avanços na compreensão da biologia molecular do melanoma têm proporcionado novas perspectivas para a classificação e tratamento da doença. A identificação de subtipos genômicos específicos, como aqueles baseados em mutações nos genes BRAF, RAS e NF1, tem contribuído para o desenvolvimento de terapias direcionadas e personalizadas (HYERACI *et al.*, 2023).

O manejo do melanoma envolve uma combinação de intervenções cirúrgicas, terapias sistêmicas e, em alguns casos, tratamentos adjuvantes. A excisão cirúrgica continua sendo o tratamento principal para melanomas em estágios iniciais, enquanto melanomas avançados podem requerer terapias sistêmicas, como inibidores de BRAF e MEK, imunoterapias e outras abordagens emergentes. A compreensão das fases de crescimento do melanoma, desde a fase de crescimento radial superficial até a fase de crescimento vertical invasiva, é vital para determinar a abordagem terapêutica mais eficaz (HYERACI *et al.*, 2023).

Este artigo tem como objetivo revisar e sintetizar as atuais abordagens de manejo do melanoma, discutindo os avanços nas técnicas diagnósticas, os principais fatores prognósticos e as estratégias terapêuticas disponíveis. Visa proporcionar uma visão abrangente e atualizada para a prática clínica, oferecendo subsídios para a melhoria do diagnóstico precoce, a personalização do tratamento e a otimização dos resultados clínicos em pacientes com melanoma.

METODOLOGIA

Esta revisão narrativa foi realizada no período de fevereiro de 2024 a junho de 2024 e foi conduzida por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), UpToDate e LILACS. A busca utilizou os descritores “Melanoma”, “Neoplasias cutâneas”, “Prognóstico” e “Tratamento”, resultando em 2.856 artigos. Esses artigos foram, então, submetidos a critérios de seleção.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos nos idiomas inglês, português, espanhol e chinês, publicados entre 2024 e 2019, que tratavam das temáticas propostas para a pesquisa. Foram considerados preferencialmente estudos do tipo revisão sistemática e meta-análise, disponibilizados integralmente. Os critérios de exclusão englobaram artigos duplicados, disponibilizados apenas em forma de resumo e aqueles que não abordavam diretamente a proposta estudada, além de não atenderem aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 11 artigos, os quais foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas que abordam: "Epidemiologia do Melanoma", "Patologia Molecular do Melanoma de Pele", "Imunoterapia no Tratamento do Melanoma Metastático" e "Diagnóstico e tratamento de metástases cutâneas de melanoma".

Como parte do processo, a metodologia incluiu a justificativa para a escolha dos descritores, uma explicação detalhada dos critérios de inclusão e exclusão, bem como considerações sobre o período de busca e as bases de dados selecionadas. Adicionalmente, a leitura minuciosa dos artigos permitiu uma análise mais aprofundada, enquanto a apresentação dos resultados buscou organizar as descobertas de maneira clara e coerente. Esta metodologia proporciona uma base sólida para a revisão narrativa, destacando a

transparência e rigor no processo de seleção e análise dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No manejo do câncer de pele do tipo melanoma, é essencial compreender as nuances epidemiológicas, patológicas e terapêuticas para desenvolver abordagens eficazes de tratamento. Esta revisão narrativa aborda aspectos críticos do melanoma, destacando a epidemiologia, patologia molecular, imunoterapia no tratamento metastático e as estratégias para o diagnóstico e tratamento das metástases cutâneas (DILDAR *et al.*, 2021).

O melanoma é um dos tipos mais letais de câncer de pele, responsável por aproximadamente 90% das mortes relacionadas a câncer de pele. A sua incidência tem aumentado de forma alarmante na última década, afetando não apenas indivíduos com mais de 60 anos, mas também populações mais jovens e de meia-idade. Este crescimento pode ser atribuído a fatores como a exposição excessiva à radiação ultravioleta e a predisposição genética. A disseminação metastática, especialmente para gânglios linfáticos e pulmões, é a principal causa de mortalidade relacionada ao melanoma (RAIMONDI; SUPPA; GANDINI, 2020).

