



Terapias Inovadoras na Luta Contra o Melanoma: O Impacto das Abordagens Imunológicas e das Terapias-Alvo

Leonardo Pereira Levada¹, Igor do Rosário Costa², Gabriela Braga Rodrigues³, Giovanna André Cardoso⁴, Luiza Camapum Fernandes Ribeiro⁵, Giovanna Barros Monteiro⁵, Sacha da Silva Faria⁵, Ana Luiza Teles Taveira Moura⁵, Brendha Castro Milazzo⁵, Giovana Aires Paranhos⁵, Isabela Valadão Amorim⁵, Letícia Moreira Nery Moisés⁵, Kauã José Rebetchuk Gewehr⁶, Maria Stefenoni Thedoldi⁷, Mariana Wal Mello⁸, Marília Wal Mello⁸, Allison Renato Santos⁹, Milena Beatriz Benício Neves¹⁰, Rodrigo Daniel Zanoni¹¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p2698-2709>

Artigo recebido em 30 de Setembro e publicado em 20 de Novembro

REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

Este artigo revisa os recentes avanços no tratamento do melanoma avançado e metastático, com foco em imunoterapias, terapias direcionadas e abordagens cirúrgicas. O tebentafusp demonstrou benefícios significativos na sobrevida global de pacientes com melanoma uveal metastático, especialmente entre os HLA-A*02:01 positivos, sugerindo seu potencial como opção terapêutica de primeira linha. O pembrolizumabe, usado como adjuvante em estágios iniciais de melanoma ressecado, mostrou-se eficaz na redução do risco de metástase à distância e recorrência. A combinação de ipilimumabe e nivolumabe também apresentou alta eficácia no tratamento de metástases cerebrais de melanoma, superando as taxas de sobrevida de terapias convencionais. Para melanomas raros, como o melanoma vaginal, a cirurgia permanece central, enquanto a imunoterapia é limitada pelo custo. Estudos com encorafenibe e binimetinibe indicam benefício duradouro em pacientes com mutação BRAF, e o uso de biomarcadores do microbioma surge como uma área promissora para otimizar respostas à imunoterapia. Este conjunto de estudos amplia as opções terapêuticas e propõe estratégias personalizadas, apesar dos desafios econômicos e de acesso.

Palavras-chave: Dermatologia, melanoma, tratamento.



Innovative Therapies in the Fight Against Melanoma: The Impact of Immunological Approaches and Targeted Therapies

ABSTRACT

This article reviews recent advancements in the treatment of advanced and metastatic melanoma, focusing on immunotherapies, targeted therapies, and surgical approaches. Tebentafusp has demonstrated significant overall survival benefits in patients with metastatic uveal melanoma, especially among HLA-A*02:01-positive individuals, suggesting its potential as a first-line therapeutic option. Pembrolizumab, used as an adjuvant in early stages of resected melanoma, has proven effective in reducing the risk of distant metastasis and recurrence. The combination of ipilimumab and nivolumab has also shown high efficacy in treating brain metastases from melanoma, surpassing survival rates of conventional therapies. For rare melanomas, such as vaginal melanoma, surgery remains central, while immunotherapy is limited due to cost. Studies with encorafenib and binimetinib indicate durable benefits for patients with the BRAF mutation, and the use of microbiome biomarkers emerges as a promising area to optimize immunotherapy responses. This body of studies expands therapeutic options and proposes personalized strategies despite economic and access challenges.

Keywords: Dermatology, melanoma, treatment.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal Fluminense (UFF). ²Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará. ³Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário Metropolitano da Amazônia. ⁴Acadêmico de Medicina pela Universidade do Vale do Itajaí. ⁵Acadêmico de Medicina pela UniEvangélica. ⁶Acadêmico de Medicina pela Anhanguera-UNIDERP. ⁷Acadêmico de Medicina pela Universidade Católica de Brasília. ⁸Acadêmico de Medicina pela Universidade Nilton Lins. ⁹Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte. ¹⁰Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa. ¹¹Graduação em Medicina pela PUC Campinas; Pós Graduação em Dermatologia e Cirurgia Dermatológica pelo Instituto BWS-SP; Mestre em Saúde Coletiva pela Faculdade de São Leopoldo Mandic Campinas-SP.