A patogênese do melanoma envolve uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais. Mutações em genes como BRAF, NRAS e KIT desempenham um papel significativo na progressão da doença. Estudos recentes indicam que melanócitos com amplificações genéticas podem se espalhar além das margens histológicas reconhecíveis, contribuindo para a disseminação local e metástase. Compreender os mecanismos moleculares subjacentes é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas que possam interromper ou retardar a progressão do melanoma (TIMÁR; LADÁNYI, 2022).

Nos últimos anos, a imunoterapia revolucionou o tratamento do melanoma metastático. Agentes como os inibidores de pontos de controle imunológico (checkpoint inhibitors) e as terapias direcionadas têm mostrado eficácia significativa em prolongar a sobrevida dos pacientes. No entanto, muitos pacientes continuam a apresentar progressão da doença, o que destaca a necessidade de abordagens terapêuticas combinadas e personalizadas. Ensaios clínicos estão explorando novas combinações de terapias para superar a resistência e melhorar os resultados dos tratamentos (RALLI *et al.*, 2020).

As metástases cutâneas são frequentemente o primeiro sinal de doença avançada ou recorrência no melanoma. Classificadas como satélites, metástases em trânsito ou distantes, essas lesões representam um desafio significativo devido à sua alta taxa de recorrência e impacto na qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico precoce, baseado em exames clínicos e técnicas de imagem avançadas, é essencial para o manejo eficaz. As opções de tratamento variam desde ressecções cirúrgicas e radioterapia até terapias tópicas e intralesionais, como o uso de vírus oncolíticos e agentes imunoterápicos locais. A escolha do tratamento deve ser individualizada, levando em consideração a localização, extensão da doença e as condições gerais do paciente (RAIMONDO *et al.*, 2023).

Esta revisão narrativa proporciona uma visão abrangente sobre os avanços e desafios no manejo do melanoma, enfatizando a importância de uma abordagem multidisciplinar para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

Epidemiologia do Melanoma

A incidência mundial de melanoma aumentou rapidamente nos últimos 50 anos, tornando-se o câncer mais comum na população adulta jovem e com alta prevalência na população geriátrica. De acordo com o GLOBOCAN 2018, esperava-se 287.723 novos casos de melanoma em 2018, com uma taxa de incidência padronizada por idade de 3,1 por 100.000/ano e uma taxa de mortalidade de 0,63 por 100.000/ano. As taxas de incidência variam significativamente de acordo com a região geográfica e a etnia, sendo as mais altas observadas na Nova Zelândia e na Austrália, seguidas por taxas intermediárias na Europa e nos EUA, e as mais baixas no Centro-Sul da Ásia. Essas variações são atribuídas principalmente à exposição à radiação ultravioleta (RUV) e às características fenotípicas geneticamente determinadas (RAIMONDI; SUPPA; GANDINI, 2020).

A incidência do melanoma também varia conforme o sexo. Mulheres adolescentes e adultas jovens apresentam maior incidência que os homens, possivelmente devido ao maior uso de espreguiadeiras e exposição solar intencional entre as meninas, influenciadas por necessidades estéticas socialmente determinadas. Por outro lado, após os 40 anos, as taxas de incidência se invertem, sendo mais altas entre os homens. Esta inversão pode ser explicada pela menor tendência dos homens em realizar autoexames de pele ou procurar um dermatologista (RAIMONDI; SUPPA; GANDINI, 2020).

O melanoma cutâneo (MC) é a forma mais agressiva e letal de câncer de pele, resultante de danos não reparados no DNA das células da pele, frequentemente causados pela RUV, que levam a mutações e proliferação celular descontrolada formando tumores malignos. Embora o MC represente aproximadamente 5% de todos os cânceres de pele, é responsável por cerca de três quartos das mortes relacionadas a cânceres de pele (RAIMONDI; SUPPA; GANDINI, 2020).

As características fenotípicas, como cor da pele, cabelo, olhos, sardas e número de nevos comuns e atípicos, influenciam a suscetibilidade ao melanoma. No entanto, as recomendações de prevenção devem ser dirigidas a toda a população, enfatizando a importância de evitar a exposição solar excessiva, usar roupas de proteção, chapéus e óculos escuros. O uso de protetor solar é essencial, mas não deve ser utilizado para prolongar a exposição intencional ao sol. A prevenção primária deve focar especialmente nas mulheres jovens, enquanto a prevenção secundária deve ser voltada para os homens mais velhos (RAIMONDI; SUPPA; GANDINI, 2020).

As taxas de mortalidade por melanoma aumentaram nos EUA e na Europa desde 1980, mas em ritmo mais lento do que a incidência, possivelmente devido ao sobrediagnóstico e remoção de melanomas finos e não letais. As taxas de mortalidade são consistentemente mais altas nos homens do que nas mulheres em todas as idades. Estudos mostram que as mulheres têm uma vantagem significativa em termos de sobrevivência, tanto na doença localizada quanto na avançada, devido a fatores biológicos e comportamentais (STRASHILOV; YORDANOV, 2021).

Além da exposição solar, o uso de solários representa um fator de risco significativo. O bronzeamento artificial é particularmente comum entre adolescentes do sexo feminino, aumentando o risco de melanoma. A OMS classifica a exposição à radiação ultravioleta de solários e solar como cancerígena para os seres humanos. A exposição solar na infância e adolescência tem sido identificada como um período crítico para o desenvolvimento do melanoma na idade adulta, com vários estudos indicando um risco aumentado para aqueles que passaram a infância em locais com alta exposição solar (STRASHILOV; YORDANOV, 2021).

Em conclusão, a epidemiologia do melanoma é complexa e influenciada por múltiplos fatores, incluindo a exposição solar, características fenotípicas, comportamentos de risco e variações geográficas e de gênero. As estratégias de prevenção e intervenção devem ser

abrangentes e direcionadas a populações específicas com base em suas características epidemiológicas para reduzir a incidência e mortalidade associadas ao melanoma (STRASHILOV; YORDANOV, 2021).

Patologia Molecular do Melanoma de Pele

A patologia molecular do melanoma de pele tem evoluído significativamente nas últimas décadas. Tradicionalmente, o diagnóstico do melanoma era baseado em características histopatológicas complementadas por marcadores imuno-histoquímicos simples. Contudo, com os avanços em programas de rastreio e o aumento na detecção de lesões pré-malignas, tornou-se essencial o uso de testes moleculares mais sensíveis e específicos para confirmar a malignidade. Além disso, a complexidade genética dos melanomas hereditários tem exigido abordagens genômicas mais sofisticadas. A detecção precoce do melanoma, juntamente com a necessidade de prognósticos mais precisos, tem impulsionado o desenvolvimento de testes genéticos inovadores (STRASHILOV; YORDANOV, 2021).

Os esforços da rede TCGA (The Cancer Genome Atlas) têm sido cruciais para o entendimento do quadro genômico do melanoma cutâneo, proporcionando uma base sólida para a classificação molecular. Estudos de associação genômica têm revelado o contexto genético dos melanomas hereditários e os genes de suscetibilidade, refinando o diagnóstico diferencial de lesões melanocíticas malignas por meio de testes como FISH (hibridização in situ fluorescente) e a assinatura de expressão genética myPath. Os dados genômicos iniciais se concentraram em tumores primários, mas agora também abrangem a diversidade genética em melanomas avançados (TIMÁR; LADÁNYI, 2022).