Autor correspondente: Leonardo Pereira Levada leonardolevada007@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

No nível basal da epiderme, localizam-se os melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina, o pigmento que absorve a radiação UV. Embora constituam uma minoria celular na epiderme, com aproximadamente 1500 melanócitos por milímetro quadrado, esses melanócitos se dividem raramente, menos de duas vezes por ano. Em resposta à radiação UV, queratinócitos produzem o hormônio α -MSH, que se liga ao receptor MC1R dos melanócitos, estimulando a síntese de melanina. Esta melanina é então transferida para os queratinócitos vizinhos, acumulando-se e protegendo os núcleos dessas células dos efeitos mutagênicos da radiação UV. Com a maturação dos queratinócitos, ocorre a queratinização e morte celular, resultando em uma camada externa de células mortas e pigmentadas, que serve como barreira protetora (DAVIS et al., 2023).

A melanina nos melanócitos existe em duas formas: a eumelanina, de pigmentação preta ou marrom, e a feomelanina, de coloração vermelha ou amarela. A proporção entre esses dois tipos de melanina determina a cor da pele, e não a quantidade de melanócitos, que é constante entre diferentes tipos de pele. A eumelanina, mais escura, é mais eficaz contra a radiação UV, conferindo menor risco de câncer de pele para pessoas com pele escura. Em contrapartida, a feomelanina oferece menos proteção e, durante sua produção, gera carcinógenos. Pessoas com pele clara, cabelo loiro ou ruivo e olhos claros, que possuem mais feomelanina e variantes menos funcionais do gene MC1R, apresentam risco elevado para o desenvolvimento de melanoma, pois as mutações causadas pelos danos UV se acumulam mais facilmente em regiões sensíveis do genoma, favorecendo o aparecimento de cânceres de pele (DAVIS et al., 2023).

O melanoma é uma doença rara, mas altamente letal, originada dos melanócitos e representa apenas 4% dos casos de câncer de pele, mas responde por 75% das mortes. Embora tenha sido documentado desde o século V por Hipócrates e encontrado em múmias pré-colombianas, sua incidência aumentou na modernidade, especialmente devido à exposição ao sol. A doença é classificada tanto pelo local de origem quanto pelo acúmulo de mutações genéticas, como as mutações BRAF e NRAS, que desregulam vias celulares (DAVIS et al., 2023).

O presente estudo teve como objetivo primordial realizar uma metódica e abrangente revisão da literatura científica, com o escopo de condensar e apresentar de maneira concisa os mais atuais e pertinentes achados acerca das estratégias terapêuticas empregadas no manejo do paciente acometido por essa complexa condição. O propósito inextricavelmente entrelaçado com esta empreitada reside na compilação e análise exaustiva das mais recentes abordagens, terapias e descobertas científicas, com vistas a fornecer uma visão panorâmica que possa subsidiar de forma substancial a tomada de decisão clínica e orientar a prática médica contemporânea frente a esta patologia multifacetada e desafiadora.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em novembro de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Melanoma”, “Treatment” e “Therapy” e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Melanoma”, “Terapia” e “Cuidado”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: Revisões Sistemáticas, Meta-análises e Ensaio Clínicos Randomizados, em inglês “Systematic Reviews”, “Meta-analyses” e “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano, com o intuito de se analisar avanços de novos estudos publicados nesse período; que possuíssem texto completo disponível, nos idiomas português ou inglês e que abordassem acerca de novas evidências sobre o tratamento/manejo do Melanoma. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

Inicialmente na busca, identificou-se 30.046 artigos, mas para garantir uma literatura mais recente, excluímos aqueles publicados antes de 2023, resultando em 885 artigos. Após aplicar os filtros descritos acima na plataforma, obteve-se 51 artigos. O processo exigiu um esforço considerável por parte dos autores, que analisaram minuciosamente títulos e resumos, organizando os artigos selecionados por tópicos. Para assegurar precisão e uma abordagem mais descritiva, excluiu-se a literatura não relevante ao estudo ou que não abordava o manejo do Melanoma como tema principal. Dessa forma, apenas 10 dos artigos encontrados foram explorados nesta revisão.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

REVISÃO DA LITERATURA

Um estudo conduzido reafirma o benefício de sobrevida global do tebentafusp em pacientes com melanoma uveal metastático, após acompanhamento de 3 anos. Os resultados mostram que 27% dos pacientes tratados com tebentafusp estavam vivos após 3 anos, em comparação com 18% no grupo de controle (recebendo pembrolizumabe, ipilimumabe ou dacarbazina). A sobrevida global com o tebentafusp é superior às taxas históricas de imunoterapias usadas para melanoma cutâneo, indicando que o tebentafusp pode oferecer maior controle da doença e respostas mais duradouras. Embora a sobrevida livre de progressão e as respostas radiográficas tenham subestimado o benefício de sobrevida geral, uma redução precoce nos níveis de ctDNA em pacientes tratados com tebentafusp correlacionou-se fortemente com a sobrevida, sugerindo uma medida precoce de eficácia da terapia (HASSEL et al., 2023).