O atlas genômico do melanoma destacou a mutação ativadora do oncogene BRAF no éxon 15/códon 600 como o defeito genético mais comum, presente em quase metade dos melanomas cutâneos. Outras mutações frequentes incluem o oncogene NRAS e o gene KIT. Além disso, a via de sinalização do receptor KIT, que inclui NRAS e BRAF, é fundamental nos melanócitos e no melanoma, ativando o fator de transcrição MITF. Mutações em genes supressores de tumor como TP53, NF1, CDKN2A e PTEN também são observadas, embora em menor frequência (TIMÁR; LADÁNYI, 2022).

A identificação de células melanocíticas baseia-se em marcadores específicos, como as

proteínas Pmel17/gp100, MART-1 e tirosinase, que são expressas em melanossomas. A detecção de fatores de transcrição como MITF e SOX10 também pode ser usada como marcadores melanocíticos. No entanto, a diferenciação entre lesões benignas e malignas continua sendo um desafio. Técnicas como a imuno-histoquímica para proteínas como p16 e PRAME, e o uso de sondas FISH para genes como RREB1, CCND1, CDKN2A e MYB, têm melhorado a precisão diagnóstica (TIMÁR; LADÁNYI, 2022).

Recentemente, assinaturas de expressão gênica como o teste myPath, que avalia a expressão de 14 genes, têm sido utilizadas para discriminar melanomas de lesões não malignas. Além disso, análises genéticas de progressão do melanoma revelaram a presença de mutações em genes como BRCA1, EGFR4 e NMDAR2 em metástases, sugerindo potenciais novos alvos terapêuticos (TEIXIDO *et al.*, 2021).

Embora a base genética do melanoma cutâneo tenha possibilitado o desenvolvimento de algumas terapias-alvo, como os inibidores de BRAF, o maior avanço terapêutico foi a introdução de inibidores de pontos de controle imunológico. Esses inibidores mostraram grande eficácia devido à alta imunogenicidade do melanoma cutâneo. No entanto, a resistência a essas terapias surge eventualmente, impulsionada por diversas alterações genéticas. Assim, a identificação de novos biomarcadores preditivos e o monitoramento contínuo das alterações genéticas são cruciais para o manejo clínico eficaz (TEIXIDO *et al.*, 2021).

A patologia molecular tem desempenhado um papel central no avanço do diagnóstico e tratamento do melanoma cutâneo. A compreensão detalhada do panorama genômico do melanoma tem permitido classificações moleculares mais precisas, identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e prognósticos. No entanto, a dinâmica genética do melanoma em progressão e sob pressão terapêutica destaca a necessidade de monitoramento contínuo e de abordagens terapêuticas adaptativas para otimizar o manejo clínico e melhorar os desfechos dos pacientes (TEIXIDO *et al.*, 2021).

Imunoterapia no Tratamento do Melanoma Metastático

O melanoma metastático representa uma forma agressiva da doença, com uma taxa de sobrevida global em 5 anos de apenas 23%, sendo a metástase a principal causa de mortalidade associada ao melanoma. A imunoterapia emergiu como uma estratégia

promissora neste cenário, capitalizando sobre a alta imunogenicidade do melanoma e os avanços na compreensão dos mecanismos de escape tumoral (RALLI *et al.*, 2020).

A imunoterapia atua principalmente através da inibição dos checkpoints imunológicos, como PD-1 e CTLA-4, que são superexpressos no melanoma e contribuem para a supressão da resposta imune antitumoral. Agentes como Nivolumabe, Pembrolizumabe e Ipilimumabe têm demonstrado melhorar significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com melanoma metastático. Estes tratamentos não só aumentaram as taxas de resposta global (ORR), mas também prolongaram a duração da resposta em comparação com as terapias convencionais como quimioterapia e radioterapia (RALLI *et al.*, 2020).

Apesar de seus benefícios, a imunoterapia também está associada a uma gama de toxicidades imunomediadas (irAEs), que podem afetar vários órgãos e sistemas, limitando sua aplicação em alguns pacientes. Estas toxicidades incluem dermatites, colites, hepatites e endocrinopatias, entre outras, exigindo uma vigilância cuidadosa e gestão precoce para minimizar complicações graves (RALLI *et al.*, 2020).

A estratégia mais recente na imunoterapia envolve combinações de agentes, como Nivolumabe com Ipilimumabe, que mostraram melhorar ainda mais as taxas de resposta e a durabilidade das respostas em comparação com monoterapias. Além disso, estão sendo investigados novos alvos terapêuticos, como LAG3, TIM3 e IDO, que podem potencializar ainda mais os efeitos da imunoterapia no melanoma metastático (MAO *et al.*, 2021).

A imunoterapia transformou o paradigma de tratamento do melanoma metastático, oferecendo novas esperanças para os pacientes com respostas duradouras e significativas. No entanto, desafios como a gestão das toxicidades e a identificação de biomarcadores preditivos de resposta continuam a ser áreas de intensa pesquisa para otimizar o uso dessas terapias e melhorar os resultados a longo prazo (MAO *et al.*, 2021).

Diagnóstico e tratamento de metástases cutâneas de melanoma

O melanoma é um dos tumores de pele mais mortais, sendo responsável por quase 90% da mortalidade por câncer de pele. Embora a terapia imunológica e a terapia direcionada tenham mudado drasticamente o prognóstico do melanoma metastático, muitos pacientes apresentam progressão da doença, apesar dos novos tratamentos atualmente disponíveis. As metástases cutâneas de melanoma representam um evento relativamente comum como

primeiro sinal de doença avançada ou sinal de recorrência. As metástases cutâneas geralmente são assintomáticas, embora em estágios avançados possam apresentar ulceração, sangramento e superinfecção; além disso, podem causar sintomas relacionados à compressão dos tecidos próximos. Os tratamentos variam desde ressecções cirúrgicas simples até injeções locais tópicas ou intralesionais, ou uma combinação dessas técnicas com as mais recentes terapias imunes sistêmicas ou alvo. Novas pesquisas e estudos devem focar na patogênese e nos mecanismos moleculares das metástases cutâneas do melanoma, a fim de esclarecer os mecanismos subjacentes aos diferentes comportamentos e prognósticos de diferentes pacientes (RAIMONDO *et al.*, 2023).

O melanoma, responsável por quase 90% da mortalidade por câncer de pele, é um dos tumores de pele mais letais. A incidência de melanoma aumentou significativamente na última década, especialmente em pacientes com mais de 60 anos, mas também em jovens e de meia-idade. A disseminação metastática para as vísceras, particularmente gânglios linfáticos e pulmões, é a principal causa de morte relacionada ao melanoma. Apesar das melhorias no prognóstico devido à terapia imunológica e direcionada, muitos pacientes com melanoma metastático continuam a apresentar progressão da doença, destacando a necessidade de novos tratamentos combinados. Ensaios clínicos randomizados atuais estão focados em abordagens combinatórias promissoras para pacientes com melanoma irresssecável em estágio III ou IV, especialmente aqueles que mostraram resistência a bloqueadores de pontos de controle imunológico ou inibidores de BRAF e MEK. O manejo adequado das metástases cutâneas do melanoma (CMM) é crucial, pois representam um desafio significativo devido à falta de tratamentos eficazes e seu impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes (RAIMONDO *et al.*, 2023).

As metástases cutâneas de melanoma são um evento relativamente comum como primeiro sinal de doença avançada ou recorrência, com uma incidência crescente e representando 10-17% dos pacientes com melanoma. Em 2-8% dos pacientes, as metástases cutâneas são a primeira manifestação do melanoma. Estas metástases podem ser classificadas de acordo com a distância do melanoma primário: satélites (até 2 cm do tumor primário), metástases em trânsito (entre 2 cm do tumor primário e o primeiro linfonodo drenante) e metástases distantes (lesões em qualquer local da pele). O sistema de estadiamento do melanoma do American Joint Committee on Cancer (AJCC) classifica tanto os satélites quanto as metástases em trânsito como estágio III, enquanto qualquer metástase à distância, com ou

sem metástases viscerais, define uma doença em estágio IV. Pacientes com metástases exclusivamente para locais distantes da pele ou subcutâneos (M1a) têm uma taxa de sobrevida de 1 ano de 59%, enquanto aqueles com metástases para locais viscerais (M1b-M1c-M1d) têm uma taxa de sobrevida de 41% (RAIMONDO *et al.*, 2023).