Quanto ao perfil de segurança, o tebentafusp foi bem tolerado, com eventos adversos majoritariamente mediados por citocinas ou relacionados à pele, sendo mais comuns no início do tratamento e diminuindo com o tempo. Não foram observados efeitos colaterais autoimunes graves, comuns em inibidores de pontos de controle imunológico, como colite ou tireoidite. Embora 19% dos pacientes tenham desenvolvido



anticorpos neutralizantes, a eficácia e segurança da terapia não foram comprometidas. Esses achados reforçam o potencial do tebentafusp como opção de tratamento para pacientes HLA-A*02:01 positivos com melanoma uveal metastático, trazendo perspectivas promissoras para o manejo de uma doença que possui opções terapêuticas limitadas (HASSEL et al., 2023).

Na quarta análise do estudo KEYNOTE-716, o pembrolizumabe mostrou-se eficaz como terapia adjuvante em pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB ou IIC, sustentando os benefícios de sobrevida livre de metástase à distância (DMFS) e sobrevida livre de recorrência (RFS) em comparação ao placebo. Após mais 12 meses de acompanhamento, o pembrolizumabe continuou reduzindo o risco de metástase à distância e recorrência, com consistência nos subgrupos pré-especificados. As curvas de Kaplan-Meier para DMFS e RFS demonstraram uma separação prolongada, sugerindo uma durabilidade nos benefícios do pembrolizumabe. Os dados de segurança confirmaram um perfil administrável, reforçando a segurança do uso prolongado do medicamento, enquanto os resultados de sobrevida global serão apresentados em uma futura análise intermediária (LUKE et al., 2024).

Pacientes com melanoma em estágio IIB e IIC apresentam prognóstico e risco de recorrência comparáveis aos de estágios IIIA e IIIB. Este estudo é o primeiro com dados de longo prazo sobre terapia adjuvante com pembrolizumabe para melanoma em estágio II, uma aprovação inovadora no contexto desse estágio de melanoma. Outros estudos de terapia adjuvante, como o CheckMate-76K com nivolumabe e o COLOMBUS-AD com encorafenibe mais binimetinibe, também apresentam resultados positivos, sugerindo um avanço nas opções de tratamento para esta população. O pembrolizumabe ainda está sendo investigado em estudos adicionais como o KEYVIBE-010 e V940-001, para combinações adjuvantes inovadoras, como com o vibostolimabe e terapias de neoantígeno. Esta análise final do KEYNOTE-716 reafirma a eficácia e segurança do pembrolizumabe, consolidando-o como opção terapêutica em pacientes com melanoma ressecado de alto risco em estágio IIB ou IIC (LUKE et al., 2024).

Para o tratamento de metástases cerebrais de melanoma (MBMs), terapias sistêmicas, como a inibição de BRAF combinada com MEK e imunoterapias, têm mostrado promissoras. Pacientes com mutação BRAFv600 podem se beneficiar de terapias direcionadas, como dabrafenibe/trametinibe, que visam o oncogene BRAF, responsável pelo crescimento tumoral em aproximadamente 50% dos melanomas. Imunoterapias com inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), como ipilimumabe e nivolumabe, demonstraram melhorar significativamente a sobrevida. O estudo CheckMate 204, que combinou ipilimumabe e nivolumabe, relatou uma taxa de resposta de 55% em pacientes com MBMs, com sobrevida global de 82,8% em 9 meses, muito superior às taxas históricas de controle com radioterapia isolada (BELLUR et al., 2023).

A quimioterapia, por outro lado, tem papel limitado em MBMs, pois a temozolomida e a fotemustina, mesmo em combinação com radioterapia de cérebro inteiro (WBRT), não mostraram impacto significativo na sobrevida. A imunoterapia segue como um pilar no tratamento de MBMs, com evidências favoráveis para agentes como ipilimumabe e nivolumabe, e com pembrolizumabe demonstrando um perfil de toxicidade aceitável e taxa de resposta clínica em 26% dos casos. O estudo ABC revelou que a combinação de ipilimumabe e nivolumabe foi mais eficaz que a monoterapia, com taxas de resposta imunológica variando conforme o grupo de tratamento, reforçando a



eficácia de combinações imunoterapêuticas em pacientes com melanoma metastático cerebral (BELLUR et al., 2023).