A patogênese das metástases cutâneas do melanoma envolve tanto a invasão linfática quanto a disseminação direta para a epiderme adjacente. Estudos demonstraram que, no melanoma lentiginoso acral, melanócitos isolados com ampliações genéticas podem ser detectados além das margens histologicamente reconhecíveis dos melanomas, revelando um mecanismo de disseminação local. Além disso, células de melanoma podem se estender para a pele normal sem correlação com a espessura ou tamanho do tumor, e certos subtipos de melanoma, como o lentigo maligno invasivo e o melanoma acral, estão correlacionados com maior risco de recorrência, mesmo com linfonodo sentinela negativo (SPILIOPOULOU; LOPES; SPREAFICO, 2023).

O tratamento das metástases cutâneas do melanoma é desafiador devido à resistência às abordagens padronizadas e às recaídas frequentes. A escolha do tratamento depende da localização das metástases, extensão da doença, condições do paciente e disponibilidade das técnicas. As opções de tratamento incluem ressecções cirúrgicas, radioterapia, perfusão isolada de membro, infusão isolada de membro, eletroquimioterapia, terapias intralesionais e tópicas (JENKINS; FISHER, 2020).

A cirurgia é o tratamento de primeira linha para metástases em trânsito ou à distância sem evidência de doença metastática em outros locais. A radioterapia tem sido utilizada em ambientes paliativos para metástases cutâneas e subcutâneas, com algumas lesões mostrando alta sensibilidade à radiação. A perfusão isolada de membro permite a administração de altas doses de quimioterápicos exclusivamente ao membro envolvido, enquanto a infusão isolada de membro é uma técnica minimamente invasiva para administração de altas doses de melfalano ± actinomicina-D nas extremidades. A eletroquimioterapia combina a eletroporação e a administração de agentes quimioterápicos, como bleomicina e cisplatina, demonstrando eficácia no tratamento de metástases de melanoma (RAIMONDO *et al.*, 2023).

As terapias intralesionais, como o PV-10 Rose Bengal, Bacillus Calmette Guerin (BCG), interleucina-2 (IL-2), interferon alfa, e terapias virais oncolíticas, têm mostrado eficácia no

tratamento de metástases cutâneas. O T-VEC, um vírus herpes simplex tipo 1 oncolítico, foi aprovado para o tratamento do melanoma localmente avançado ou metastático, demonstrando eficácia não apenas nas lesões injetadas, mas também através de um efeito abscopal nas metástases em locais distantes. As terapias tópicas, como o imiquimod, um agonista do receptor Toll-like (TLR) 7 e 8, também têm sido utilizadas no manejo das metástases cutâneas de melanoma (SPILIOPOULOU; LOPES; SPREAFICO, 2023).

Em resumo, o diagnóstico e tratamento de metástases cutâneas de melanoma são complexos e exigem uma abordagem multidisciplinar. Novas pesquisas são necessárias para entender melhor os mecanismos moleculares subjacentes e desenvolver tratamentos mais eficazes para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes (SPILIOPOULOU; LOPES; SPREAFICO, 2023).

CONCLUSÃO

O manejo do melanoma, especialmente em suas formas mais agressivas e metastáticas, continua sendo um desafio significativo na oncologia dermatológica. A revisão narrativa apresentada destaca os avanços nas áreas de epidemiologia, patologia molecular, imunoterapia e no diagnóstico e tratamento das metástases cutâneas, proporcionando uma visão abrangente e atualizada das estratégias de manejo desta doença.