O tratamento do melanoma maligno vaginal primário, um tumor raro e agressivo, ainda se baseia principalmente em intervenções cirúrgicas, devido à falta de um sistema de estadiamento e diretrizes de tratamento bem estabelecidas. A cirurgia, incluindo ressecções locais e, em casos mais graves, vaginectomia total com ou sem histerectomia, é indicada para alcançar margens negativas, embora o escopo do procedimento ideal seja controverso. Radioterapia e quimioterapia são geralmente reservadas para estágios avançados ou para casos de recorrência, mas apresentam eficácia limitada e variada, com a quimioterapia sendo aplicada de forma seletiva e mais comum em cenários onde há limitação financeira para imunoterapias mais modernas. Inibidores de checkpoint imunológico, como nivolumabe e pembrolizumabe, têm mostrado bons resultados em melanomas avançados ou metastáticos, e, embora sejam promissores, enfrentam limitações econômicas para uso generalizado (BAI et al., 2023).

A imunoterapia e as terapias direcionadas têm se destacado como abordagens alternativas e possivelmente mais eficazes para o melanoma avançado, mas sua aplicação clínica ainda precisa ser validada por estudos de larga escala. Casos individuais indicam que a combinação de cirurgia com imunoterapia pode melhorar o prognóstico e prolongar a sobrevida, mesmo em casos de recidiva e metástase. No caso apresentado, a paciente foi tratada com cirurgia extensa, mas, devido a restrições financeiras, optou por quimioterapia pós-operatória ao invés de imunoterapia. Até o momento, o quadro clínico se mantém estável, mas um acompanhamento prolongado será essencial para avaliar a eficácia desse tratamento. Com o desenvolvimento de novos estudos e a redução dos custos das terapias imunológicas e direcionadas, espera-se que opções mais acessíveis e eficazes possam ser amplamente aplicadas no futuro (BAI et al., 2023).

Nos pacientes com melanoma tratados com nivolumabe adjuvante, a recorrência precoce da doença (em até 12 meses) foi associada a uma sobrevida inferior após o início de novas linhas de tratamento subsequente (SST), em comparação com os pacientes que tiveram recorrência tardia (>12 meses). Em casos de recorrência tardia, os pacientes se beneficiaram mais da monoterapia anti-PD-1 subsequente, sugerindo que o tempo de recorrência pode indicar a sensibilidade ao retratamento com esse tipo de imunoterapia. Tanto pacientes com recorrência precoce quanto tardia responderam bem a terapias com ipilimumabe ou inibidores de BRAF/MEK, dependendo da presença de mutações BRAF, o que ressalta o papel dessas terapias em contextos avançados. No entanto, a eficácia do tratamento pode ser limitada pela agressividade da doença em casos de recorrência precoce, indicando uma provável resistência primária (WEBER et al., 2024).

A sobrevida pós-recorrência foi melhor para pacientes com recorrência tardia em todas as terapias, especialmente na sobrevida global (OS), onde a diferença foi de 36% entre recorrências precoces e tardias após 24 meses. Apesar das limitações da análise descritiva e do viés de seleção de pacientes, os resultados sugerem que a recorrência precoce após tratamento anti-PD-1 adjuvante é um indicador de menor benefício na reexposição a monoterapia anti-PD-(L)1. A resposta ao ipilimumabe foi promissora em casos de recorrência precoce, sugerindo que esse medicamento pode modular a imunogenicidade do tumor, favorecendo uma resposta subsequente. Em resumo, os dados apontam a importância do desenvolvimento de novos tratamentos adjuvantes para reduzir recorrências precoces e a necessidade de biomarcadores

preditivos para guiar as escolhas terapêuticas no tratamento adjuvante do melanoma (WEBER et al., 2024).