A epidemiologia do melanoma revela um aumento alarmante na incidência global, atribuído principalmente à exposição à radiação ultravioleta e a fatores genéticos. A variabilidade nas taxas de incidência entre diferentes regiões geográficas e grupos etários enfatiza a necessidade de estratégias de prevenção e intervenção direcionadas. A patologia molecular tem evoluído significativamente, com a identificação de mutações genéticas específicas que permitem diagnósticos mais precisos e o desenvolvimento de terapias direcionadas.

A imunoterapia revolucionou o tratamento do melanoma metastático, com agentes como os inibidores de checkpoints imunológicos mostrando eficácia significativa na melhora da sobrevida dos pacientes. No entanto, a gestão das toxicidades associadas e a resistência eventual às terapias destacam a necessidade de abordagens combinadas e personalizadas.

O diagnóstico e tratamento das metástases cutâneas de melanoma apresentam desafios consideráveis devido à alta taxa de recorrência e impacto na qualidade de vida dos



pacientes. As opções de tratamento variam desde intervenções cirúrgicas até terapias tópicas e intralesionais, sendo a escolha do tratamento altamente individualizada.

Em resumo, o avanço na compreensão das bases moleculares e imunológicas do melanoma, juntamente com o desenvolvimento de novas terapias, tem melhorado significativamente o prognóstico e a sobrevida dos pacientes. No entanto, o manejo eficaz do melanoma requer uma abordagem multidisciplinar, contínua pesquisa e inovação para enfrentar os desafios persistentes e otimizar os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS

BERTRAND, Julie *et al.* Melanoma Risk and Melanocyte Biology. **Acta Derm Venereol**, [S. l.], p. n.p., 3 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.2340/00015555-3494>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346747/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

DILDAR, Mehwish *et al.* Skin Cancer Detection: A Review Using Deep Learning Techniques. **Int J Environ Res Public Health**, [S. l.], p. n.p., 20 maio 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/ijerph18105479>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065430/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

HYERACI, Mariafrancesca *et al.* Fotoproteção Sistêmica em Câncer de Pele Melanoma e Não Melanoma. **Biomoléculas**, [S. l.], p. n.p., 2 jul. 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/biom13071067>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37509103/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

JENKINS, Russell; FISHER, David. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. **J Invest Dermatol**, [S. l.], p. 23-31, 29 jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.943>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268150/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

MAO, Lili *et al.* Immunotherapy in Acral and Mucosal Melanoma: Current Status and Future Directions. **Front Immunol**, [S. l.], p. n.p., 4 jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680407>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34149718/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

RAIMONDI, Sara; SUPPA, Mariano; GANDINI, Sara. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. **Acta Derm Venereol**, [S. l.], p. n.p., 3 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.2340/00015555-3491>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346751/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

RAIMONDO, Cosimo *et al.* The Diagnosis and Management of Cutaneous Metastases from Melanoma. **Int J Mol Sci**, [S. l.], p. n.p., 26 set. 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms241914535>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37833981/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

RALLI, Massimo *et al.* Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. **J Immunol Res**, [S. l.], p. n.p., 28 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.1155/2020/9235638>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671117/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

SPILIOPOULOU, Pavlina; LOPES, Carlos; SPREAFICO, Anna. Promising and Minimally Invasive Biomarkers: Targeting Melanoma. **Cells**, [S. l.], p. n.p., 20 dez. 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/cells13010019>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38201222/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

STRASHILOV, Strahil; YORDANOV, Angel. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. **Int J Mol Sci**, [S. l.], p. n.p., 15 jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms22126395>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203771/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

TEIXIDO, Cristina *et al.* Molecular Markers and Targets in Melanoma. **Cells**, [S. l.], p. n.p., 5 set. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/cells10092320>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34571969/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

TIMÁR, József; LADÁNYI, Andrea. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. **Int J Mol Sci**, [S. l.], p. n.p., 11 maio 2022. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms23105384>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35628196/>. Acesso em: 26 jun. 2024.