A análise de 7 anos do estudo COLUMBUS parte 1 reforça os benefícios de longo prazo do uso combinado de encorafenibe e binimetinibe para pacientes com melanoma BRAF V600E/K mutante irresssecável ou metastático. Esse tratamento apresentou sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) superiores em comparação com o vemurafenibe, tanto na terapia combinada quanto na monoterapia com encorafenibe. Independentemente de fatores como idade e níveis de lactato desidrogenase, pacientes tratados com a combinação de encorafenibe e binimetinibe demonstraram melhorias na OS e uma menor necessidade de terapias subsequentes. Além disso, a sobrevida específica para o melanoma foi mais alta para esses pacientes, sugerindo benefícios consistentes e sustentáveis (SCHADENDORF et al., 2024).

A maioria dos eventos adversos no grupo tratado com encorafenibe e binimetinibe foi manejável, sem novos sinais de toxicidade a longo prazo. Comuns foram náusea, diarreia, vômito, artralgia e fadiga, ocorrendo principalmente no primeiro ano de tratamento. Menos pacientes nesse grupo precisaram interromper o tratamento devido a efeitos colaterais em comparação com os grupos de monoterapia. A duração da interrupção de doses foi menor entre os respondedores de longo prazo, dos quais aproximadamente dois terços permaneciam em tratamento ao final do estudo (SCHADENDORF et al., 2024).

Esses dados se somam às evidências de que a combinação de inibidores BRAF e MEK é eficaz tanto como terapia de primeira linha quanto para pacientes previamente tratados com imunoterapia. A análise dos estudos DREAMseq e SECOMBIT sugere que alguns pacientes podem se beneficiar dessa abordagem antes da imunoterapia, reforçando o potencial do encorafenibe e binimetinibe para alcançar respostas sustentadas. Limitações incluem o viés da análise de sobrevida a partir do início de segunda linha e o pequeno tamanho da amostra para respondedores de longo prazo (SCHADENDORF et al., 2024).

Concluindo, 27,4% dos pacientes tratados com encorafenibe e binimetinibe estavam vivos após 7 anos, e 21,2% permaneceram livres de progressão. Esses achados consolidam o valor de encorafenibe mais binimetinibe no manejo do melanoma metastático BRAF V600E/K, oferecendo diretrizes promissoras para identificar pacientes que responderão bem ao tratamento em longo prazo (SCHADENDORF et al., 2024).

A análise post hoc dos dados de pacientes com melanoma estágio IIB ou IIC ressecado indicou que o pembrolizumabe adjuvante oferece benefício consistente em termos de sobrevida livre de recorrência (RFS) e sobrevida livre de metástase à distância (DMFS), independentemente de características histopatológicas adversas, como espessura tumoral > 4 mm, presença de ulceração e alta taxa mitótica. O benefício pareceu ainda mais evidente entre os pacientes com linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) presentes, embora o tamanho da amostra limitado tenha produzido intervalos de confiança amplos. Na análise multivariada, espessura do tumor, taxa mitótica e tipo de tratamento se destacaram como fatores independentes importantes para RFS e DMFS (SCHADENDORF et al., 2024).

Os achados reforçam a eficácia do pembrolizumabe como adjuvante em melanoma ressecado estágio IIB/IIC, independentemente das variáveis histopatológicas que afetam o prognóstico, como espessura de Breslow, presença de ulceração e subtipo

de melanoma. Esse estudo é um dos primeiros a analisar de forma abrangente a eficácia de inibidores de PD-1 em subgrupos histopatológicos específicos, contribuindo com dados relevantes que apoiam o uso do pembrolizumabe nessa população de alto risco. No entanto, limitações, como o pequeno número de pacientes em alguns subgrupos e a natureza post hoc da análise, sugerem cautela na interpretação dos resultados (SCHADENDORF et al., 2024).

A análise ponderada por pontuação de propensão entre pacientes com melanoma uveal metastático (mUM) revelou que o tebentafusp proporcionou uma sobrevida global (OS) significativamente superior em comparação à combinação de nivolumabe e ipilimumabe em pacientes não tratados previamente, com taxas de sobrevida de um ano de 73% para o tebentafusp versus 50% para a combinação de imunoterápicos. No entanto, entre pembrolizumabe e a combinação de nivolumabe e ipilimumabe, não foi encontrada diferença significativa na sobrevida. Além disso, estudos prévios também sustentam o benefício de OS do tebentafusp, sugerindo que nivolumabe mais ipilimumabe pode não oferecer uma vantagem de sobrevida clinicamente significativa sobre o pembrolizumabe em casos de mUM (PILATOS et al., 2023).

O tebentafusp, com seu mecanismo de redirecionamento de células T independente de imunidade tumoral preexistente, mostrou-se eficaz mesmo em tumores "frios" como o mUM, que apresentam baixa carga mutacional e pouca expressão de PDL1. Por outro lado, os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) atuam melhor em tumores com resposta imune pré-existente. A análise comparativa também observou toxicidade aumentada com a combinação nivolumabe e ipilimumabe em comparação à monoterapia com anti-PD1 ou ao tebentafusp, sugerindo que a combinação de ICIs deve ser reservada para casos específicos. Esses achados favorecem o uso do tebentafusp como primeira linha em pacientes HLA-A*02:01+ com mUM não tratados anteriormente, consolidando-o como uma opção preferencial (PILATOS et al., 2023).

Um estudo conduzido representa o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado por placebo que utiliza a estratificação de biomarcadores baseada na abundância de Ruminococcaceae no microbioma fecal de pacientes com melanoma avançado, antes da imunoterapia com nivolumabe. Apesar das dificuldades de recrutamento causadas pela pandemia de COVID-19, o pré-condicionamento com vancomicina seguido da intervenção com SER-401 foi bem tolerado, com apenas um evento adverso grave relacionado à insuficiência adrenal, considerado não relacionado ao tratamento. A estratificação dos pacientes em grupos de alta e baixa abundância de Ruminococcaceae foi precisa, o que sugere a viabilidade de estudos semelhantes que utilizem biomarcadores para investigações sobre intervenções no microbioma. No entanto, o estudo não teve poder estatístico suficiente para conclusões definitivas sobre a eficácia do tratamento (GLITZA et al., 2024).

A análise do microbioma mostrou uma redução na diversidade bacteriana e mudanças nas vias metabólicas associadas à resposta à imunoterapia após o pré-condicionamento com vancomicina, o que coincidiu com o aumento de inflamação sistêmica. Essas alterações não persistiram após o início do tratamento com SER-401 e nivolumabe, sugerindo que o pré-condicionamento com antibióticos pode ter influenciado a resposta do microbioma de forma negativa. Embora a ausência de um grupo de controle de FMT e a falta de dados dietéticos limitem os resultados, o estudo

destaca a importância do planejamento cuidadoso de regimes de pré-condicionamento e intervenções no microbioma para melhorar as respostas à imunoterapia em futuros ensaios clínicos (GLITZA et al., 2024).

O presente artigo analisa estudos recentes sobre terapias para melanoma avançado e metastático, apresentando uma ampla gama de tratamentos, incluindo imunoterapias, terapias-alvo, e intervenções cirúrgicas para casos específicos, como melanoma vaginal primário e cerebral metastático. Cada estudo traz abordagens inovadoras ou comparativas, contribuindo para o avanço no manejo de uma doença tradicionalmente difícil de tratar.

Inicialmente, o destaque para o tebentafusp no melanoma uveal metastático oferece uma perspectiva promissora ao demonstrar benefícios de sobrevida global em relação a outras imunoterapias convencionais. O estudo reforça a eficácia do tebentafusp, especialmente em pacientes HLA-A*02:01 positivos, onde houve um aumento significativo de sobreviventes após três anos. A correlação entre a redução de ctDNA e a sobrevida ilustra o potencial de biomarcadores como indicadores precoces de resposta terapêutica. Esses dados contribuem para preencher a lacuna de opções eficazes para melanoma uveal metastático, que possui um cenário terapêutico mais restrito.

No estudo KEYNOTE-716, o pembrolizumabe adjuvante demonstrou prolongar a sobrevida livre de metástase e recorrência em pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB ou IIC. Ao comparar com placebo, o pembrolizumabe revelou-se uma terapia eficaz em reduzir a metástase à distância e a recorrência, validando a segurança e eficácia do uso adjuvante em melanomas de alto risco em estágios iniciais. Ao explorar subgrupos e outras terapias adjuvantes, como o nivolumabe, o texto enfatiza o potencial de tratamentos personalizados com base em marcadores histopatológicos e genéticos.

Para o tratamento de metástases cerebrais de melanoma (MBMs), os dados de inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), como o ipilimumabe e nivolumabe, destacam o papel significativo dessas imunoterapias em melhorar a sobrevida. Estudos como o CheckMate 204, que combina os dois agentes, mostram uma resposta promissora, superando as taxas de sobrevida histórica de terapias convencionais como radioterapia isolada. Esse avanço é particularmente significativo, considerando o perfil agressivo e pobre prognóstico associado às metástases cerebrais.

Por outro lado, a terapia para melanoma maligno vaginal evidencia a importância das intervenções cirúrgicas e a necessidade de alternativas economicamente viáveis, dado que a imunoterapia e as terapias-alvo permanecem limitadas em sua acessibilidade. A ênfase em um manejo multimodal adaptado à realidade financeira e ao estadiamento do tumor ressalta a complexidade do tratamento e a desigualdade no acesso a terapias inovadoras.

O texto discute também o uso de encorafenibe e binimetinibe, que demonstraram benefícios de longo prazo na sobrevida de pacientes com melanoma BRAF V600E/K mutante. Com a extensão da sobrevida e a manutenção de uma boa qualidade de vida, esse regime terapêutico se consolida como uma opção efetiva, especialmente para pacientes não respondentes à imunoterapia. Os dados de estudos como DREAMseq e SECOMBIT ressaltam a importância de regimes de tratamento flexíveis que permitem adaptação conforme a resposta do paciente.

Outro ponto relevante é a análise de biomarcadores do microbioma fecal para



predizer a resposta à imunoterapia com nivolumabe. Embora o estudo sobre a intervenção com SER-401 e pré-condicionamento com vancomicina apresente limitações, ele abre caminho para investigações sobre como intervenções no microbioma poderiam potencializar ou modular a resposta imune.

Em conclusão, o conjunto de estudos analisado representa avanços significativos ediversificados no tratamento do melanoma. A introdução de novas terapias e a integração de biomarcadores mostram-se fundamentais para otimizar o manejo e personalizar o tratamento. No entanto, o acesso desigual e as restrições econômicas continuam como barreiras para a aplicação mais ampla desses avanços.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços terapêuticos discutidos neste artigo consolidam novas perspectivas no tratamento do melanoma avançado e metastático, com terapias imunológicas e direcionadas mostrando resultados promissores em várias subpopulações. A eficácia do tebentafusp em melanoma uveal metastático e a aplicação adjuvante do pembrolizumabe em estágios iniciais de alto risco destacam o potencial de tratamentos personalizados, enquanto a combinação de encorafenibe e binimetinibe reforça a efetividade em pacientes com mutação BRAF. No entanto, a acessibilidade e o custo dessas terapias emergem como desafios a serem superados para ampliar o impacto desses avanços, sugerindo que a redução de barreiras econômicas será essencial para que as inovações terapêuticas se traduzam em benefícios reais e abrangentes para os pacientes com melanoma.

REFERÊNCIAS

DAVIS, L. E.; SHALIN, S. C.; TACKETT, A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biology & Therapy*, v. 20, n. 11, p. 1366–1379, 1 ago. 2019.

HASSEL, J. C. et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 21 out. 2023.

LUKE, J. J. et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. *Journal of clinical oncology*, v. 42, n. 14, p. 1619–1624, 10 maio 2024.

BELLUR, S. et al. Management of Brain Metastases: A Review of Novel Therapies. *Seminars in Neurology*, v. 43, n. 06, p. 845–858, 27 nov. 2023.

BAI, S. et al. Treatment of primary vaginal malignant melanoma and review of previous literature: A case report. *Medicine*, v. 102, n. 49, p. e36128–e36128, 8 dez. 2023.

WEBER, J. et al. Outcomes With Postrecurrence Systemic Therapy Following Adjuvant Checkpoint Inhibitor Treatment for Resected Melanoma in CheckMate 238. *Journal of Clinical Oncology*, 5 ago. 2024.



SCHADENDORF, D. et al. COLUMBUS 7-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. *European Journal of Cancer*, p. 114073–114073, 1 abr. 2024.

SCHADENDORF, D. et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma: Outcomes in histopathologic subgroups from the randomized, double-blind, phase 3 KEYNOTE-716 trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 12, n. 3, p. e007501–e007501, 1 mar. 2024.

PILATOS, J. M. et al. Overall Survival From Tebentafusp Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in First Line Metastatic Uveal Melanoma: A Propensity Score Weighted Analysis. *Annals of Oncology*, 1 dez. 2023.

GLITZA, I. C. et al. Randomized Placebo-Controlled, Biomarker-Stratified Phase Ib Microbiome Modulation in Melanoma: Impact of Antibiotic Preconditioning on Microbiome and Immunity. *Cancer discovery*, p. OF1–OF15, 4 abr. 2024.